

DERIVADOS DE PIPERIDINA COMO ANTAGONISTA DE RECEPTORES DE OREXINA

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con derivados de piperidina como antagonistas de receptores de orexina y composiciones de los mismos, y se relaciona con sus usos en la preparación de un medicamento para el tratamiento del insomnio, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, apnea obstructiva del sueño, hipersomnia, ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo, ataques de pánico, adicción a la nicotina o trastorno alimentario compulsivo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La orexina producida por el hipotálamo incluye dos neuropéptidos: orexina A (OX-A) (un péptido con 33 aminoácidos) y orexina B (OX-B) (un péptido con 28 aminoácidos) (Sakurai T., et al., Cell, 1998, 92, 573-585). Se observa que la orexina puede estimular el consumo de alimentos en ratas, es decir, en el mecanismo de retroalimentación central de regulación de la conducta alimenticia, el péptido juega un papel fisiológico como medio (Sakurai T. et al., Cell, 1998, 92, 573-585). La orexina puede regular el estado de sueño e insomnio, con lo que proporciona potencialmente un nuevo método para el tratamiento del sueño en pacientes con insomnio o paroxismo (Chemelli R.M. et al., Cell, 1999, 98, 437-451). La orexina también juega un papel en los despertares, la motivación, el aprendizaje y la memoria (Harris, et al., Trends Neurosci., 2006, 29 (10), 571-577). Dos receptores de orexina han sido clonados y caracterizados en mamíferos, los cuales pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a la proteína G (Sakurai T. et al., Cell, 1998, 92, 573-585): El receptor de orexina-1 (OX1R) es selectivo para OX-A y el receptor de orexina-2 (OX2R) es capaz de unir OX-A y OX-B. Se cree que el papel fisiológico de la orexina se asume como preformado con uno o ambos receptores OX1 y OX2 (dos subtipos de receptor de orexina).

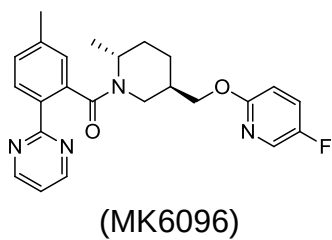
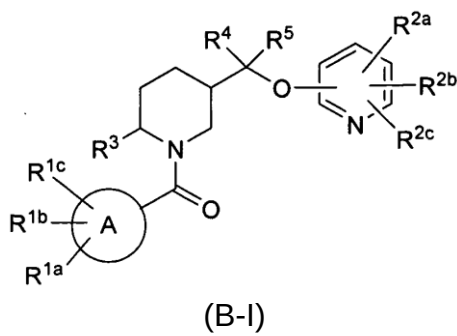
Los receptores de orexina pueden encontrarse en el cerebro de animales de sangre caliente y están involucrados en muchas enfermedades, por ejemplo, depresión; ansiedad; adicción; trastorno obsesivo compulsivo; neurosis afectiva; neurosis depresiva; neurosis de angustia; trastorno distímico; trastornos de la conducta; trastornos del estado de ánimo; disfunción sexual; disfunción psicosexual; trastorno de género; esquizofrenia; enfermedad maníaco-depresiva; delirio; demencia; retraso mental grave y trastornos del movimiento, tales como la enfermedad de Huntington y el síndrome de Tourette; trastornos alimentarios tales como anorexia, bulimia, caquexia y obesidad; comportamiento alimentario adictivo; comportamiento según trastorno alimentario compulsivo; enfermedad cardiovascular; diabetes; trastornos del apetito y el gusto; emesis, vómitos, náuseas; asma; cáncer; enfermedad de Parkinson; síndrome de Cushing; adenoma basófilo; prolactinoma; hiperprolactinemia; tumor o adenoma de la pituitaria; enfermedad hipotalámica; enfermedad intestinal inflamatoria; disfunción gástrica; úlcera gástrica; degradación genital por obesidad; trastornos de la pituitaria; trastornos de la glándula pituitaria; hipogonadismo hipofisario; hiperactividad pituitaria; hipogonadismo hipotalámico; enfermedad extensa de Kallmann (anosmia, hiposmia); amenorrea funcional o psicógena; hipopituitarismo; hipotiroidismo hipotalámico; disfunción suprarrenal del hipotálamo; hiperprolactinemia repentina; deficiencia de la hormona del crecimiento por enfermedad hipotalámica; falta repentina de crecimiento; enanismo; gigantismo; acromegalia; ritmos biológicos y circadianos alterados; trastornos del sueño asociados con enfermedades tales como trastornos neurológicos, dolor neuropático y síndrome de piernas inquietas; enfermedades cardíacas y pulmonares, insuficiencia cardíaca aguda y congestiva; hipotensión; hipertensión; retención urinaria; osteoporosis; angina; infarto agudo de miocardio; accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico; hemorragia subaracnoidea; úlceras; reacción alérgica; hipertrofia prostática benigna; falla renal crónica; enfermedad del riñón; intolerancia a la glucosa; migraña; hiperalgesia; dolor; sensibilidad potenciada o exagerada al dolor tal como

hiperalgesia, causalgia y alodinia; dolor agudo; dolor ardiente; dolor facial atípico; dolor neuropático; dolor de espalda; síndrome de dolor regional complejo I y II; dolor artrítico; dolor por lesiones deportivas; y dolor relacionado con infecciones (tal como VIH), el dolor post-quimioterapia; dolor post-accidente cerebrovascular; dolor postoperatorio; neuralgia; vómitos, náuseas, vómitos; trastornos relacionados con el dolor visceral, tales como síndrome del intestino irritable y angina; migraña; incontinencia de la vejiga urinaria, por ejemplo, incontinencia de urgencia; tolerancia a narcóticos o anestésicos; trastornos del sueño; apnea del sueño; insomnio; parasomnia; síndrome de desfase horario; y trastornos neurodegenerativos, incluidas entidades de clasificación de enfermedades, tales como síndrome de atrofia de desinhibición-demencia-Parkinson-muscular; epilepsia; trastornos convulsivos y otras enfermedades relacionadas con la disfunción del sistema de orexina general.

Algunos antagonistas de receptores de orexina se divulgan en las siguientes patentes: W099/09024, WO 99/58533, WO 00/47576, WO 00/47577, WO 00/47580, WO 01/68609, W001/85693, WO 01/96302, WO 2002/044172, WO 2002/051232, WO 2002/051838, W02002/089800, WO 2002/090355, WO 2003/002559, WO 2003/002561, WO 2003/032991, W02003/037847, WO 2003/041711, WO 2003/051368, WO 2003/051872, WO 2003/051873, W02004/004733, WO 2004/026866, WO 2004/033418, WO 2004/041807, WO 2004/041816, W02004/052876, WO 2004/083218, WO 2004/085403, WO 2004/096780, WO 2005/060959, W02005/075458, W02005/118548, WO 2006/067224, WO 2006/110626, WO 2006/127550, W02007/019234, WO 2007/025069, WO 2007/061763, WO 2007/116374, WO 2007/122591, W02007/126934, WO 2007/126935, W02008/008517, WO 2008/008518, WO 2008/008551, W02008/020405, WO 2008//026149 y W02008/038251.

Además, sobre la base de las patentes anteriores, WO2008147518 (o CN101679366 B)

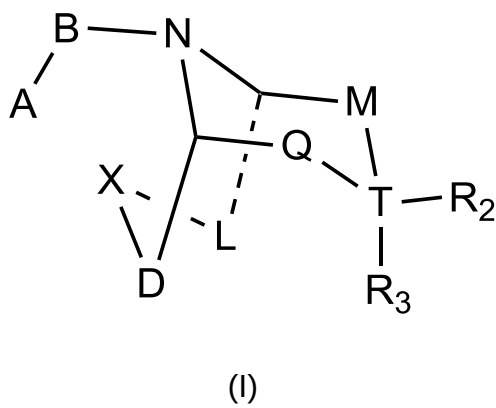
ha divulgado una estructura de fórmula B-I y MK6096:



Sin embargo, es necesario mejorar los efectos de la misma, tales como actividad, solubilidad, farmacocinética, vida media, etc.

SUMARIO DE LA INVENCION

El propósito de la presente invención es proporcionar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde:

A se selecciona de un ciclohidrocarbilo o heterociclohidrocarbilo o heterohidrocarbilo cíclico de 3-12 miembros opcionalmente sustituido; en donde el ciclohidrocarbilo o

heterociclohidrocarbilo o heterohidrocarbilo cíclico está en forma de un solo anillo, anillo bicíclico, anillo espiro, anillo condensado o anillo fusionado, y el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CN, =O, =S, OH, SH, NH₂, un alquilo C₁₋₆ o heteroalquilo o grupo hetero alquilo o grupo hetero heteroalquilo halógeno-sustituido, hidrox-sustituido, amino-sustituido o no sustituido, y un C₃₋₈ grupo cíclico o grupo heterocíclico o grupo hetero cíclico o grupo hetero heterocíclico halógeno-sustituido, hidrox-sustituido, amino-sustituido o no sustituido; en donde el heteroátomo o grupo heteroátomo se selecciona de manera independiente del alquilo C₁₋₆ sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o no sustituido C(=O)NH, C(=O)O, alquilo C₁₋₆ sustituido o cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o no sustituido NH, O, S, alquilo C₁₋₆ sustituido o cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o no sustituido C=NH, C=O, C=S, S(=O) y/o S(=O)₂, en donde el número de sustituyente, heteroátomo o grupo heteroátomo es arbitrario siempre que se alcance la estabilidad química;

B se selecciona de C(=O), S(=O) o S(=O)₂;

X se selecciona de (CH₂)_{r1}(U)_{r2}(CH₂)_{r3} opcionalmente sustituido, en donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, CN, =O, =S, OH, SH, NH₂, alquilo C₁₋₆ o heteroalquilo o grupo hetero alquilo o grupo hetero heteroalquilo halógeno-sustituido, hidrox-sustituido, amino-sustituido o no sustituido, grupo cíclico C₃₋₈ o grupo heterocíclico o grupo hetero cíclico o grupo hetero heterocíclico halógeno-sustituido, hidrox-sustituido, amino-sustituido o no sustituido, en donde el heteroátomo o grupo heteroátomo se selecciona de manera independiente de alquilo C₁₋₆ sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o no sustituido C(=O)NH, C(=O)O, alquilo C₁₋₆ sustituido o cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o no sustituido NH, O, S, alquilo C₁₋₆ sustituido o cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o no sustituido C=NH, C=O, C=S, S(=O) y/o S(=O)₂, en donde el número de sustituyente, heteroátomo o grupo heteroátomo es arbitrario siempre que se alcance la estabilidad química;

r_1 y r_3 se seleccionan de manera independiente de 0, 1 ó 2, r_2 se selecciona de 0 ó 1, y cuando r_1 , r_2 y r_3 son todos 0, significa que X es una unión de un solo ligamiento;

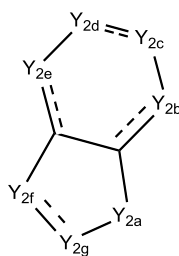
U se selecciona de halógeno sustituido, hidroxí sustituido, amino sustituido o no sustituido, o CH_2 no sustituido, alquilo C_{1-6} sustituido o cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$, $\text{C}(=\text{O})\text{O}$, alquilo C_{1-6} sustituido o cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido NH , O , S , alquilo C_{1-6} sustituido o cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido $\text{C}=\text{NH}$, $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{S}$, $\text{S}(=\text{O})$ y/o $\text{S}(=\text{O})_2$, en donde el número de sustituyente es arbitrario siempre que se alcance la estabilidad química;

D y L se seleccionan de manera independiente de CH_2 opcionalmente sustituido, en donde el sustituyente se selecciona de F, Cl, Br, I, CN, $=\text{O}$, $=\text{S}$, OH, SH, NH_2 , alquilo C_{1-6} o heteroalquilo o grupo hetero alquilo o grupo hetero heteroalquilo halógeno-sustituido, hidroxí-sustituido, amino-sustituido o no sustituido, grupo cíclico C_{3-8} o grupo heterocíclico o grupo hetero cíclico o grupo hetero heterocíclico halógeno-sustituido, hidroxí-sustituido, amino-sustituido o no sustituido, en donde el hetero átomo o grupo heteroátomo se selecciona de manera independiente de alquilo C_{1-6} sustituido, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$, $\text{C}(=\text{O})\text{O}$, alquilo C_{1-6} sustituido o cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido NH , O , S , alquilo C_{1-6} sustituido o cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido $\text{C}=\text{NH}$, $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{S}$, $\text{S}(=\text{O})$ y/o $\text{S}(=\text{O})_2$, en donde el número de sustituyente, heteroátomo o grupo heteroátomo es arbitrario siempre que se alcance la estabilidad química;

T se selecciona de C o una unión de un solo ligamiento, y R_2 y R_3 son ninguno cuando T es una unión de un solo ligamiento;

M se selecciona de $\text{C}(\text{Y})(\text{R}_{1a})$ cuando Q se selecciona de $\text{C}(\text{R}_{1b})(\text{R}_{1c})$, o M se selecciona de $\text{C}(\text{R}_{1b})(\text{R}_{1c})$ cuando Q se selecciona de $\text{C}(\text{Y})(\text{R}_{1a})$;

Y se selecciona de $-(CH_2)_{r4}(G)_{r5}(CH_2)_{r6}-Y_1$, en donde Y_1 se selecciona de $-O-E$ o una estructura de fórmula (Y_2),



(Y_2)

G se selecciona de CH_2 halógeno-sustituido, hidroxí-sustituido, amino-sustituido o no sustituido, alquilo C_{1-6} sustituido, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido NH, O, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$, $C(=O)O$ $C(=S)$, en donde el número de sustituyente es arbitrario siempre que se alcance la estabilidad química;

r_4 y r_6 se seleccionan de manera independiente de 0, 1 o 2, r_5 se selecciona de 0 o 1, y cuando r_4 , r_5 y r_6 son todos 0, significa que la estructura correspondiente es una unión de un solo ligamiento;

E se selecciona de ciclohidrocarbilo o grupo heterocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, en donde el sustituyente se selecciona de F, Cl, Br, I, CN, $=O$, $=S$, OH, SH, NH_2 , alquilo C_{1-6} o heteroalquilo o grupo hetero alquilo o grupo hetero heteroalquilo halógeno-sustituido, hidroxí-sustituido, amino-sustituido o no sustituido, grupo cíclico C_{3-8} o grupo heterocíclico o grupo hetero cíclico o grupo heterocíclico halógeno-sustituido, hidroxí-sustituido, amino-sustituido o no sustituido, en donde el heteroátomo o grupo heteroátomo se selecciona de manera independiente de alquilo C_{1-6} sustituido, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido $C(=O)NH$, $C(=O)O$, alquilo C_{1-6} sustituido o cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido NH, O, S, alquilo C_{1-6} sustituido o cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido $C=NH$, $C=O$, $C=S$, $S(=O)$ y/o $S(=O)_2$, en donde el número de sustituyente, heteroátomo o grupo heteroátomo es arbitrario siempre que

se alcance la estabilidad química;

Cada uno de Y_{2a} , Y_{2b} , Y_{2c} , Y_{2d} , Y_{2e} , Y_{2f} , e Y_{2g} se selecciona de CH_2 , CH , NH opcionalmente sustituido, o se selecciona de N , O , S , $S(=O)$, $S(=O)_2$, $C(=O)$ o $C(=S)$, y al menos uno de Y_{2a} , Y_{2b} , Y_{2c} , Y_{2d} , Y_{2e} , Y_{2f} , e Y_{2g} es CH , CH_2 o NH opcionalmente sustituido, en donde el sustituyente se selecciona de F , Cl , Br , I , CN , $=O$, $=S$, OH , SH , NH_2 , alquilo C_{1-6} o heteroalquilo o grupo hetero alquilo o grupo hetero heteroalquilo halógeno-sustituido, hidrox-sustituido, amino-sustituido o no sustituido, grupo cíclico C_{3-8} o grupo heterocíclico o grupo hetero cíclico o grupo hetero heterocíclico halógeno-sustituido, hidrox-sustituido, amino-sustituido o no sustituido, en donde el heteroátomo o grupo heteroátomo se selecciona de manera independiente de alquilo C_{1-6} sustituido, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido $C(=O)NH$, $C(=O)O$, alquilo C_{1-6} sustituido o cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido NH , O , S , alquilo C_{1-6} sustituido o cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido $C=NH$, $C=O$, $C=S$, $S(=O)$ y/o $S(=O)_2$, en donde el número de sustituyente, heteroátomo o grupo heteroátomo es arbitrario siempre y cuando se alcance la estabilidad química;

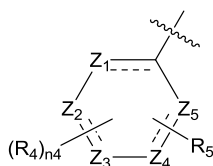
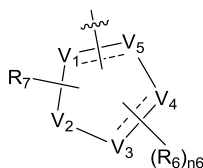
----- representa un solo enlace o una unión doble;

Cada uno de R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} , R_2 , y R_3 se seleccionan de manera independiente de H , F , Cl , Br , I , CN , $=O$, $=S$, OH , SH , NH_2 , alquilo C_{1-6} o heteroalquilo o grupo hetero alquilo o grupo hetero heteroalquilo halógeno-sustituido, hidrox-sustituido, amino-sustituido o no sustituido, grupo cíclico C_{3-8} o grupo heterocíclico o grupo hetero cíclico o grupo hetero heterocíclico halógeno-sustituido, hidrox-sustituido, amino-sustituido o no sustituido, en donde el heteroátomo o grupo heteroátomo se selecciona de manera independiente de alquilo C_{1-6} sustituido, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido $C(=O)NH$, $C(=O)O$, alquilo C_{1-6} sustituido o cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido NH , O , S , alquilo C_{1-6} sustituido o cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido $C=NH$, $C=O$, $C=S$, $S(=O)$ y/o

S(=O)₂, en donde el número de sustituyente, heteroátomo o grupo heteroátomo es arbitrario siempre que se alcance la estabilidad química; o R₂ y R₃ se conectan opcionalmente para formar un anillo; y

el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo comprende uno o más centros quirales.

De preferencia, en el compuesto anterior o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, A se selecciona de una unidad de estructura como se muestra en la fórmula (A₁) o (A₂):


$$(A_1)$$


(A₂)

en donde:

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, y Z₅ se seleccionan de manera independiente de CH o CH₂ halógeno-sustituido, hidroxi-sustituido, amino-sustituido o no sustituido, o alquilo C₁₋₆ sustituido o cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o no sustituido C(=O)NH o NH, C=N, N, O, S, S(=O), S(=O)₂, C(=O)O, C(=O) o C(=S), en donde el número de sustituyente es arbitrario siempre que se alcance la estabilidad química;

V₁, V₂, V₃, V₄, y V₅ se seleccionan de manera independiente de CH o CH₂ halógeno-sustituido, hidroxí-sustituido, amino-sustituido o no sustituido, alquilo C₁₋₆ sustituido o cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o no sustituido C(=O)NH o NH, C=N, C, N, O, S,

$S(=O)$, $S(=O)_2$, $C(=O)O$, $C(=O)$ o $C(=S)$, y al menos uno de V_1 a V_5 es C o N, en donde el número de sustituyente es arbitrario siempre que se alcance la estabilidad química;

----- representa una sola unión o una doble unión;

R_4 y R_6 se seleccionan de manera independiente de H, F, Cl, Br, I, CN, $=O$, $=S$, OH, SH, NH_2 , alquilo C_{1-6} o heteroalquilo o grupo hetero alquilo o grupo hetero heteroalquilo halógeno-sustituido, hidrox-sustituido, amino-sustituido o no sustituido, grupo cíclico C_{3-8} o grupo heterocíclico o grupo hetero cíclico o grupo hetero heterocíclico halógeno-sustituido, hidrox-sustituido, amino-sustituido o no sustituido, en donde el heteroátomo o grupo heteroátomo se selecciona de manera independiente de alquilo C_{1-6} sustituido, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido $C(=O)NH$, $C(=O)O$, alquilo C_{1-6} sustituido o cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido NH, O, S, alquilo C_{1-6} sustituido o cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido $C=NH$, $C=O$, $C=S$, $S(=O)$ y/o $S(=O)_2$, en donde el número de sustituyente, heteroátomo o grupo heteroátomo es arbitrario siempre que se alcance la estabilidad química;

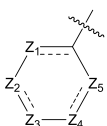
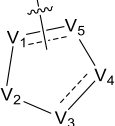
R_5 y R_7 se seleccionan de manera independiente de ciclohidrocarbilo o grupo heterocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, mientras que el sustituyente se selecciona de F, Cl, Br, I, CN, $=O$, $=S$, OH, SH, NH_2 , alquilo C_{1-6} o heteroalquilo o grupo hetero alquilo o grupo hetero heteroalquilo halógeno-sustituido, hidrox-sustituido, amino-sustituido o no sustituido, grupo cíclico C_{3-8} o grupo heterocíclico o grupo hetero cíclico o grupo hetero heterocíclico halógeno-sustituido, hidrox-sustituido, amino-sustituido o no sustituido, en donde el heteroátomo o grupo heteroátomo se selecciona de manera independiente de alquilo C_{1-6} sustituido, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido $C(=O)NH$, $C(=O)O$, alquilo C_{1-6} sustituido o cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido NH, O, S, alquilo C_{1-6} sustituido o cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido $C=NH$, $C=O$, $C=S$, $S(=O)$ y/o $S(=O)_2$, en donde el número de sustituyente, heteroátomo

o grupo heteroátomo es arbitrario siempre que se alcance la estabilidad química;

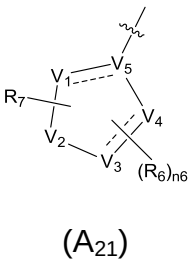
n_4 se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4; y

n_6 se selecciona de 0, 1, 2, 3.

De preferencia, en el compuesto anterior o la sal farmacéuticamente aceptable del

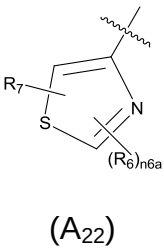
mismo, la unidad de estructura  se selecciona de fenilo o piridilo;  se selecciona de furilo, tienilo o tiazolilo.

De preferencia, en el compuesto anterior o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, la fórmula (A₂) se selecciona de una estructura de fórmula (A₂₁):



en donde V₁, V₂, V₃, V₄, V₅, R₆, R₇ y n₆ se definen como en la fórmula (A₂).

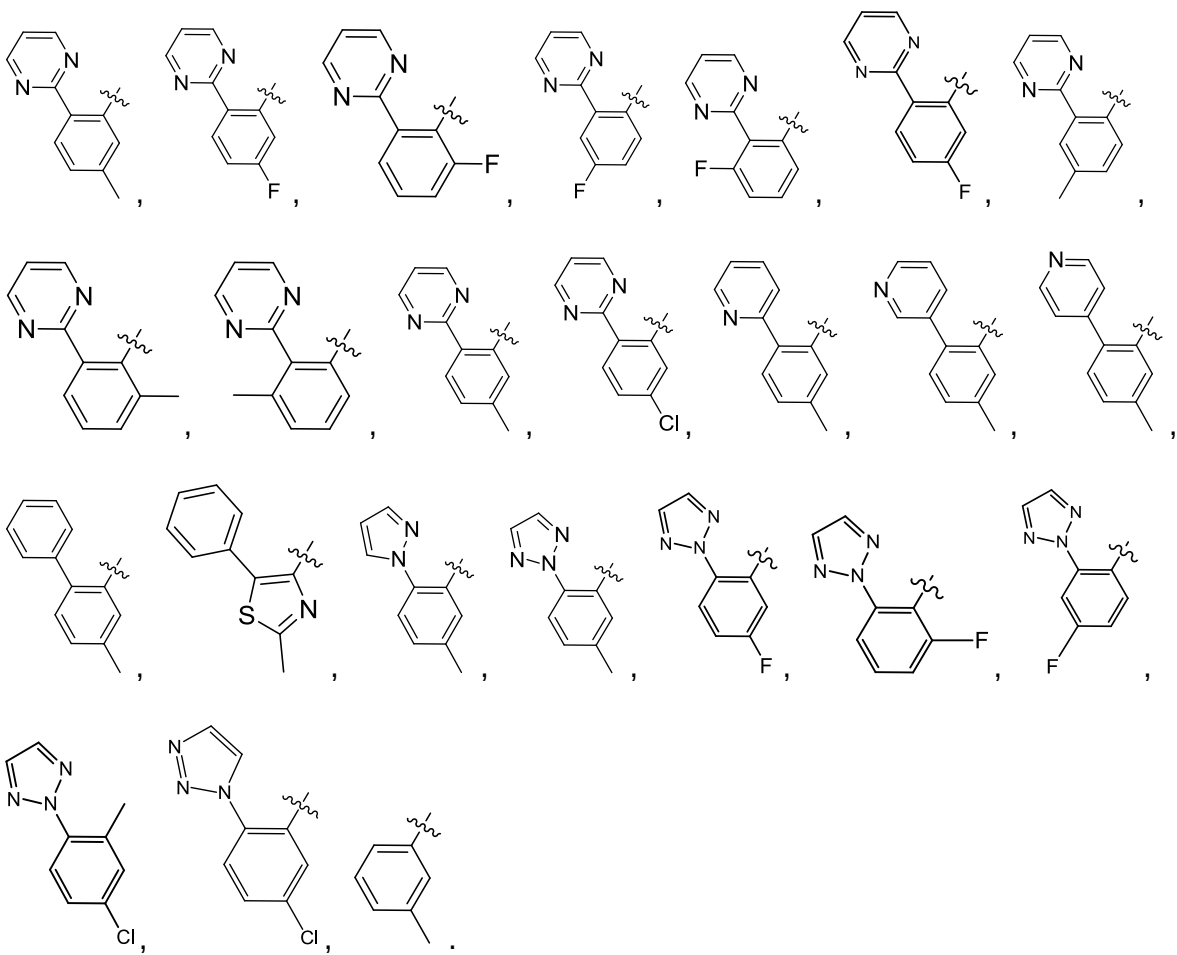
De preferencia, en el compuesto anterior o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, A se selecciona de una unidad de estructura de fórmula (A₂₂):



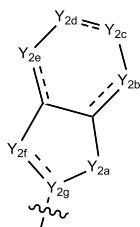
en donde R₆ y R₇ se definen como en la fórmula (A₂); y n_{6a} se selecciona de 0, 1 ó 2.

De preferencia, en el compuesto mencionado anteriormente o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el ciclohidrocarbilo o grupo heterocíclico de 5-6 miembros se seleccionan de manera independiente de fenilo, piridilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo o 1,2,5-triazolilo.

De preferencia, en el compuesto anterior o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, A se selecciona de:



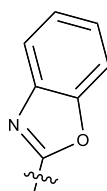
De preferencia, en el compuesto anterior o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, la fórmula (Y₂) se selecciona de una estructura de fórmula (Y₂₁):



(Y₂₁)

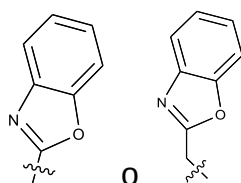
en donde Y_{2a}, Y_{2b}, Y_{2c}, Y_{2d}, Y_{2e}, Y_{2f} e Y_{2g} se definen como en la fórmula (I).

De preferencia, en el compuesto anterior o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, la fórmula (Y₂₁) se selecciona de una estructura de fórmula (Y₂₂) que es opcionalmente sustituida:

(Y₂₂)

en donde el sustituyente se selecciona de F, Cl, Br, I, CN, =O, =S, OH, SH, NH₂, alquilo C₁₋₆ o heteroalquilo o grupo hetero alquilo o grupo hetero heteroalquilo halógeno-sustituido, hidrox-sustituido, amino-sustituido o no sustituido, grupo cíclico C₃₋₈ o grupo heterocíclico o grupo hetero cíclico o grupo hetero heterocíclico halógeno-sustituido, hidrox-sustituido, amino-sustituido o no sustituido, en donde el heteroátomo o grupo heteroátomo se selecciona de manera independiente de alquilo C₁₋₆ sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o no sustituido C(=O)NH, C(=O)O, alquilo C₁₋₆ sustituido o cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o no sustituido NH, O, S, alquilo C₁₋₆ sustituido o cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o no sustituido C=NH, C=O, C=S, S(=O) y/o S(=O)₂, en donde el número de sustituyente, heteroátomo o grupo heteroátomo es arbitrario siempre que se alcance la estabilidad química.

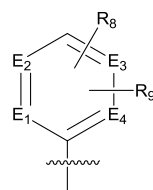
De preferencia, en el compuesto anterior o la sal farmacéuticamente aceptable del



mismo, Y se selecciona de o opcionalmente sustituido.

De preferencia, en el compuesto anterior o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, Y se selecciona de $-\text{CH}_2\text{-OE}$ o $-\text{O-E}$, en donde E se define como en la fórmula (I).

De preferencia, en el compuesto anterior o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, E se selecciona de una unidad de estructura de la fórmula (E_a):



(E_a)

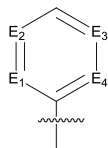
en donde:

E_1 , E_2 , E_3 , y E_4 se seleccionan de manera independiente de CH, N

halógeno-sustituido, hidroxí-sustituido, amino sustituido o no sustituido; y

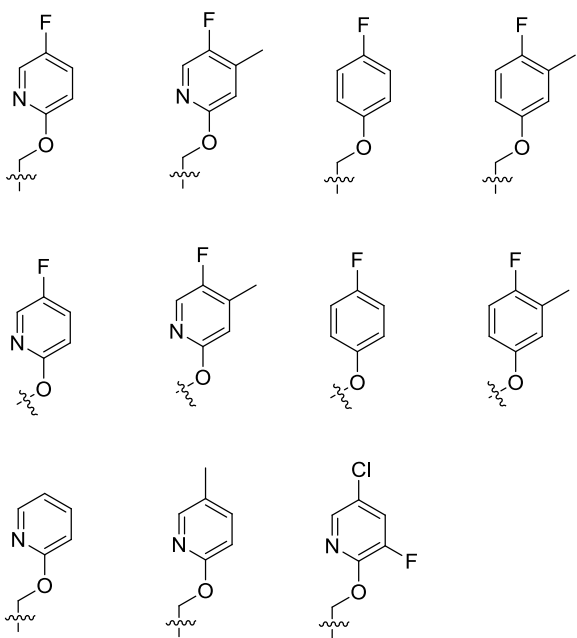
R_8 y R_9 se seleccionan de manera independiente de H, F, Cl, Br, I, CN, =O, =S, OH, SH, NH_2 , alquilo C_{1-6} o heteroalquilo o grupo hetero alquilo o grupo hetero heteroalquilo halógeno-sustituido, hidroxí-sustituido, amino-sustituido o no sustituido, grupo cíclico C_{3-8} o grupo heterocíclico o grupo hetero cíclico o grupo hetero heterocíclico halógeno-sustituido, hidroxí-sustituido, amino-sustituido o no sustituido, en donde el heteroátomo o grupo heteroátomo se selecciona de manera independiente de alquilo C_{1-6} sustituido, cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido C(=O)NH , C(=O)O , alquilo C_{1-6} sustituido o cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido NH, O, S, alquilo C_{1-6} sustituido o cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido C=NH , C=O , C=S , S(=O) y/o S(=O)_2 , en donde el número de sustituyente, heteroátomo o grupo heteroátomo es arbitrario siempre que se alcance la estabilidad química.

De preferencia, en el compuesto anterior o la sal farmacéuticamente aceptable del



mismo, la unidad de estructura se define en fenilo o piridilo, o se sustituye con tienilo o furilo.

De preferencia, en el compuesto anterior o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, Y se selecciona de:



De preferencia, en el compuesto anterior o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, U, X y G se seleccionan de manera independiente de NH o N(alquilo C₁₋₆).

De preferencia, en el compuesto anterior o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R_{1a}, R_{1b}, y R_{1c} se seleccionan de manera independiente de H, metilo, o flúor.

De preferencia, en el compuesto anterior o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R₂ y R₃ se seleccionan de manera independiente de H, metilo, flúor o ciclopropilo.

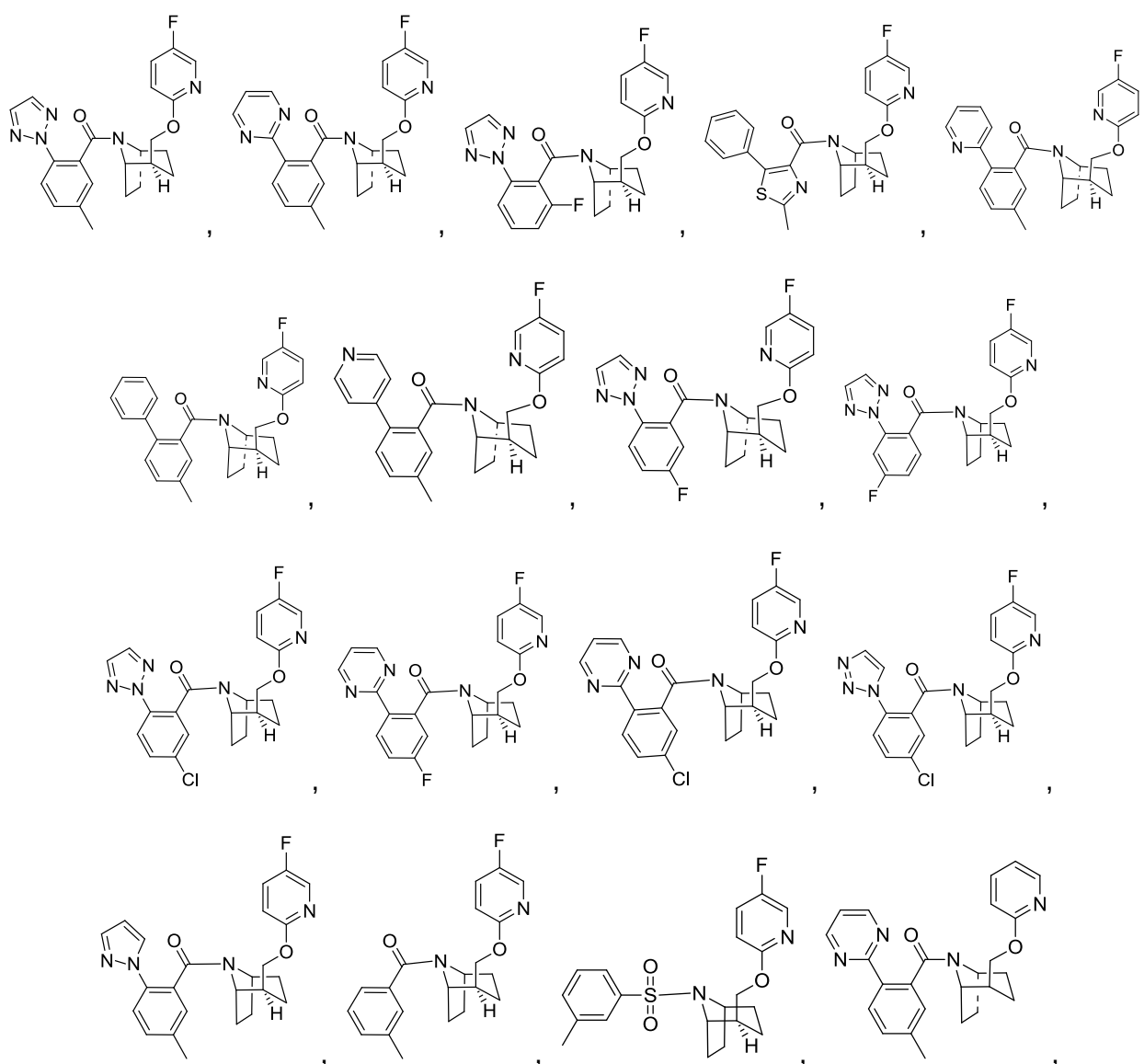
De preferencia, en el compuesto anterior o la sal farmacéuticamente aceptable del

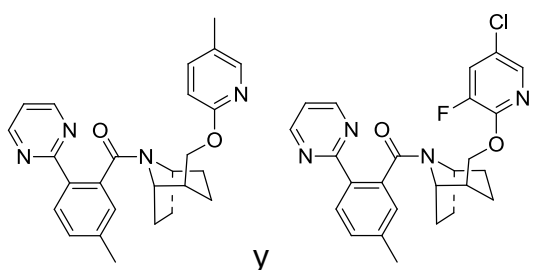
mismo, R_2 y R_3 forman juntos cicloalquilo de 3-8 miembros.

De preferencia, en el compuesto anterior o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R_2 y R_3 forman juntos ciclopropilo.

De preferencia, en el compuesto anterior o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el alquilo C_{1-6} se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo, en donde el propilo, butilo, pentilo, y hexilo son opcionalmente ciclados o parcialmente ciclados.

De preferencia, el compuesto anterior o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene cualquiera de las siguientes estructuras:





Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un uso del compuesto anterior o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento del insomnio, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, apnea obstructiva del sueño, hipersomnia, ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo, ataques de pánico, adicción a la nicotina, o trastorno alimentario compulsivo.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal del compuesto de la presente invención, que se prepara mediante un compuesto que tiene sustituyentes específicos proporcionados en la presente invención con un ácido o base relativamente no tóxico. Cuando el compuesto de la presente invención contiene grupos funcionales relativamente ácidos, las sales de adición de base se pueden obtener mediante el uso de una cantidad suficiente de base en contacto con la forma neutra de tal compuesto en solución pura o solventes inertes adecuados. La sal de adición de base farmacéuticamente aceptable comprende sodio, potasio, calcio, amonio, amina orgánica, sal de magnesio o similares. Cuando el compuesto de la presente invención contiene grupos funcionales relativamente básicos, la sal de adición de ácido se puede obtener mediante el uso de una cantidad suficiente de ácido para entrar en contacto con la forma neutra de tal compuesto en solución pura o solventes inertes adecuados. Los ejemplos de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable comprenden sales de

ácido inorgánico, en donde el ácido inorgánico comprende, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, carbonato, bicarbonato, fosfato, fosfato de hidrógeno, fosfato de dihidrógeno, sulfato, bisulfato, ácido yodhídrico, ácido fosforoso y similares; y sales de ácido orgánico, en donde el ácido orgánico comprende, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido isobutírico, ácido maleico, ácido malónico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido subérico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido ftálico, ácido bencenosulfónico, ácido sulfónico de p-tolueno, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido metanosulfónico, y similares. Además, incluye sal de aminoácidos (tales como arginina, etc.), y sal de ácidos orgánicos tales como ácido glucurónico, etc. (véase Berge et al, "Sales Farmacéuticas", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)). Ciertos compuestos de la presente invención contienen grupos funcionales tanto ácidos como básicos, por lo que se pueden convertir en sales de adición de base o ácido.

De preferencia, el compuesto se pone en contacto con una base o un ácido de manera convencional, y el compuesto original se aísla, regenerando de este modo una forma neutra del compuesto. La diferencia de la forma del compuesto original y sus diversas formas de sal es ciertas propiedades físicas, por ejemplo, la solubilidad diferente en solventes polares.

Según se usa en la presente memoria, "sal farmacéuticamente aceptable" es un derivado del compuesto de la presente invención, en donde el compuesto original es modificado por la formación de sal con un ácido o con una base. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros: sal de ácido inorgánico u orgánico de grupos básicos tales como aminas, metales alcalinos o sales orgánicas de radicales de ácidos tales como ácido carboxílico. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales no tóxicas convencionales o sales de amonio cuaternario del compuesto original, tales como sales formadas con ácido inorgánico u orgánico no tóxico. Las sales

no tóxicas convencionales incluyen, entre otros, aquellas derivadas de ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, dicho ácido inorgánico u orgánico se selecciona de ácido 2-acetoxibenzoico, ácido 2-oxietilsulfónico, ácido acético, ácido ascórbico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, bicarbonato, carbonato, ácido cítrico, ácido edético, ácido etanodisulfónico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, glucoheptonato, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, yoduro de hidrógeno, hidroxilo, hidroxilnaftaleno, ácido isetiónico, ácido láctico, lactosa, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido mandélico, loprazolam, ácido nítrico, ácido oxálico, ácido pamoico, ácido pantoténico, ácido fenilacético, ácido fosfórico, ácido poligalacturónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido acético de etileno, ácido succínico, ácido sulfámico, ácido sulfanílico, ácido sulfúrico, tanino, ácido tartárico y ácido sulfónico de p-tolueno.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar mediante el uso de un compuesto original que contiene un grupo básico o radical ácido con un método químico convencional. En general, el método de preparación de tales sales incluye: en agua o solvente orgánico o la mezcla de los mismos, el compuesto en forma de ácido o base libre reacciona con una cantidad estequiométrica de base o ácido apropiado. Generalmente, se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo.

Además de la forma de sal, el compuesto de la presente invención se puede proporcionar en forma de profármaco. Un profármaco del compuesto descrito en la presente memoria puede sufrir fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para convertir en el compuesto de la presente invención. Además, los profármacos pueden convertirse por métodos químicos o bioquímicos en un entorno *in vivo* en el compuesto de la invención.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden estar en forma de no solvatación o en forma de solvatación, incluida la forma hidratada. Generalmente, la forma de solvatación y la forma de no solvatación son comparativas, y ambas forman parte del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en forma policristalina o amorfa.

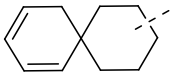
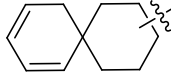
Ciertos compuestos de la presente invención pueden tener átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o uniones dobles. Los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales forman parte del alcance de la presente invención.

A menos que se especifique lo contrario, el término "sustituido" se refiere a que uno o más átomos de hidrógeno en átomos particulares es (son) sustituido(s) por un sustituyente, incluidos deuterio y variantes de hidrógeno, siempre y cuando el átomo en particular sea de valencia normal y el compuesto sea estable después de la sustitución. Cuando un sustituyente es un grupo cetona (es decir, =O), significa que dos átomos de hidrógeno se sustituyen. La sustitución del grupo cetona no se produce en el grupo aromático. El término "opcionalmente sustituido" significa que puede ser sustituido, o puede ser no sustituido. A menos que se especifique lo contrario, el tipo y número de sustituyentes pueden ser arbitrario siempre que sea químicamente factible.

A menos que se especifique lo contrario, cuando cualquier variable (por ejemplo, R) se produce más de una vez en la composición o la estructura del compuesto, su definición en cada caso es independiente. Así, por ejemplo, si un grupo es sustituido con 0-2 de R, entonces el grupo puede sustituirse opcionalmente con hasta dos R, y R en cada caso puede ser independiente. Además, se permite la combinación de sustituyentes y/o variantes de los mismos sólo si tal combinación resulta en un compuesto estable.

Cuando una de las variables se selecciona de una sola unión, significa que los dos grupos conectados se conectan directamente. Por ejemplo, cuando L representa una sola unión, A-L-Z significa que la estructura es en realidad A-Z.

A menos que se especifique lo contrario, cuando una unión de un grupo o un sustituyente puede conectarse de forma cruzada a dos átomos en un anillo, el grupo sustituyente o puede unirse a cualquier átomo del anillo. Si no se especifica el átomo en el ejemplo de grupo o sustituyente conectado a la estructura química general cuando no se menciona un compuesto en particular, el grupo o sustituyente puede unirse a través de cualquier átomo. Una combinación de grupos o sustituyentes y/o las variantes de los mismos sólo se permite si tal combinación resulta en un compuesto estable. Por

ejemplo, la unidad de estructura  o  representa que la sustitución puede ocurrir en cualquier posición del ciclohexilo o ciclohexadieno. A menos que se especifique lo contrario, el término "hidrocarbilo" o el concepto específico (tal como alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, etc.) por sí mismo o como parte de otro sustituyente representa un radical de hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico o combinaciones del mismo, puede ser totalmente saturado, mono- o poli-insaturado, puede ser mono-, di- o poli-sustituido, y puede incluir radicales divalentes o multivalentes, y tiene cierto número de átomos de carbono (por ejemplo, C1-C10 indica 1 a 10 carbonos). Los grupos hidrocarburo incluyen grupos de hidrocarburos alifáticos y grupos de hidrocarbonados aromáticos. Los grupos de hidrocarbonados alifáticos incluyen grupos lineales y cíclicos, e incluyen, entre otros, un grupo alquilo, grupo alquenilo, y grupo alquinilo; los grupos de hidrocarburos aromáticos incluyen, entre otros, grupos de hidrocarburos aromáticos de 6-12 miembros, tales como benceno, naftaleno y similares. En algunas modalidades, el término "alquilo" representa radicales lineales, ramificados o cíclicos o combinaciones de los mismos, que pueden ser totalmente saturados, mono- o poli-insaturados y puede incluir radicales di- o

multivalentes. Los ejemplos de radicales de hidrocarburos saturados incluyen, entre otros, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, isobutilo, ciclohexilo, (ciclohexil) metilo, ciclopropilmetilo, y homólogos o isómeros de radicales de n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo. Los grupos alquilo insaturados tienen una o más uniones dobles o triples, ejemplos de los cuales incluyen, entre otros, etenilo, 2-propenilo, butenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo, y homólogos e isómeros superiores.

A menos que se especifique lo contrario, el grupo de hidrocarburos hetero, grupo heterocíclico, grupo hetero hidrocarburo, grupo hetero cíclico, grupo hetero hidrocarburos hetero, grupo hetero heterocíclico significa que hay un heteroátomo o grupo heteroátomo en un grupo en particular, en donde el heteroátomo o grupo heteroátomo incluye, entre otros, N, NH, NH, O, S, S(=O), S(=O)₂ sustituido o protegido. El grupo de hidrocarburos hetero o grupo heterocíclico se conecta con el resto de la molécula mediante un átomo de carbono, es decir, el heteroátomo puede ubicarse en cualquier posición interior del grupo, pero no en la posición unida al resto de la molécula; el grupo de hidrocarburos hetero o grupo heterocíclico se conecta con el resto de la molécula a través de un heteroátomo, es decir, el heteroátomo se ubica en la posición unida al resto de la molécula; y el grupo hetero hidrocarburos hetero o grupo hetero heterocíclico se conecta con el resto de la molécula a través de un heteroátomo, y el heteroátomo puede ubicarse en cualquier posición interior del grupo que incluye la posición unida al resto de la molécula.

A menos que se especifique lo contrario, el término "heterohidrocarbilo", o los conceptos específicos del mismo (por ejemplo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, heteroarilo, etc.), por sí solo o en combinación con otros términos indica una cadena lineal estable, cadena ramificada o radical de hidrocarburos cíclicos, o combinaciones de

los mismos, y comprende un cierto número de átomos de carbono y al menos un heteroátomo. En algunas modalidades, el término "heterohidrocarbilo", o los conceptos específicos del mismo (por ejemplo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, heteroarilo, etc.), por sí mismo o en combinación con otros términos indica una cadena lineal estable, cadena ramificada, o las combinaciones de los mismos y comprende un cierto número de átomos de carbono y al menos un heteroátomo. En un ejemplo de modalidad, un heteroátomo se selecciona de B, O, N y S, donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y el átomo de nitrógeno es opcionalmente cuaternizado. Los heteroátomos B, O, N y S pueden ubicarse en cualquier posición interior del heterohidrocarbilo (excepto las posiciones en que el grupo hidrocarburo se une al resto de la molécula). Las modalidades comprenden entre otros $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ y $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tales como $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$.

A menos que se especifique lo contrario, los términos "alcoxi", "alquilamino" y "alquiltio" (o tioalcoxi) son términos convencionalmente usados que se refieren a un alquilo conectado al resto de las moléculas a través de un átomo de oxígeno, un grupo amino o un átomo de azufre.

A menos que se especifique lo contrario, los términos "cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "grupo hetero hidrocarburos cíclico" o un concepto específico de los mismos (tal como arilo, heteroarilo, hetero arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, hetero cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquenilo, grupo hetero cicloalquenilo, cicloalquinilo, heterocicloalquinilo, grupo hetero cicloalquinilo, etc.) por sí mismo o en combinación con otros términos representan, respectivamente, un "grupo hidrocarburo" ciclado, "heterohidrocarbilo" o "grupo hetero hidrocarburo". Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, entre otros, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo y

similares. Los ejemplos no limitantes de un grupo heterocíclico incluyen 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofurano-2-ilo, tetrahidrofuranindol- 3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo y 2-piperazinilo.

A menos que se especifique lo contrario, el término "elemento halógeno" o "halo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Además, el término "haloalquilo" incluye monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "halo (C₁-C₄) alquilo" debe incluir, entre otros, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo y 3-bromopropilo y similares.

A menos que se especifique lo contrario, el término "arilo" significa sustituyentes de hidrocarburos aromáticos poliinsaturados, que pueden ser mono-, di- o polisustituidos, puede ser en forma de anillo único o anillos múltiples (de preferencia de 1 a 3 anillos), fusionados o unidos covalentemente. El término "heteroarilo" se refiere a un grupo arilo (o anillo) con uno a cuatro heteroátomos. En un ejemplo de modalidad, un heteroátomo se selecciona de B, N, O y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y el átomo de nitrógeno es opcionalmente cuaternizado. El heteroarilo puede conectarse a las otras partes de la molécula a través del heteroátomo. Los ejemplos de grupos arilo o heteroarilo no limitantes incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo y 6-quinolilo. Los sustituyentes para cualquiera de los anillos de arilo y heteroarilo anteriores se seleccionan de cualquiera de los sustituyentes aceptables descritos en esta memoria.

A menos que se especifique lo contrario, por razones de simplicidad, cuando se utiliza en combinación con otros términos (por ejemplo, grupo ariloxi, grupo ariltio, grupo arilalquilo), el grupo arilo incluye anillo de arilo o heteroarilo como se definió anteriormente. Por lo tanto, el término "aralquilo" incluye aquellos grupos atómicos en que el grupo arilo se une a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, piridilmetilo, etc.), e incluye aquellos grupos en que el átomo de carbono (por ejemplo, grupo metileno) ha sido sustituido con, por ejemplo, oxígeno, por ejemplo, fenoximetilo, 2-piridiloximetilo-3-(1-naftiloxi)propilo, y similares.

A menos que se especifique lo contrario, "anillo" representa un cicloalquilo sustituido o no sustituido, un alquilo heterocíclico sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido. El anillo incluye un anillo condensado. El número de átomos en el anillo se define generalmente como el número de miembros en un anillo, por ejemplo, "anillo de 5 a 7 miembros" significa que 5 a 7 átomos se disponen en un ciclo. A menos que se especifique lo contrario, el anillo contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos. Por lo tanto, "el anillo de 5 a 7 miembros" incluye, por ejemplo, piridina fenilo y piperidinilo; por otra parte, el término "anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros" incluye piridilo y piperidilo, pero con exclusión de fenilo. El término "anillo" incluye también sistemas de anillo que contienen al menos un anillo, en donde cada "anillo" cumple independientemente la definición anterior.

A menos que se especifique lo contrario, tal como se utiliza aquí, el término "heteroátomo" incluye átomos además de carbono (C) y de hidrógeno (H), por ejemplo, incluidos oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S), silicio (Si), germanio (Ge), aluminio (Al) y boro (B) y similares.

A menos que se especifique lo contrario, el término "grupo saliente" se refiere a un

átomo o grupo funcional que puede ser sustituido por otro átomo o grupo funcional a través de reacción de sustitución (por ejemplo, reacción de sustitución nucleófila). Por ejemplo, los grupos salientes representativos incluyen triflato; cloro, bromo y yodo; grupos sulfonato, tales como mesilato, tosilato, brosilato, ésteres de ácido p-toluenosulfónico y similares; grupos aciloxi, tales como acetoxi, trifluoroacetoxi y similares.

A menos que se especifique lo contrario, el término "grupo protector" incluye, entre otros, "grupo protector de amino", "grupo protector de hidroxilo" o "grupo protector de mercapto". El término "grupo protector de amino" se refiere a un grupo protector adecuado para bloquear las reacciones secundarias del amino nitrógeno. Los grupos protectores de amino representativos incluyen, entre otros: formilo; grupos acilo tales como alcanoilo (por ejemplo, acetilo, tricloroacetilo o grupo trifluoroacetilo); alcóxicarbonilo, tal como terc-butoxicarbonilo (Boc); grupo arilmetoxycarbonilo tal como benciloxycarbonilo (Cbz) y 9-fluorenil metoxycarbonilo (Fmoc); grupo arilmetilo tal como bencilo (Bn), tritilo (Tr), 1,1-di-(4'-metoxifenil) metilo; grupos sililo tales como un grupo trimetilsililo (TMS) y terc-butildimetilsililo (TBS) y similares. El término "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un grupo protector adecuado para bloquear las reacciones secundarias del hidroxilo. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, entre otros: alquilo tal como metilo, etilo y t-butilo; acilo, por ejemplo, grupo alcanoilo (por ejemplo acetilo); grupo arilmetilo tal como bencilo (Bn), metoxibencilo p-toluenosulfónico (PMB), 9-fluorenil metilo (Fm), y difenilmetilo (benzhidrido, DPM); grupos sililo tales como grupo trimetilsililo (TMS) y terc-butil dimetil sililo (TBS) y similares.

A menos que se indique lo contrario, los grupos haloalquilo incluyen, entre otros: trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, y pentacloroetilo. "Alcoxi" representa un grupo alquilo unido a través de un puente de oxígeno y que tiene el número de átomos de carbono especificado anteriormente. Alquioxi C₁₋₆ incluye alquioxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y

C₆. Los ejemplos de alcoxi incluyen, entre otros: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, n-pentiloxi y S-pentoxi. "Cicloalquilo" incluye grupos de anillos saturados, tales como ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo. 3-7 cicloalquilo incluye cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆, C₇ y C₆. "Alquenilo" incluye cadena de hidrocarburo en configuración de cadena lineal o ramificada, donde hay una o más uniones dobles de carbono-carbono en sitios estables de la cadena, tales como vinilo y propenilo.

A menos que se especifique lo contrario, el término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

A menos que se especifique lo contrario, el término "heterociclo" o "grupo heterocíclico" significa un anillo monocíclico estable o anillo bicíclico o anillo heterocíclico bicíclico que puede ser saturado, parcialmente insaturado o insaturado (o aromático), y comprende átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos en el anillo seleccionados de manera independiente de N, O y S, en donde dicho anillo heterocíclico puede fusionarse opcionalmente a un anillo de benceno para formar un anillo bicíclico.

A menos que se especifique lo contrario, los ejemplos de compuestos heterocíclicos incluyen, entre otros: acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzomercaptofurilo, benzomercaptobencilo, benzoxazolilo, benzoaxolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benztetrazolilo, benzo-isoxazolilo, benzo-isotiazol, benzo-imidazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromeno, tetrahydroquinolinilo cinolinilo, 2H, 6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuranilo [2,3-b] tetrahydrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, grupo isatino, isobenzofuran, piranilo, isoindolilo, isoindolinilo, isoindolilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilendioxfenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo,

oxazolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxindol, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, benzoxantinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinioxazolilo, piridinoimidazol, piridinotiazol, piridina, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, pirazolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5- tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2 , 5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, isotiazoliltienilo, tienilo, tienoxazolilo, tienotiazolilo, tienoimidazolilo, tienilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4- triazolilo, y xantenilo. Incluye además compuestos de anillos fusionados y espiro. A menos que se especifique lo contrario, los compuestos de la presente invención se pueden preparar por varios métodos de síntesis bien conocidos por los peritos en el arte, incluidas las modalidades específicas enumeradas a continuación, modalidades en conjunto con otros métodos de síntesis química, y los equivalentes familiares para el perito en el arte. Las modalidades preferidas incluyen, entre otros, los ejemplos de la presente invención.

A menos que se especifique lo contrario, la estructura del compuesto se determina por resonancia magnética nuclear (NMR) y/o espectrometría de masa líquida (LCMS). El desplazamiento químico de NMR (δ) se proporciona en unidad de 10^{-6} (ppm). NMR se mide mediante un instrumento Bruker AVANCE-400 NMR, el solvente de medición comprende dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- d_6), cloroformo deuterado ($CDCl_3$), o metanol deuterado (CD_3OD), y el estándar interno es tetrametilsilano (TMS).

A menos que se especifique lo contrario, la determinación de la configuración absoluta se lleva a cabo por medición de difracción método de rayos X de cristal único de método convencional. Por ejemplo, en la determinación de la configuración absoluta de los compuestos 1-16, el equipo utilizado fue Bruker APEX-II CCD, la temperatura fue 296K,

la longitud de onda de radiación fue 1,54178, el tipo de radiación fue Cu-Ka, y los resultados de prueba se mostraron en la Figura 1.

A menos que se especifique lo contrario, el cromatograma líquido de espectrometría de masa líquida LCMS se llevó a cabo mediante el uso de Agilent 1200 (Xtimate C18 2.1 * 30mm columna), y la espectrometría de masa se llevó a cabo mediante el uso de Agilent 6110 (fuente de iones: ESI).

A menos que se especifique lo contrario, la determinación por HPLC se llevó a cabo mediante el uso de Shimadzu LC10AD cromatografía líquida de alta presión (Xtimate C18 2.1 * 30mm columna).

A menos que se indique lo contrario, las placas utilizadas en cromatografía de capa fina fueron placas de gel de sílice Yantai Huanghai HSGF254 o placas de gel de sílice Qingdao GF254 y las placas de gel de sílice utilizadas en cromatografía en capa fina (TLC) fueron 0,15 mm-0,2 mm. Las placas utilizadas en la separación y purificación de cromatografía en capa fina fueron 0,4 mm-0,5 mm.

A menos que se indique lo contrario, la cromatografía en columna sobre gel de sílice generalmente utiliza gel de sílice de malla 200-300 Yantai Huanghai como vehículo.

A menos que se especifique lo contrario, los materiales de partida conocidos de la presente invención se pueden sintetizar por métodos conocidos en el arte, o se pueden comprar en ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, TCI, Alfa, Accela ChemBio Inc, Ouhechem Inc. y otras empresas.

A menos que se especifique lo contrario, cuando no hay instrucción específica en las modalidades, las reacciones pueden llevarse a cabo tanto en atmósfera de argón como de nitrógeno. La atmósfera de argón o nitrógeno significa que el matraz de reacción se conecta a un globo de argón o nitrógeno en 1L de volumen.

A menos que se especifique lo contrario, la atmósfera de hidrógeno significa que el matraz de reacción se conecta a un globo de hidrógeno en 1L de volumen.

A menos que se especifique lo contrario, la hidrogenación a presión utiliza un aparato de hidrogenación tipo Parr 3916EKX y generador de hidrógeno tipo Qinglan QL-500 o instrumento de hidrogenación tipo-SS-HC2. La reacción de hidrogenación normalmente se evacua, se llena de hidrógeno, y se repite tres veces.

A menos que se especifique lo contrario, la reacción de microondas utiliza un microondas CEM Discover-S 908860 o reactor de microondas Biotage Initiator 60.

A menos que se especifique lo contrario, cuando no hay instrucción específica en las modalidades, la solución se refiere a una solución acuosa.

A menos que se especifique lo contrario, cuando no hay instrucción específica en las modalidades, la temperatura de reacción es la temperatura ambiente, que es 20° C a 30° C.

A menos que se especifique lo contrario, el monitoreo del proceso de reacción se lleva a cabo por cromatografía en capa fina (TLC), los sistemas de agentes de desarrollo utilizados en las reacciones son: A: sistema de cloruro de metileno y metanol, B: n-hexano y acetato de etilo, C: sistema de éter de petróleo y acetato de etilo, D: acetona, en donde la relación de volumen del solvente se ajusta de acuerdo a la diferente polaridad del compuesto.

A menos que se especifique lo contrario, los sistemas de eluyentes utilizados en la cromatografía en columna y los sistemas de agentes de desarrollo en la cromatografía en columna de cromatografía de capa fina utilizados en la purificación de compuestos

incluyen: A: sistema de cloruro de metileno y metanol, B: sistema de éter de petróleo y acetato de etilo, C: sistema de cloruro de metileno y acetona, en donde la relación de volumen del solvente se ajusta de acuerdo a la polaridad diferente del compuesto, y una pequeña cantidad de agente básico o ácido tal como trietilamina o ácido acético se pueden utilizar para el acondicionamiento.

A menos que se especifique lo contrario, el equipo utilizado en la separación por HPLC es Shimadzu LC-8A Prep.; la columna de separación es Phenomenex Luna C18 250*50mm, 10µm; la fase móvil es, respectivamente, A: Agua (0,2% FA), B: CH₃CN; en donde el gradiente de fase móvil (0-100% B) se determina de acuerdo con la diferente polaridad del compuesto; el tiempo de aislamiento es 25 minutos; la tasa de flujo es 90 mL/min; y la longitud de onda de detección es: 220/254 nm.

La presente invención se ilustrará adicionalmente a continuación con referencia a los ejemplos específicos que no deben limitar el alcance de la invención.

A menos que se especifique lo contrario, los solventes utilizados en la presente invención están comercialmente disponibles, y se pueden usar sin purificación adicional.

A menos que se especifique lo contrario, la presente invención adopta las siguientes abreviaturas: aq representa agua; HATU representa O- (7-azabenzotriazol-1-il)-N, N, N', N'-tetrametilurea hexafluorofosfato; EDC representa N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida; m-CPBA representa ácido 3-cloroperoxibenzoico; eq representa equivalentes o la misma cantidad; CDI representa diimidazol carbonilo; DCM representa diclorometano; PE representa éter de petróleo; DIAD representa azodicarboxilato de diisopropilo; DMF representa N, N-dimetilformamida; DMSO representa dimetilsulfóxido; EtOAc representa acetato de etilo; EtOH representa etanol; MeOH representa metanol; CBz representa benciloxycarbonilo, que es un grupo protector de amina; BOC representa

un grupo carbonilo t-butilo, que es un grupo protector de amina; HOAc representa ácido acético; NaCNBH₃ representa cianoborohidruro de sodio; RT representa temperatura ambiente; O/N representa toda la noche; THF representa tetrahidrofurano; Boc₂O representa dicarbonato de terc-butilo; TFA representa ácido trifluoroacético; DIPEA representa diisopropiletilamina; SOCl₂ representa cloruro-sulfona; CS₂ representa disulfuro de carbono; TsOH representa ácido p-toluenosulfónico; NFSI representa N-fluoro-N-(fenilsulfonil) bencenosulfonamida; NCS representa 1-cloropirrolidina-2,5-diona; n-Bu₄NF representa fluoruro de tetrabutilamonio; iPrOH representa 2-propanol; mp representa punto de fusión.

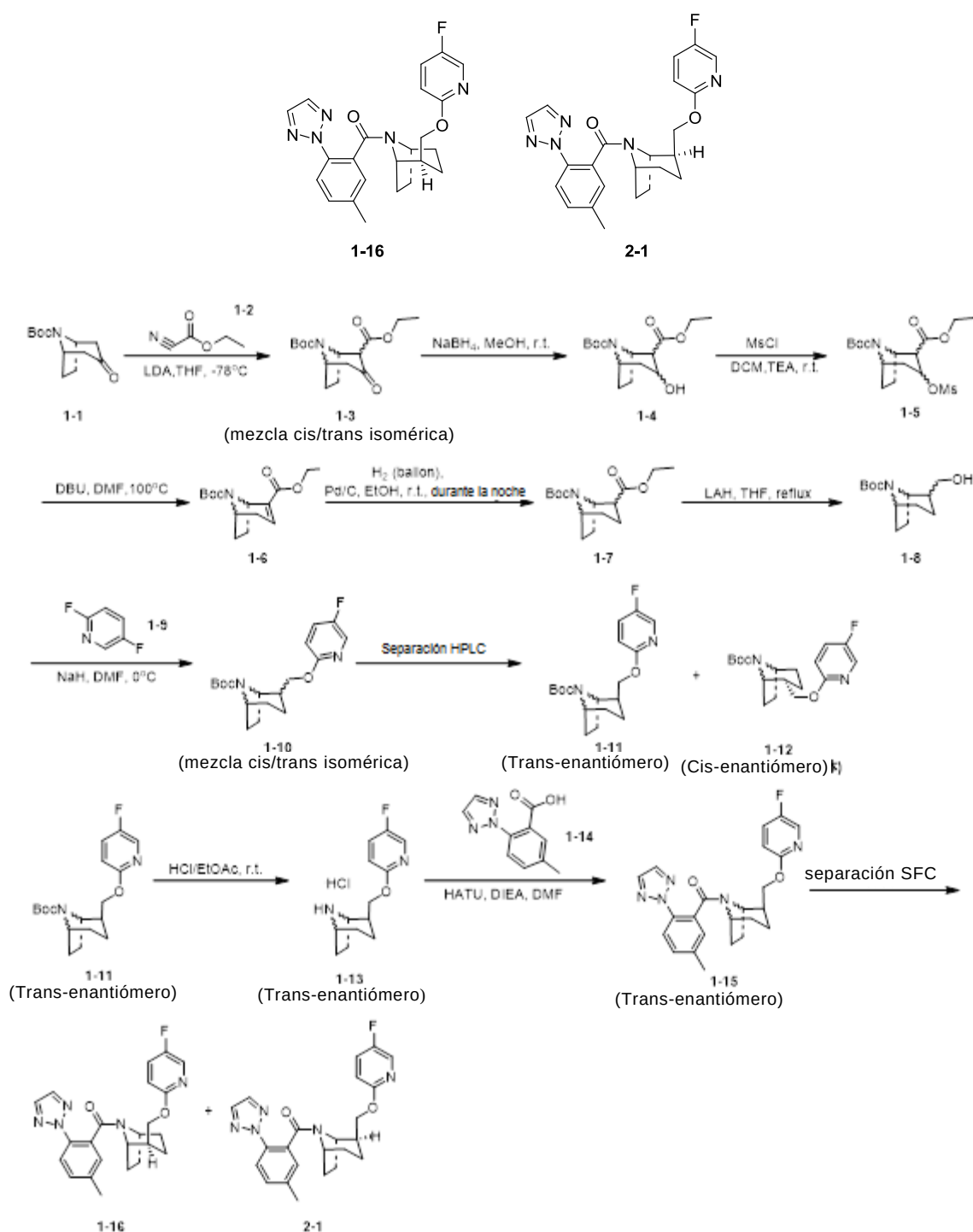
A menos que se especifique lo contrario, los compuestos son nombrados por humanos o el software ChemDraw®, y los nombres de directorio de los proveedores se usan para los compuestos disponibles en el mercado.

Cuando se compara con la tecnología existente, los compuestos de la presente invención tienen alta eficacia y baja toxicidad, y muestran avances significativos, incluso inesperados en la actividad, la vida media, la solubilidad, la farmacocinética y otros aspectos, por lo que son muy adecuados para usos farmacéuticos.

MODALIDADES DE LA INVENCION

La presente invención se ilustrará adicionalmente a continuación con referencia a los ejemplos específicos, pero estos ejemplos son tienen como fin limitar la invención. La presente invención se ha descrito en detalle en esta memoria, y se divulgan las modalidades para llevar a cabo la invención. Sería obvio para los peritos en el arte el poder realizar diversos cambios y modificaciones a las modalidades para llevar a cabo la presente invención sin apartarse del espíritu y alcance de la presente invención.

Ejemplos 1 y 2



Una unión ondulada indica que la unión puede ser ascendente o descendente, y no está influenciada por otros grupos (tiene el mismo significado en lo sucesivo).

Paso 1 (síntesis de **1-3**)

El compuesto **1-1** (10,0 g, 44,4 mmol) se disolvió en 55 ml de tetrahidrofurano, LDA (24,4 ml, 0,0488 mol) se añadió lentamente gota a gota a -78° C, y la mezcla se agitó durante 1 h a -78° C. Manteniendo la temperatura a -78° C, se añadió el compuesto **1-2** a la

reacción gota a gota, y después de la adición, la temperatura se elevó lentamente a temperatura ambiente, y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en solución de cloruro de amonio acuosa (50 ml), y se concentró a presión reducida para producir un producto bruto. Se añadió 50 ml de solución de cloruro de sodio acuosa saturada, y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con agua (100 mL x 2), solución saturada de NaCl (100 mL x 2) sucesivamente, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 50: 1) para obtener el producto **1-3** como un líquido amarillo, rendimiento: 80%. (El sólido se precipitó después de enfriado y colocado.)

LC/MS: 198,0 (M-Boc+H⁺)

Paso 2 (síntesis de **1-4**)

El compuesto **1-3** (1,5 g, 5,05 mmol) se disolvió en 15 ml de metanol, y se añadió NaBH₄ (192 mg, 5,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. 20 ml de agua se añadieron a la mezcla de reacción para neutralizar, y la mezcla se concentró y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con agua (100 mL x 2), solución saturada de NaCl (100 mL x 2) sucesivamente, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para obtener el producto **1-4**, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación.

Paso 3 (síntesis de **1-5**)

El compuesto crudo **1-4** (1,4 g) se disolvió en 40 ml de diclorometano. Se añadió trietilamina (1,01 g, 10 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (1,12 g, 9,86 mmol) a 0° C. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua

y se extrajo con diclorometano (100 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con agua (100 mL x 2), solución saturada de NaCl (100 mL x 2) sucesivamente, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para obtener el producto **1-5**, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación.

Paso 4 (síntesis de **1-6**)

El compuesto crudo **1-5** (aproximadamente 600 mg) se disolvió en 10 ml de DMF, y se añadió DBU (4 g, 16 mmol). La mezcla se calentó a 100° C y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Después de añadir 50 ml de agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 ml x 2) y solución saturada de NaCl (20 ml x 2) sucesivamente, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 50: 1) para producir 280 mg del producto **1-6** (Líquido amarillo. El sólido se precipitó después de enfriado y colocado. El rendimiento total de los tres pasos: 30%).

LC/MS: 182,0(M-Boc+H⁺), 226,0(M-56+H⁺), 304,0(M+Na⁺)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,75 (s, 1H), 4,34-4,32 (m, 1H), 4,10-4,02 (m, 2H), 2,96-2,90 (m, 1H), 2,08-2,02 (m, 2H), 1,97-1,91 (m, 2H), 1,63-1,55 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,42-1,28 (m, 3H).

Paso 5 (síntesis de **1-7**)

El compuesto **1-6** (300 mg, 1,06 mmol) se disolvió en 20 mL de metanol, y se añadió Pd(OH)₂ húmedo (50 mg, 5%) y se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío para obtener el producto **1-7**, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación.

Paso 6 (síntesis de **1-8**)

El compuesto **1-7** (300 mg, 1,06 mmol) se disolvió en 30 ml de tetrahidrofurano. Bajo 0° C, se añadió LAH (80 mg, 2 mmol) en varios lotes con una pequeña cantidad para cada lote. Después de la adición, el baño helado de hielo se retiró y la mezcla se calentó a temperatura ambiente, y la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se añadieron sucesivamente 0,08 ml de agua, 0,08 ml de hidróxido de sodio acuoso al 15% y 0,24 ml de agua. Se añadió una pequeña cantidad de sulfato de magnesio. La mezcla se filtró después de agitar durante 10 minutos, y el filtrado se secó por rotación para obtener el producto **1-8**, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación.

LC/MS: 237,0 (M-Boc+H⁺), 337,1 (M+H⁺)

Paso 7 (síntesis de **1-10**)

El compuesto **1-8** (280 mg, 1,16 mmol) se disolvió en 14 ml de DMF. A 0° C, se añadió NaH (139 mg, 3,48 mmol) en varios lotes con una pequeña cantidad por cada lote. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, y se añadió lentamente el compuesto **1-9**. Después de la adición, la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla de reacción se vertió en 30 ml de agua y se añadió 10 ml de solución NaCl saturada. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con agua (10 ml x 2), solución NaCl (10 ml x 2) saturada sucesivamente, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró para obtener un producto bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 50: 1) para obtener el producto **1-10** (150 mg, y el rendimiento total de los tres pasos: 42%).

Paso 8 (síntesis de **1-11**)

El compuesto **1-10** (300 mg) se separó por HPLC preparativa para obtener el producto

racémico **1-11** (120 mg, 80%), mientras que el producto de racemato **1-12** (100 mg, 67%) se obtuvo al mismo tiempo.

Paso 9 (síntesis de **1-13**)

El compuesto **1-11** (120 mg) se disolvió en 4 ml de acetato de etilo y se añadió cloruro de hidrógeno en solución en acetato de etilo (4 ml, 4M) gota a gota con enfriamiento en baño de hielo. La mezcla se agitó durante 2 horas, se concentró a presión reducida para obtener el producto **1-13** (forma de clorhidrato), y el producto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Paso 10 (síntesis de **1-15**)

El compuesto **1-13** (120 mg, 0,32 mmol), el compuesto **1-14** (77 mg, 0,38 mmol), HATU (182 mg, 0,48 mmol) y DIEA (124 mg, 0,96 mmol) se disolvieron en 5 ml de DMF, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución salina acuosa y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). La fase orgánica se combinó y se lavó con agua (10 ml x 2) y solución saturada de NaCl (10 ml x 2) y se secó por rotación para obtener el producto **1-15** (28 mg, sólido blanco, rendimiento: 16%).

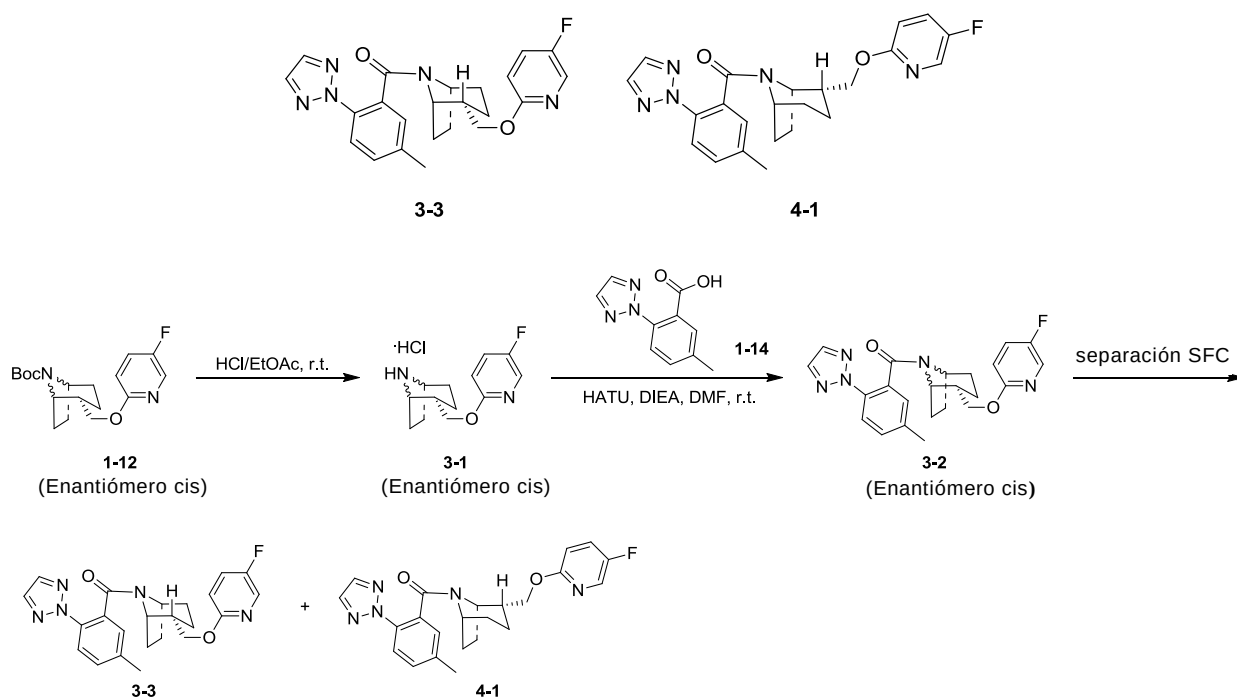
¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,01 (s, 1H), 7,93-7,88 (m, 2H), 7,75-7,73(m, 1H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,41-7,36(m, 1H), 6,86 (s, br, 0,5H), 6,4₁₋₆.38 (m, 0,5H), 4,75-4,66(m, 1H), 4,48-4,33(m, 1H), 4,14-4,04(m, 1H), 3,77-3,72(m, 1H), 2,45-2,42(m, 1H), 2,30-2,25(m, 1H), 1,94(s, 3H), 1,87-1,83(m, 4H), 1,67-1,46(m, 3H).

Paso 11 (síntesis de **1-16** y **2-1**)

El compuesto racémico **1-15** (28 mg) se separó a través de separación SFC (método de separación: Modelo de instrumento: MG II SFC preparativa; columna de separación: Phenomenex Lux C2, 250 x30mm I.D.; fase móvil: A: CO₂, B: etanol (0,1% amoniaco

acuoso); densidad: B 40%; tasa de flujo: 50 ml / min; presión del flujo de regreso: 100 bar; temperatura de la columna: 38° C; longitud de onda de detección UV: 220 nm) para producir el compuesto ópticamente puro 1-16 (10 mg, sólido blanco, rendimiento: 71%) y el compuesto ópticamente puro 2-1 (10 mg, sólido blanco, rendimiento: 71%). La configuración absoluta del compuesto 1 a 16 se confirmó por los espectros de rayos X de cristal único.

Ejemplos 3 y 4



Paso 1 (síntesis de **3-1**)

El compuesto **1-12** (100 mg) se disolvió en 4 ml de acetato de etilo y se añadió cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (4 ml, 4M) gota a gota con enfriamiento en baño de hielo. La mezcla se agitó durante 2 horas, se concentró a presión reducida para obtener el producto **3-1** (forma de clorhidrato) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación.

Paso 2 (síntesis de **3-2**)

El compuesto **3-1** (100 mg, 0,26 mmol), el compuesto **1-14** (58 mg, 0,28 mmol), HATU

(150 mg, 0,39 mmol) y DIEA (124 mg, 0,96 mmol) se disolvieron en 5 ml de DMF, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución salina acuosa y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). La fase orgánica se combinó y se lavó con agua (10 ml x 2) y solución saturada de NaCl (10 ml x 2), se secó, se filtró y se concentró para producir un producto bruto. El producto bruto se separó por HPLC preparativa para obtener el compuesto **3-2** (mg 30, sólido blanco, rendimiento: 20%).

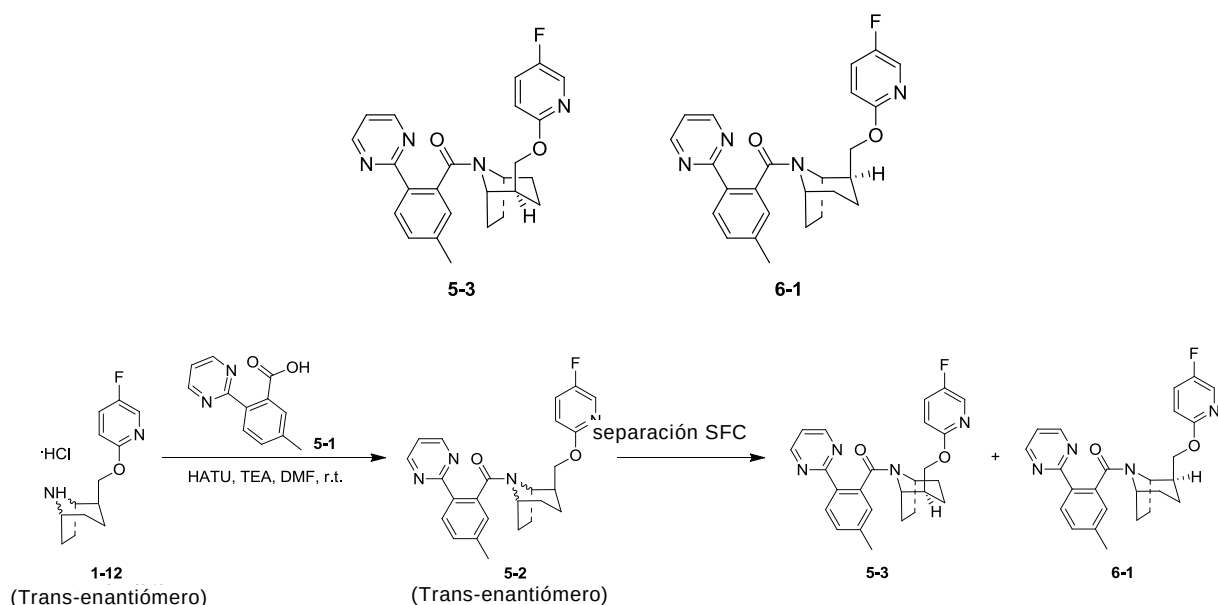
^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 8,14 (br, s, 1H), 8,00-7,61 (m, 4H), 7,49 (br. s., 0,5H), 7,33 (dd, J=8,0, 17,8 Hz, 1H), 7,12 (br. s., 1H), 6,56 (br. s., 0,5H), 5,00-4,83 (m, 1H), 4,48 (br. s., 3H), 3,88-3,62 (m, 1H), 2,45-2,34 (m, 3H), 2,05-1,56 (m, 5H), 1,42-1,35 (m, 3H).

Paso 3 (síntesis de **3-3** y **4-1**)

El compuesto racémico 3-2 (30 mg) se separó a través de separación SFC (método de separación: Modelo de instrumento: MG II SFC preparativa; columna de separación: ChiralPak IC, 250 x 30mm I.D.; fase móvil: A: CO₂, B: etanol (0,1% amoniaco acuoso); densidad: B 50%; tasa de flujo: 45 ml / min; presión del flujo de regreso: 100 bar; temperatura de la columna: 38° C; longitud de onda de detección: 220 nm) para producir el compuesto ópticamente puro 3-3 (12 mg, sólido blanco, rendimiento: 80%) y el compuesto ópticamente puro 4-1 (12 mg, sólido blanco, rendimiento: 80%).

(3-3 y 4-1 fueron un par de enantiómeros, y las estructuras relativas fueron estructuras hipotéticas, y la estructura absoluta quedó sin confirmar).

Ejemplos 5 y 6

Paso 1 (síntesis de **5-2**)

El compuesto **1-12** (120 mg, 0,32 mmol), el compuesto **5-1** (77 mg, 0,38 mmol), HATU (182 mg, 0,48 mmol) y DIEA (124 mg, 0,96 mmol) se disolvieron en 5 ml de DMF, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución salina acuosa y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). La fase orgánica se combinó y se lavó con agua (10 ml x 2) y solución saturada de NaCl (10 ml x 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró, el producto bruto se purificó con HPLC preparativa para obtener el producto **5-2** (24 mg, sólido blanco, rendimiento: 14%).

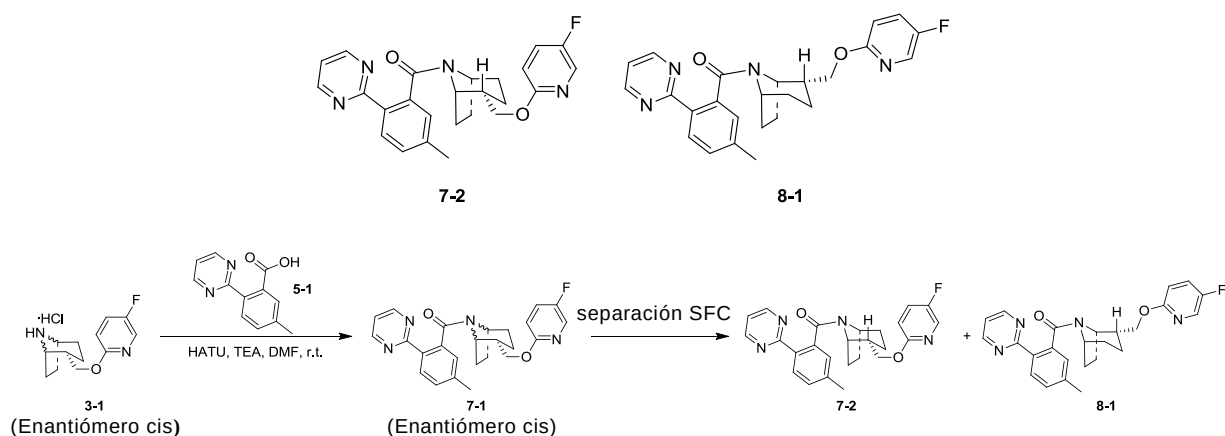
¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 8,83 (br. s., 2H), 8,17-8,01(m, 2H), 7,49-7,33 (m, 3H), 6,86 (dd, J=3,5, 9,0 Hz, 1H), 6,41 (br. s., 1H), 4,63 (br. s., 1H), 4,43 (br. s., 1H), 4,11 (br. s., 1H), 3,79 (br. s., 1H), 2,52-2,48 (m, 2H), 2,35-2,11 (m, 1H), 2,01-1,95 (m, 3H), 1,90-1,67 (m, 3H), 1,63-1,43 (m, 1H), 1,29-1,20 (m, 2H).

Paso 2 (síntesis de **3-3** y **6-1**)

El compuesto racémico **5-2** (24 mg) se separó a través de separación SFC (método de

separación: Modelo de instrumento: MG II SFC preparativa; columna de separación: ChiralPak IC, 250 x 30mm I.D.; fase móvil: A: CO₂, B: etanol (0,1% amoníaco acuoso); densidad: B 45%; tasa de flujo: 40 ml / min; presión del flujo de regreso: 100 bar; temperatura de la columna: 38° C; longitud de onda de detección: 220 nm) para producir el compuesto ópticamente puro **5-3** (8 mg, sólido blanco) y el compuesto **6-1** (8 mg, sólido blanco). El rendimiento total de dos compuestos fue 67%.

Ejemplos 7 y 8



Paso 1 (síntesis de **7-1**)

El compuesto **3-1** (100 mg, 0,26 mmol), el compuesto **5-1** (58 mg, 0,28 mmol), HATU (150 mg, 0,39 mmol) y DIEA (124 mg, 0,96 mmol) se disolvieron en 5 ml de DMF, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución salina acuosa y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). La fase orgánica se combinó y se lavó con agua (10 ml x 2) y solución saturada de NaCl (10 ml x 2), se secó, se filtró y se concentró para producir un producto bruto. El producto bruto se separó por HPLC preparativa para obtener el compuesto **7-1** (30 mg, sólido blanco, rendimiento: 20%).

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ= 8,78 (dd, J=4,9, 9,7 Hz, 2H), 8,17 (d, J=8,2 Hz, 0,5H),

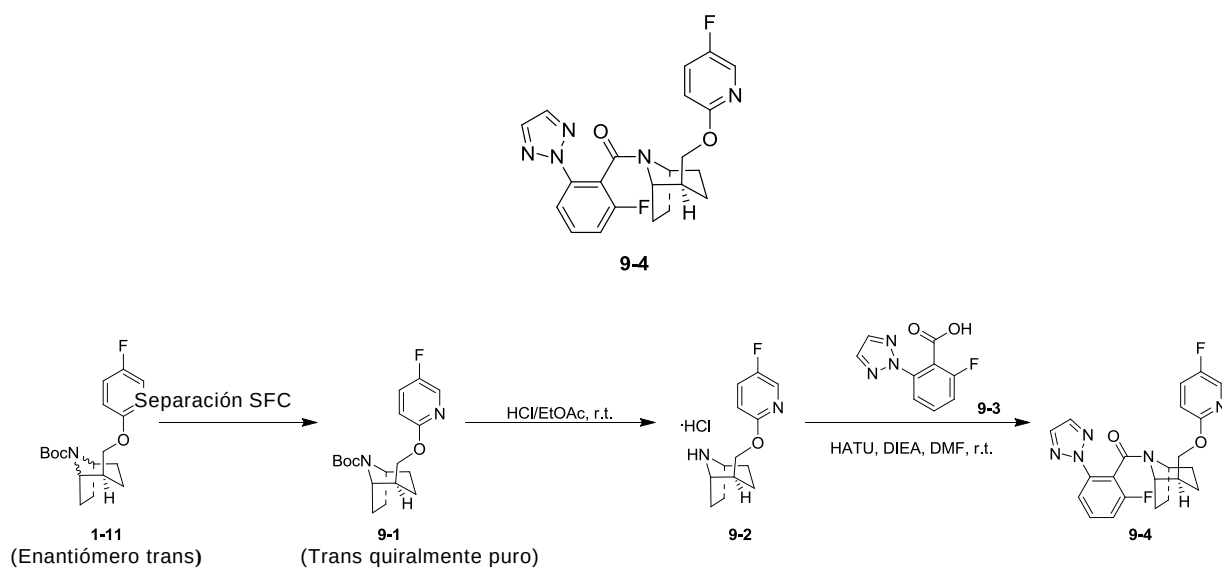
8,11 (d, J=7,9 Hz, 0,5H), 8,01 (d, J=3,1 Hz, 0,5H), 7,75 (br. s., 0,5H), 7,57-7,50 (m, 0,5H), 7,43 (d, J=8,2 Hz, 0,5H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,26 (s, 0,4H), 7,13 (s, 0,6H), 6,86 (dd, J=3,5, 9,0 Hz, 0,5H), 6,36 (dd, J=3,5, 9,0 Hz, 0,5H), 4,77-4,72 (m, 0,5H), 4,21-4,11 (m, 1,5H), 3,78 (br. s., 1H), 2,52 (br. s., 1H), 2,46 (s, 1,5H), 2,35 (s, 1,5H), 2,09-1,95 (m, 2H), 1,91-1,37 (m, 7H).

Paso 7 (síntesis de **3-2** y **8-1**)

El compuesto racémico **7-1** (30 mg) se separó a través de separación SFC (método de separación: Modelo de instrumento: MG II SFC preparativa; columna de separación: ChiralPak AS, 250 x30mm I.D.; fase móvil: A: CO₂, B: etanol (0,1% amoniaco acuoso); densidad: B 15%; tasa de flujo: 60 ml / min; presión del flujo de regreso: 100 bar; temperatura de la columna: 38° C; longitud de onda de detección: 220 nm) para producir el compuesto ópticamente puro **7-2** (12 mg, sólido blanco, rendimiento: 80%) y el compuesto ópticamente puro **8-1** (12 mg, sólido blanco, rendimiento: 80%).

(**7-2** y **8-1** fueron un par de enantiómeros, y las estructuras relativas fueron estructuras hipotéticas, y la estructura absoluta quedó sin confirmar).

Ejemplo 9



Paso 1 (síntesis de **9-1**)

El compuesto racémico 1-11 (280 mg) se separó a través de separación SFC (método de separación: Modelo de instrumento: MG II SFC preparativa (SFC-1); columna de separación: ChiralPak AS, 250 x30mm I.D.; fase móvil: A: CO₂, B: etanol (0,1% amoniaco acuoso); densidad: B 25%; tasa de flujo: 60 ml / min; presión del flujo de regreso: 100 bar; temperatura de la columna: 38° C; longitud de onda de detección: 220 nm) para obtener el producto ópticamente puro **9-1** (100 mg, sólido blanco, rendimiento: 71%).

Paso 2 (síntesis de **9-2**)

El compuesto 9-1 (120 mg) se disolvió en 4 ml de acetato de etilo y se añadió cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (4 ml, 4M) gota a gota con enfriamiento en baño de hielo. La mezcla se agitó durante 2 horas, se concentró a presión reducida para obtener el producto **9-2** (forma de clorhidrato), que se utilizó en el siguiente paso sin purificación.

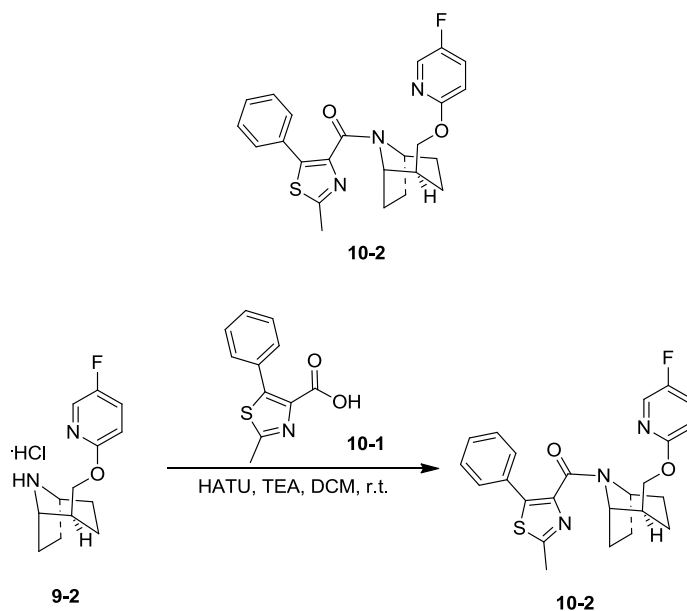
Paso 3 (síntesis de **9-4**)

El compuesto **9-2** (120 mg, 0,32 mmol), el compuesto **9-3** (77 mg, 0,38 mmol), HATU (182 mg, 0,48 mmol) y DIEA (124 mg, 0,96 mmol) se disolvieron en 5 ml de DMF, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución salina acuosa y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). La fase orgánica se combinó y se lavó con agua (10 ml x 2) y solución saturada de NaCl (10 ml x 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró para obtener un producto bruto. El producto bruto se purificó con HPLC preparativa para obtener el producto **9-4** (22 mg, sólido blanco, rendimiento: 21%).

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ= 8,20-7,98 (m, 3H), 7,85-7,72 (m, 1H), 7,71-7,50 (m, 2H), 7,48-7,17 (m, 1H), 7,03-6,75 (m, 1H), 4,87-4,66 (m, 1H), 4,54-4,36 (m, 1H), 4,31-4,05 (m, 1H), 3,86-3,55 (m, 1H), 2,14 (br. s., 1H), 2,08-1,95 (m, 1H), 1,88 (td, J=7,2, 19,8 Hz, 2H),

1,77 (dd, J=11,3, 18,1 Hz, 2H), 1,68-1,54 (m, 1H), 1,53-1,32 (m, 2H).

Ejemplo 10



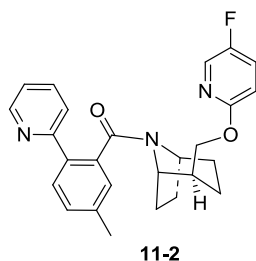
Paso 1 (síntesis de **10-2**)

El compuesto **9-2** (120 mg, 0,32 mmol), el compuesto **10-1** (77 mg, 0,38 mmol), HATU (182 mg, 0,48 mmol) y DIEA (124mg, 0,96 mmol) fueron disueltos en 5 mL de DMF, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción fue vertida en una solución salina acuosa y extraída con acetato de etilo (10 mL x 3). La fase orgánica fue combinada y lavada con agua (10 mL x 2) y una solución saturada de NaCl (10 mL x 2), secada con Na₂SO₄, anhidro, filtrada, y concentrada para obtener un producto crudo. El producto crudo fue purificado con HPLC preparativa para obtener el producto **10-2** (41 mg, sólido blanco, rendimiento: 42%).

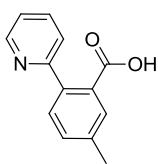
¹H NMR (400MHz, CHCl₃-d) = 8,11-7,90 (m, 1H), 7,81-7,56 (m, 2H), 7,49-7,38 (m, 2H), 7,35 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,77 (br. s., 1H), 6,42 (d, J=6,0 Hz, 1H), 4,97 (br. s., 0,3H), 4,82 (br. s., 0,7H), 4,40 (br. s., 0,5H), 4,14 (br. s., 1H), 4,06 (br. s., 0,6H), 4,00 (d, J=10,3 Hz, 0,5H), 3,74 (br. s., 0,4H), 2,76 (br. s., 1H), 2,12 (br. s., 0,5H), 2,06-1,86 (m, 2,5H), 1,85-1,67 (m, 2H), 1,62 (br. s., 1H), 1,65-1,56 (m, 2H), 1,45 (br. s., 1H), 1,12 (br. s., 1H),

0,67 (d, J=6,3 Hz, 1H)

Ejemplo 11



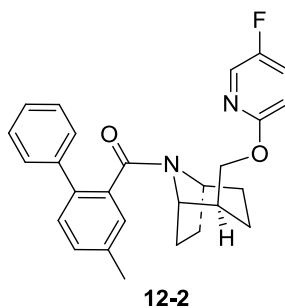
El Ejemplo 11 siguió la ruta sintética del Ejemplo 10, en donde el reactivo 10-1 fue



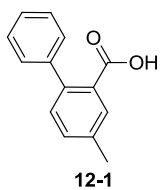
reemplazado con 11-1: **11-1**, y el producto **11-2** se obtuvo mediante purificación de HPLC preparativa (24 mg, sólido blanco, rendimiento: 25%).

^1H NMR (400MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) = 8,55 (br. s., 1H), 8,42 (br. s., 0,5H), 8,03-7,85 (m, 1H), 7,80-7,63 (m, 2H), 7,57 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,34-7,28 (m, 1,5H), 7,23 (d, J=5,0 Hz, 1H), 6,84-6,63 (m, 1H), 4,50 (t, J=9,5 Hz, 1H), 4,32 (dd, J=5,8, 10,8 Hz, 1H), 3,89 (br. s., 2H), 2,40 (s, 3H), 2,20-1,93 (m, 4H), 1,84 (dt, J=7,3, 13,4 Hz, 1H), 1,72 (d, J=8,5 Hz, 2H), 1,52 (d, J=11,5 Hz, 1H), 1,48-1,35 (m, 1H)

Ejemplo 12



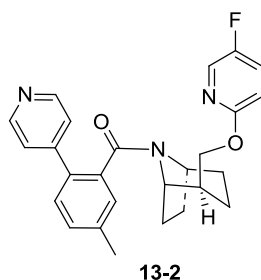
El Ejemplo 12 siguió la ruta sintética del Ejemplo 10, en donde el reactivo 10-1 fue



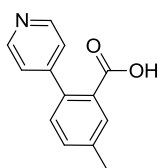
reemplazado con 12-1: **12-1**, y el producto **12-2** fue obtenido mediante la purificación de la HPLC preparativa (8 mg, sólido blanco, rendimiento: 9%).

^1H NMR (400MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) = 7,96 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,57-7,43 (m, 2H), 7,42-7,30 (m, 3H), 7,30-7,23 (m, 2,5H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,26 (dd, $J=3,5, 9,0$ Hz, 0,5H), 4,94-4,71 (m, 1H), 4,09-3,97 (m, 1H), 3,96-3,79 (m, 1H), 3,61 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 2,40 (s, 1H), 1,99-1,89 (m, 2,5H), 1,86-1,59 (m, 2,5H), 1,57-1,24 (m, 4H), 1,23-1,09 (m, 1H), 0,99-0,87 (m, 1H)

Ejemplo 13



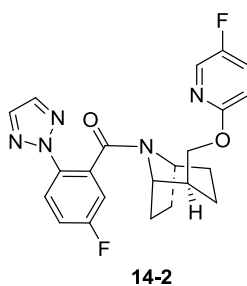
El Ejemplo 13 siguió la ruta sintética del Ejemplo 10, en donde el reactivo 10-1 fue



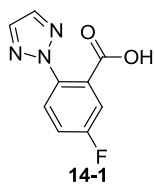
reemplazado con 13-1: **13-1**, y el producto **13-2** fue obtenido mediante la purificación del HPLC preparativa (37 mg, sólido blanco, rendimiento: 32%).

^1H NMR (400MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) = 8,64 (br. s., 2H), 8,13-7,85 (m, 1H), 7,85-7,53 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 1,5H), 7,40-7,29 (m, 0,5H), 7,24 (br. s., 1H), 7,17 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 6,76 (dd, $J=3,5, 9,0$ Hz, 0,5H), 6,27 (dd, $J=3,5, 9,0$ Hz, 0,5H), 4,95-4,74 (m, 1H), 4,12-3,87 (m, 2H), 3,64-3,44 (m, 1H), 2,44 (s, 1H), 2,11 (d, $J=6,5$ Hz, 1H), 2,07-1,88 (m, 2H), 1,88-1,72 (m, 2H), 1,72-1,63 (m, 1H), 1,62-1,42 (m, 3H), 1,41-1,29 (m, 1H), 1,29-0,98 (m, 1H)

Ejemplo 14



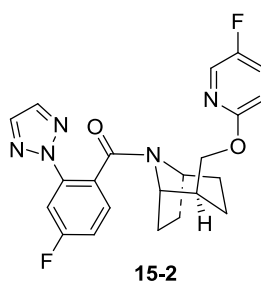
El Ejemplo 14 siguió la ruta sintética del Ejemplo 10, en donde el reactivo 10-1 fue



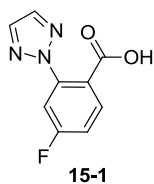
reemplazado con 14-1: **14-1**, y el producto **14-2** fue obtenido mediante la purificación de la HPLC preparativa (19 mg, sólido amarillo pálido, rendimiento: 20%).

^1H NMR (400MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) = 8,04-7,90 (m, 1H), 7,89-7,63 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 1H), 7,23 (d, $J=8,0$ Hz, 1,5H), 7,15-6,93 (m, 1,5H), 6,80-6,76 (m, 0,5H), 6,32-6,30 (m, 0,5 H), 4,99-4,90 (m, 1H), 4,49-4,35 (m, 1H), 4,19-4,03 (m, 1H) 3,87-3,68 (m, 1H), 2,01 -1,86 (m, 6H), 1,70-1,38 (m, 2,5H), 1,36-1,05 (m, 0,5H)

Ejemplo 15



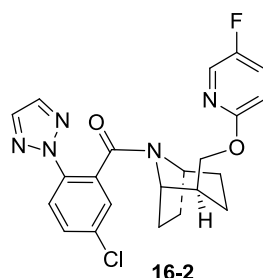
El Ejemplo 15 siguió la ruta sintética del Ejemplo 10, en donde el reactivo 10-1 fue



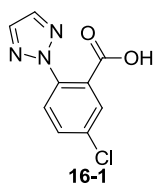
reemplazado con 15-1: **15-1**, y el producto **15-2** fue obtenido mediante la purificación del HPLC preparativa (17 mg, sólido amarillo pálido, rendimiento: 18%).

^1H NMR (400MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) = 8,01 (br. s., 1H), 7,94-7,70 (m, 2H), 7,64 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,42-7,23 (m, 2H), 6,77 (d, $J=6,3$ Hz, 1H), 6,59-6,24 (m, 1H), 4,99 (d, $J=17,1$ Hz, 1H), 4,52 -4,32 (m, 1H), 4,25-4,04 (m, 1H), 3,92-3,44 (m, 1H), 2,53-2,10 (m, 1H), 2,09-1,76 (m, 4H), 1,68 (br. s., 1H), 1,61-1,38 (m, 2H), 1,37-0,62 (m, 1H)

Ejemplo 16



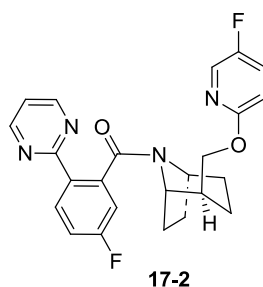
El Ejemplo 16 siguió la ruta sintética del Ejemplo 10, en donde el reactivo 10-1 fue



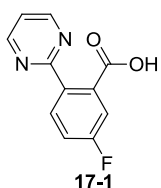
reemplazado con 16-1: , y el producto **16-2** fue obtenido mediante la purificación de la HPLC preparativa (6,5 mg, sólido blanco, rendimiento: 1,5%).

^1H NMR (400MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) = 8,30-7,72 (m, 2H), 7,71-7,52 (m, 1H), 7,52-7,37 (m, 1H), 7,35-7,14 (m, 3H), 6,78-6,38 (m, 1H), 4,94-4,66 (m, 1H), 4,53-4,21 (m, 1H), 4,08 (br. s., 1H), 3,83-3,58 (m, 1H), 2,53-2,40 (m, 0,5H), 1,90-1,82 (m, 1,5H), 1,81-1,45 (m, 5,5H), 1,27 (br. s., 0,5H), 1,0- 0,91 (m, 1H)

Ejemplo 17



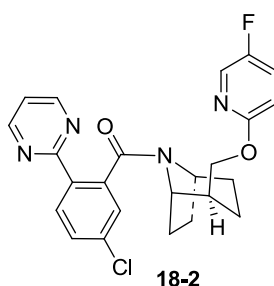
El Ejemplo 17 siguió la ruta sintética del Ejemplo 10, en donde el reactivo 10-1 fue



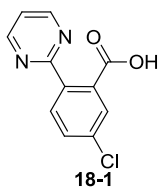
reemplazado con 17-1: **17-1**, y el producto **17-2** fue obtenido mediante la purificación de la HPLC preparativa (4,3 mg, sólido blanco, rendimiento: 3,5%).

^1H NMR (400MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) = 8,76 (d, $J=4,5$ Hz, 1,5H), 8,39-8,12 (m, 1H), 7,96 (br. s., 1H), 7,34 (t, $J=6,7$ Hz, 0,5H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,19 (br. s., 1H), 7,16-6,84 (m, 2H), 6,74 (d, $J=5,8$ Hz, 0,5H), 6,29 (br. s., 0,5H), 5,08-4,83 (m, 1H), 4,48-4,15 (m, 1,5H), 4,14-4,04 (m, 0,5H), 3,89 (br. s., 0,5H), 3,78-3,63 (m, 0,5H), 2,27-2,06 (m, 2H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,92-1,81 (m, 1,5H), 1,79-1,59 (m, 2H), 1,57-1,41 (m, 1,5H), 1,25 (br. s., 1H)

Ejemplo 18



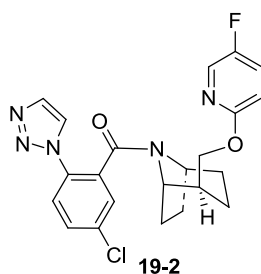
El Ejemplo 18 siguió la ruta sintética del Ejemplo 10, en donde el reactivo 10-1 fue



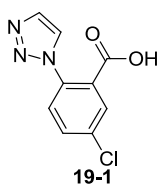
reemplazado con 18-1: **18-1**, y el producto **18-2** fue obtenido mediante la purificación de la HPLC preparativa (4,3 mg, sólido blanco, rendimiento: 9,5%).

^1H NMR (400MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) = 8,94-8,74 (m, 1H), 8,65 (br. s., 1H), 8,39-8,26 (m, 1,5H), 7,70-7,42 (m, 0,5H), 7,36- 7,25 (m, 1H), 7,14 (br. s., 1H), 6,92-6,8 (m, 0,5H), 6,79 (d, $J=19,3$ Hz, 1H), 5,98 (br. s., 0,5H), 5,15-4,97 (m, 1H), 4,70-4,38 (m, 1H), 4,26-4,07 (m, 1,6H), 3,80 (br. s., 0,4H), 2,52-2,32 (m, 1H), 2,29-2,18 (m, 2H), 2,11-1,92 (m, 1H), 1,91-1,81 (m, 2H), 1,62-1,35 (m, 3H)

Ejemplo 19



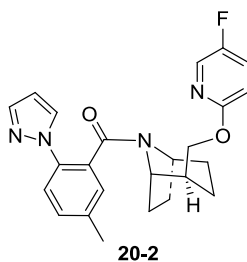
El Ejemplo 19 siguió la ruta sintética del Ejemplo 10, en donde el reactivo 10-1 fue



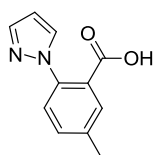
reemplazado con 19-1: **19-1**, y el producto **19-2** fue obtenido mediante la purificación de la HPLC preparativa (29 mg, sólido blanco, rendimiento: 7%).

^1H NMR (400MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) = 8,28-7,90 (m, 1H), 7,85-7,69 (m, 1H), 7,64-7,47 (m, 1,5H), 7,46-7,38 (m, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 1,5H), 6,76 (dd, $J=3,3, 9,0$ Hz, 0,5H), 6,36 (dd, $J=3,4, 8,9$ Hz, 0,5H), 4,85-4,69 (m, 1H), 4,57-4,20 (m, 1H), 4,06 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 3,77-3,57 (m, 1H), 2,24-1,99 (m, 1H), 1,97-1,78 (m, 2,5H), 1,76-1,52 (m, 4H), 1,46 (d, $J=8,0$ Hz, 1,5H)

Ejemplo 20



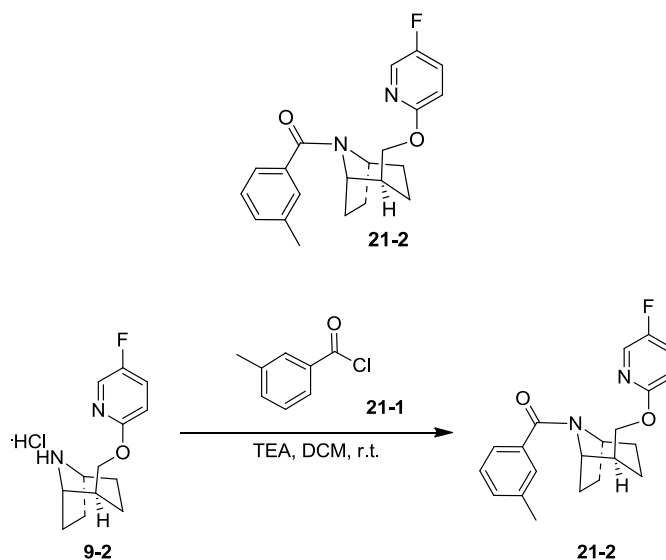
El Ejemplo 20 siguió la ruta sintética del Ejemplo 10, en donde el reactivo 10-1 fue



reemplazado con 20-1: **20-1**, y el producto **20-2** fue obtenido mediante la purificación de la HPLC preparativa (51 mg, sólido blanco, rendimiento: 55%).

^1H NMR (400MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) = 8,08-7,93 (m, 1H), 7,87-7,60 (m, 2H), 7,56-7,42 (m, 1H), 7,34-7,24 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 1H), 6,79 (d, $J=5,3$ Hz, 0,4H), 6,42-6,27 (m, 1,6H), 4,97-4,73 (m, 1H), 4,50 -3,91 (m, 2H), 3,77 (d, $J=6,0$ Hz, 0,6H), 3,58 (br. s., 0,4H), 2,43 (br. s., 1H), 2,26-2,03 (m, 1H), 2,00-1,88 (m, 3H), 1,85-1,65 (m, 3H), 1,59 (d, $J=6,0$ Hz, 2H), 1,51-1,37 (m, 2H)

Ejemplo 21

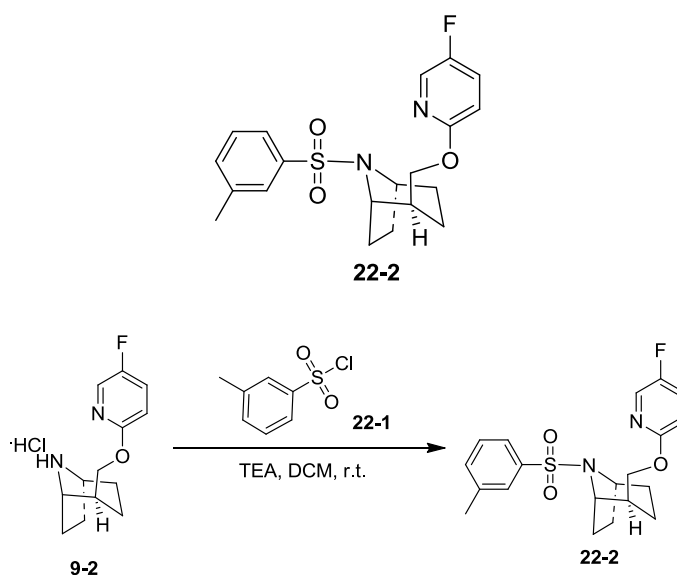


Paso 1 (síntesis de **21-2**)

El compuesto **9-2** (50 mg, 0,18 mmol) fue disuelto en 2 mL de diclorometano. Luego se agregó trietilamina (56 mg, 0,55 mmol) y el compuesto **21-1** (48 mg, 0,28 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. La muestra de reacción fue secada centrífugamente para remover el solvente de modo de obtener un producto crudo. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa para obtener el producto **21-2** (31 mg, sólido amarillo, rendimiento: 9%).

^1H NMR (400MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) = 7,96 (br. s., 1H), 7,50-7,18 (m, 3H), 7,16-6,94 (m, 2H), 6,78- 6,19 (m, 1H), 5,14-4,80 (m, 1H), 4,69-4,23 (m, 1,5H), 4,20-3,86 (m, 1,5H), 2,39 (br. s., 1H), 2,28-2,09 (m, 3H), 2,09-1,92 (m, 3H), 1,85 (br. s., 1H), 1,75 (br. s., 1H), 1,64 (s, 1H), 1,52 (br. s., 1H), 1,44-1,08 (m, 1H)

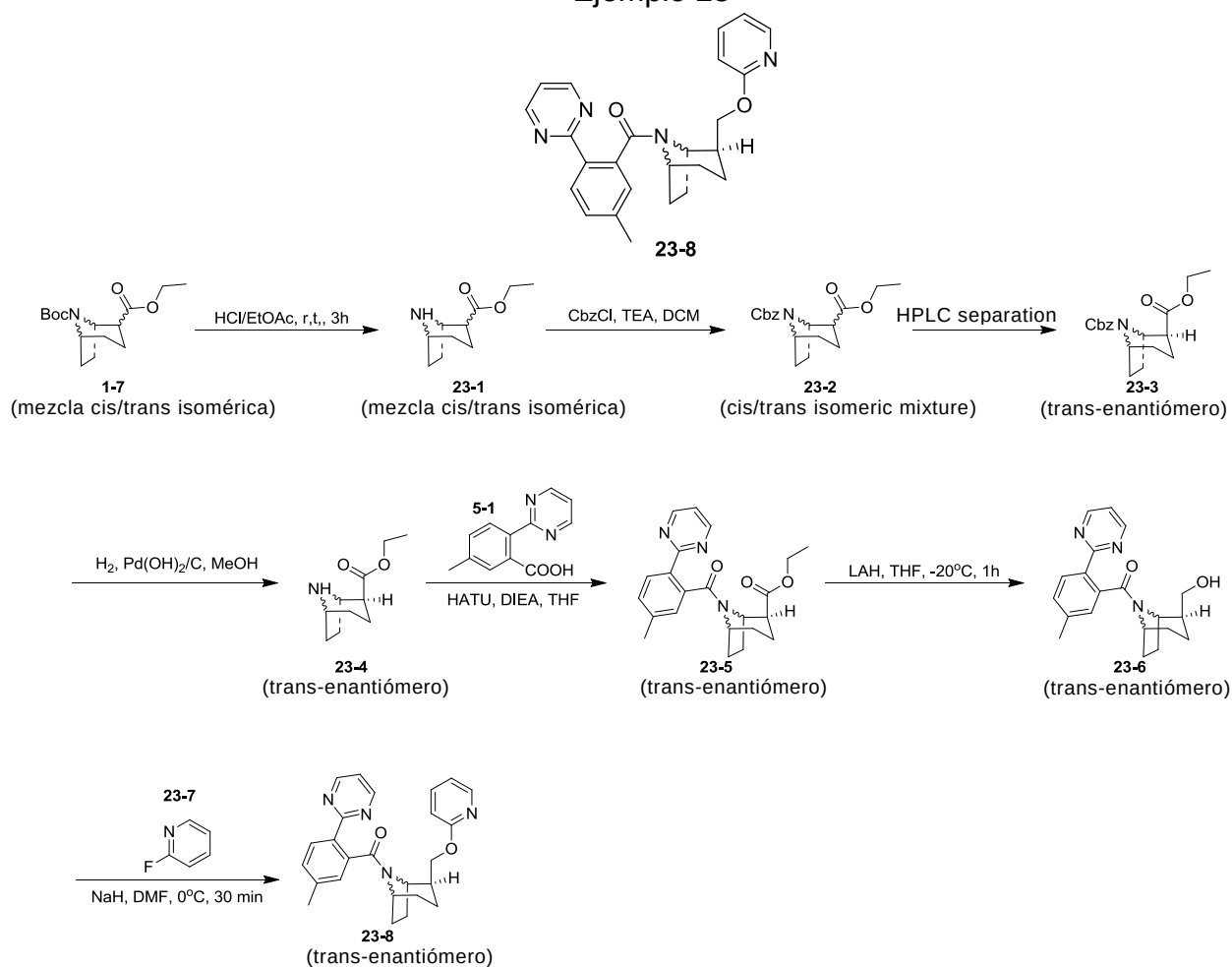
Ejemplo 22



El compuesto **9-2** (50 mg, 0,18 mmol) fue disuelto en 2 mL de diclorometano. Se agregó trietilamina (56 mg, 0,55 mmol) y el compuesto **22-1** (53 mg, 0,28 mmol). Luego de agitó a temperatura ambiente por 2 horas, la mezcla de reacción secada de manera centrífuga para remover el solvente de modo de obtener un producto crudo. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa para obtener compuesto **22-2** (60 mg, sólido blanco, rendimiento: 87%).

^1H NMR (400MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) = 7,96 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 7,78-7,54 (m, 2H), 7,34-7,19 (m, 3H), 6,63 (dd, $J=3,4, 8,9$ Hz, 1H), 4,48-4,24 (m, 3H), 4,21-4,07 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,03 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 1,97-1,69 (m, 4H), 1,68-1,60 (m, 2,6H), 1,54-1,45 (m, 1,5H)

Ejemplo 23

Paso 23 (síntesis de **1-1**)

El compuesto **1-7** (48 g) fue disuelto en 50 mL de acetato de etilo, y se agregó, gota a gota, cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (150 mL, 4M) bajo (enfriamiento en baño de hielo. La mezcla se agitó durante 2 horas, concentró bajo presión reducida para obtener el producto **23-1** (forma de clorhidrato), el cual fue usado en el siguiente paso sin purificación.

Paso 2 (síntesis de **23-2**)

El compuesto **23-1** (33 g, 150 mmol) fue disuelto en 300mL de diclorometano. Se agregó TEA (62m,7 mL, 450 mmol) y CbzCl (21,3 mL, 150 mmol) sucesivamente en una condición de baño de hielo. Luego de media hora, la mezcla de reacción fue entibiada a temperatura ambiente y agitada durante la noche. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y extraída con acetato de etilo (300 mL x 3). La fase orgánica

combinada fue lavada sucesivamente con agua (100 mL x 2) y una solución saturada de NaCl (100 mL x 2), y secada en Na_2SO_4 anhidro, filtrada y purificada mediante cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 50: 1) para obtener el producto **23-2** (35g, líquido amarillo. El sólido fue precipitado luego de enfriado y colocado. Rendimiento: 74%).

Paso 3 (síntesis de **23-3**)

El compuesto **23-2** (35 g) fue separado mediante HPLC preparativa para obtener el producto **23-3** (22 g, 62,8%).

Paso 4 (síntesis de **23-4**)

El compuesto **23-3** (5 g, 15.75 mmol) fue disuelto 100 mL de metanol, y se agregó $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (500 mg, 5%) húmedo. La mezcla se agitó bajo hidrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción fue filtrada y se concentró el filtrado para obtener el producto **23-4** (2,7 g, 94%) (aceite incoloro), el cual fue usado en el siguiente paso sin purificación.

Paso 5 (síntesis de **23-5**)

El compuesto **23-4** (8 g, 43,7 mmol), el compuesto **5-1** (11,2 gr, 52,4 mmol), HATU (24,9 g, 65,6 mmol) y DIEA (16,9 g, 131,1 mmol) fueron disueltos en 200 mL de THF, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla de reacción fue vertida en una solución salina acuosa y extraída con acetato de etilo (100 mL x 3). La fase orgánica fue combinada y lavada con agua (50 mL x 2) y una solución saturada de NaCl (50 mL x 2), secada con Na_2SO_4 anhidro, filtrada, y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para obtener un producto crudo. El producto crudo fue purificado con columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 2) para obtener el producto **23-5** (13 g, sólido blanco, rendimiento: 78%).

Paso 6 (síntesis de **23-6**)

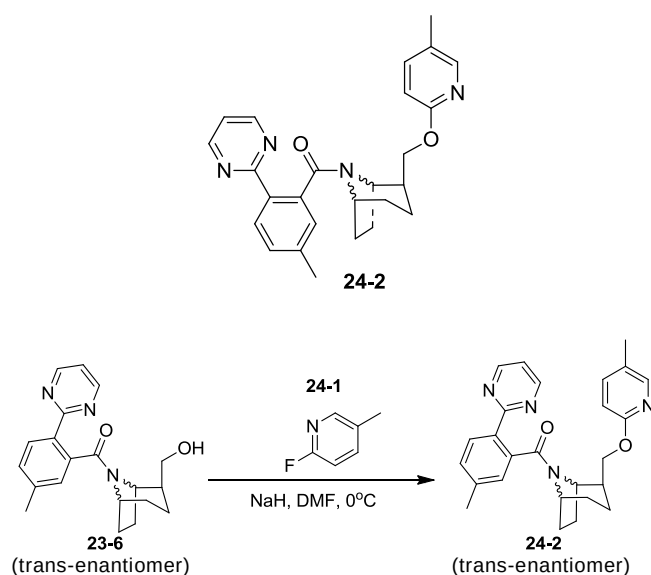
El compuesto **23-5** (950 mg, 2,5 mmol) fue disuelto en 25mL THF, y se agregó LAH (100 mg, 2,5 mmol) en un baño de etanol frío. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a la temperatura existente. Se agregó 20 mL de THF anhidro para dilución. Se agregó sucesivamente, gota a gota, 0,1 mL de agua, 0,1 mL de una solución de hidróxido de sodio al 15% y 0,3 mL de agua para neutralizar la reacción. Luego, la mezcla fue secada en Na₂SO₄ anhidro, filtrada, y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para obtener el producto **23-6** (800 mg, sólido amarillo, rendimiento: 96%), el cual fue usado directamente en el siguiente paso sin purificación.

Paso 7 (síntesis de **23-8**)

El compuesto **23-6** (80 mg, 0.237 mmol) fue disuelto en 5mL de DMF, y se agregó NaH (38 mg, 60%, 0,984 mmol) en un baño de hielo. El compuesto **23-7** (46 mg, 0,474 mmol) fue agregado a la mezcla de reacción luego de ser agitada por 0,5 hora a la temperatura existente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas, vertida a una solución salina y extraída con diclorometano (20 mL x 3). La fase orgánica combinada fue sucesivamente lavada con agua (10 mL x 2), una solución saturada de NaCl (10 mL x 2), y secada en Na₂SO₄ anhidro, filtrada, y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida, y purificada con una placa de preparación de TLC para obtener el producto **23-8** (23,24 mg, sólido blanco, rendimiento: 23,7%).

¹H NMR (400MHz, CHCl₃-d) = 8,75 (br. s., 2H), 8,22-8,06 (m, 2H), 7,58-7,46 (m, 1H), 7,28 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,23-7,05 (m, 2H), 6,88-6,76 (m, 1H), 6,34 (br. s., 1H), 5,01 (d, J=6,5 Hz, 1H), 4,65-4,37 (m, 1H), 4,16 (d, J=6,3 Hz, 1H), 3,94-3,75 (m, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,21 (d, J=7,0 Hz, 1H), 1,96-1,77 (m, 5H), 1,54-1,45 (m, 2H), 1,33- 0,77 (m, 3H)

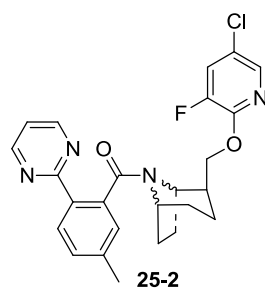
Ejemplo 24

Paso 1 (síntesis de **24-2**)

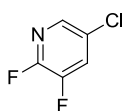
El compuesto **23-6** (80 mg, 0,237 mmol) fue disuelto en 5mL de DMF, y se agregó NaH (38 mg, 60%, 0,984 mmol) bajo un baño de hielo. El compuesto **24-1** (53 mg, 0,474 mmol) fue agregado a la mezcla de reacción luego de ser agitada por 0,5 hora a la temperatura existente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, vertida a una solución salina y extraída con acetato de etilo (20 mL x 3). La fase orgánica combinada fue sucesivamente lavada con (10 mL x 2) y una solución saturada de NaCl (10 mL x 2), y secada en Na₂SO₄ anhidro, filtrada, y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para proporcionar un producto crudo, el cual fue aún más purificado con una placa de preparación de TLC para obtener el producto **24-2** (17,6 mg, sólido blanco, rendimiento: 19%).

¹H NMR (400MHz, CHCl₃-d) = 8,75 (br. s., 2H), 8,20-8,07 (m, 1H), 7,98-7,88 (m, 1H), 7,41-7,28 (m, 1H), 7,23-7,08 (m, 3H), 6,71- 6,25 (m, 1H), 5,01 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,64-4,30 (m, 1H), 4,12 (d, J=6,8 Hz, 1H), 3,92-3,75 (m, 1H), 2,41 (s, 1,5H), 2,29-2,16 (m, 4H), 2,01-1,75 (m, 6H), 1,56-1,44 (m, 1,5H), 1,30-1,21 (m, 1,5H), 0,98 (d, J=6,8 Hz, 0,5H)

Ejemplo 25

Paso 1 (síntesis de **25-2**)

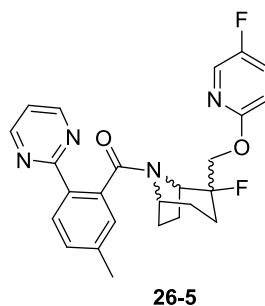
El Ejemplo 25 siguió la ruta sintética del Ejemplo 24, en donde el reactivo 24-1 fue

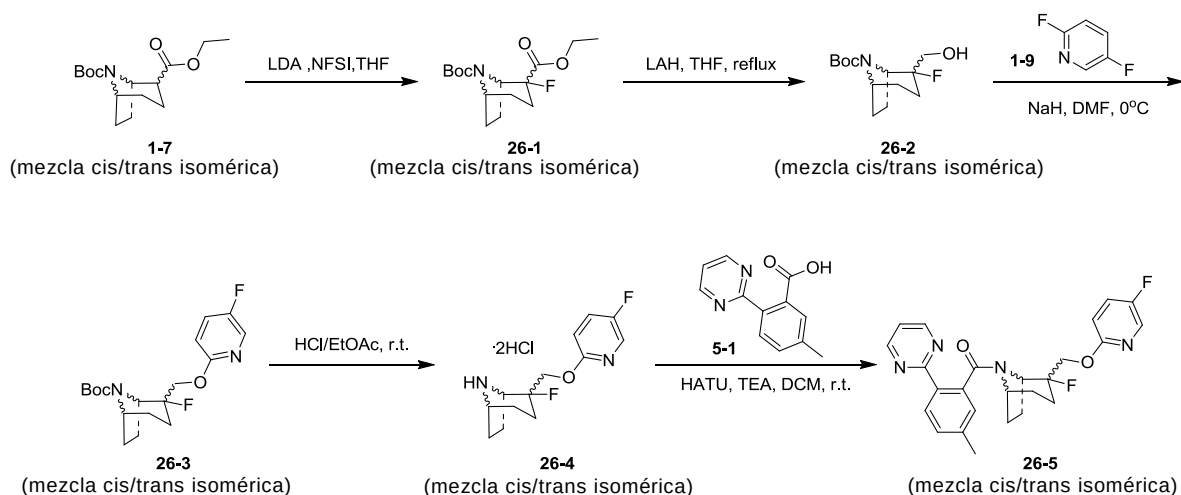


reemplazado con 25-1: **25-1**, y el producto **25-2** fue obtenido mediante purificación por placa con TLC (cromatografía de capa fina) (33,72 mg, sólido blanco, rendimiento: 22%).

^1H NMR (400MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) = 8,74 (br. s., 2H), 8,16 (dd, $J=7,7, 18,2$ Hz, 1H), 7,89 (br. s., 1H), 7,37-7,25 (m, 2H), 7,24-7,12 (m, 2H), 5,01 (br. s., 1H), 4,84-4,36 (m, 1H), 4,21 (br. s., 1H), 3,80 (d, $J=19,8$ Hz, 1H), 2,42 (br. s., 2H), 2,09 (br. s., 2H), 1,86-1,8 (m, 3H), 1,68-1,60 (m, 1H), 1,60-1,43 (m, 2H), 1,35-1,13 (m, 2H)

Ejemplo 26





Paso 26 (síntesis de **26-1**)

El compuesto **1-7** (4,0 g, 14,13 mmol) fue disuelto 30 mL de tetrahidrofurano, y se agregó LDA (14,4 mL, 28,26 mmol) lentamente gota a gota a 0° C. La mezcla agitó durante 1 hora, a 0° C. Mientras se mantuvo la temperatura a 0° C, se agregó compuesto NFSI (5,3 g, 16,96 mmol) a la reacción. Luego de completada la adición, la temperatura se elevó lentamente a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue vertida a una solución de cloruro de amonio acuoso (30 mL), y concentrada a presión reducida. El producto crudo fue agregado a 20 mL de solución acuosa saturada de NaCl, y extraído con acetato de etilo (40 mL x 3). La fase orgánica combinada fue sucesivamente lavada con agua (40 mL x 2), y una solución saturada de NaCl (40 mL x 2), y secada en Na₂SO₄ anhidro, filtrada, y purificada mediante cromatografía de columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 60:1-20 :1) para obtener el producto **26-1** (1,5 g, líquido aceitoso amarillo, rendimiento: 40%).

LC/MS: 245,9(M-56+H⁺), 323,9(M+Na⁺)

Paso 2 (síntesis de **26-2**)

El compuesto **26-1** (1.8 g, 6,0 mmol) fue disuelto 30 mL de tetrahidrofurano. A 0° C, se agregó LAH (500 mg, 13,15 mmol) en varios lotes con una pequeña cantidad para cada

lote. Luego de completada la adición, se entibió la mezcla a temperatura ambiente, y se condujo la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó, sucesivamente, 0,5 mL de agua, 0,5 mL de hidróxido de sodio acuoso al 15%, y 1,5 mL de agua a la mezcla de reacción. Se agregó una pequeña cantidad de sulfato de magnesio. La mezcla fue filtrada luego de ser agitada por 10 minutos, y el filtrado fue secado por rotación para obtener el producto **26-2**, el cual fue usado en el siguiente paso sin purificación.

Paso 3 (síntesis de **26-3**)

El compuesto **26-2** (1,5 g, 5,88 mmol) fue disuelto en 20 mL de DMF. A 0° C, se agregó NaH (800 mg, 20,0 mmol) en varios lotes con una pequeña cantidad para cada lote. La mezcla se agitó a la misma temperatura por 30 minutos, y se agregó el compuesto **1-9** (676 mg, 5,88 mmol). Luego de la adición, la reacción fue conducida a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla de reacción fue vertida en 30 mL de agua. Se agregó una solución saturada de 10 mL de NaCl. La mezcla fue extraída con acetato de etilo (30 mL x 3). La fase orgánica combinada fue sucesivamente lavada con agua (30 mL x 2), una solución saturada de NaCl (30 mL x 2), y secada en Na₂SO₄ anhidro, filtrada, y purificada mediante cromatografía de columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 50: 1) para dar producto **26-3** (500 mg. Rendimiento de tres pasos: 25%).

LC/MS: 254,9(M-56+H⁺), 254,9(M-Boc+H⁺), 354,9(M+H⁺)

Paso 4 (síntesis de **26-4**)

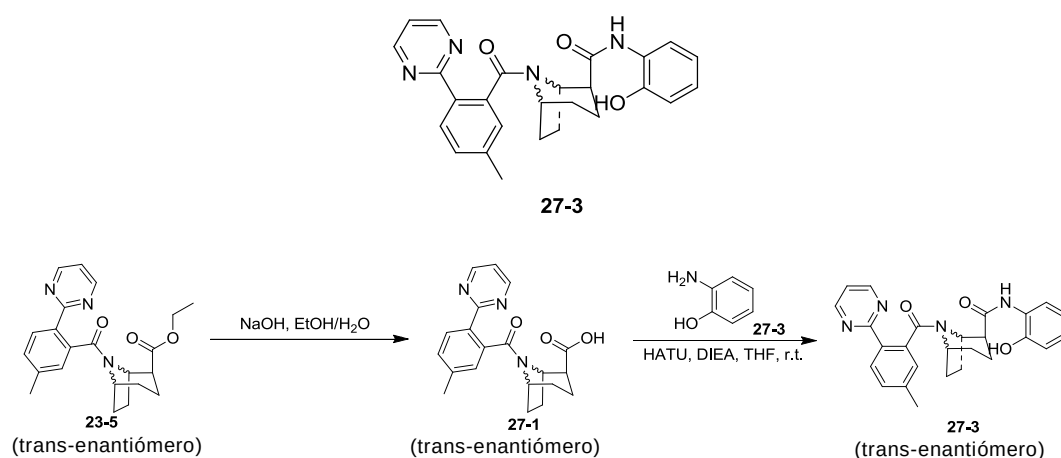
El compuesto **26-3** (150 mg) fue disuelto en 4 mL de acetato de etilo, y se agregó cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (4 mL, 4M) gota a gota bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó durante 2 horas, concentrada bajo presión reducida para obtener el producto **26-4** (forma de clorhidrato), el cual fue usado en el siguiente paso sin purificación.

Paso 5 (síntesis de **26-5**)

El compuesto **26-4** (120 mg, 0.37 mmol), compuesto **5-1** (94 mg, 0.38 mmol), HATU (209 mg, 0.55 mmol) y DIEA (143 mg, 0.96 mmol) fueron disueltos en 5 mL de DMF, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción fue vertida en una solución salina acuosa y extraída con acetato de etilo (10 mL x 3). La fase orgánica fue combinada y lavada con agua (10 mL x 2) y una solución saturada de NaCl (10 mL x 2), secada con Na₂SO₄ anhidro, filtrada, y concentrada para obtener un producto crudo, el cual fue purificado con HPLC preparativa para obtener el producto **26-5** (14 mg, rendimiento: 7,8 %).

¹H NMR (400MHz, METANOL-d₄) = 8,91-8,78 (m, 2H), 8,21-8,00 (m, 2H), 7,59-7,40 (m, 2H), 7,38-7,17 (m, 2H), 6,92 (dd, J=3,8, 9,3 Hz, 1H), 5,17-5,01 (m, 1H), 4,81-4,58 (m, 2H), 4,34 (br. s., 1H), 2,64-2,36 (m, 3H), 2,29-2,09 (m, 2H), 2,01-1,67 (m, 6H)

Ejemplo 27



Paso 1 (síntesis de **27-1**)

El compuesto **23-5** (190 mg) fue disuelto en 10 mL de THF, y se agregó 10 mL de una solución acuosa de LiOH al 0,48%. La mezcla fue calentada a reflujo por 3 horas. Se

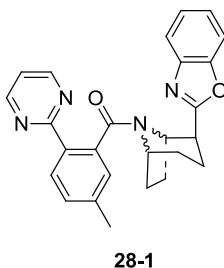
agregó ácido clorhídrico diluido gota a gota hasta alcanzar acidez débil. La mezcla fue extraída con acetato de etilo, y la fase orgánica fue concentrada a presión reducida para obtener el producto **27-1** (160 mg, 94%), el cual fue usado directamente en el siguiente paso sin purificación.

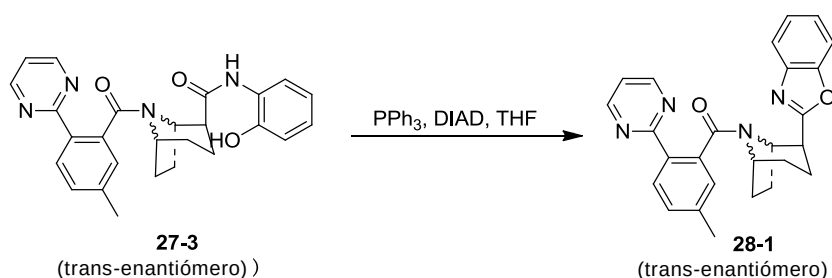
Paso 2 (síntesis de **27-3**)

El compuesto **27-1** (105,4 mg, 0,3 mmol), el compuesto **23-2** (65,5 mg, 0,6 mmol), HATU (171 mg, 0,45 mmol) y DIEA (0,157 mL, 0,9 mmol) fueron disueltos en 5 mL de THF, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue vertida a una solución salina acuosa y extraída acetato de etilo (10 mL x 3). La fase orgánica fue combinada y lavada con agua (5 mL x 2) y una solución saturada de NaCl (5 mL x 2), secada con Na₂SO₄ anhidro, filtrada, y el filtrado fue concentrado a presión reducida y purificado con placa de preparación de TLC para producir 100mg del producto **27-3** (100 mg, sólido amarillo pálido).

¹H NMR (400MHz, CHCl₃-d) = 10,63 (br. s., 0,5H), 9,23 (br. s., 1H), 8,76 (br. s., 0,5H), 8,38 (br. s., 1H), 8,20 (br. s., 1H), 7,35 (d, J=8,0 Hz, 1,5H), 7,14-6,92 (m, 5H), 6,76-6,54 (m, 1,5H), 5,36-5,22 (m, 1H), 3,99 (br. s., 0,5H), 3,83 (br. s., 0,5H), 2,80 (s, 5H), 2,46-2,42 (m, 3H), 2,23 (d, J=7,5 Hz, 1H), 2,11-1,96 (m, 3H)

Ejemplo 28



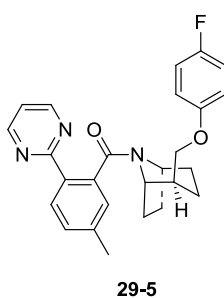


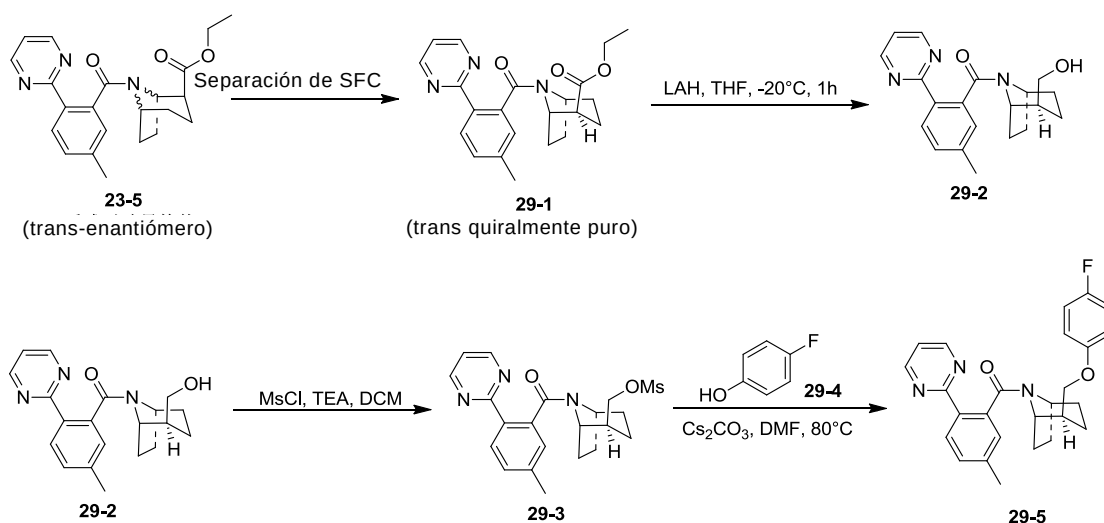
Paso 28 (síntesis de **28-1**)

El compuesto **27-3** (88 mg, 0,2 mmol) y trifenilfosfina (52,4 mg, 0,2 mmol) fueron disueltos en 25mL de THF. Bajo protección de nitrógeno, se agregó, por medio de jeringa, 2 mL de DIAD (40,4 mg, 0,2 mmol) en THF. La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 3 horas, vertida a una solución salina y extraída con acetato de etilo (10 mL x 3). La fase orgánica combinada fue lavada sucesivamente con agua (10 mL x 2), y una solución saturada de NaCl (10 mL x 2), y secada en Na₂SO₄anhidro, filtrada, y el filtrado fue concentrado para obtener un producto crudo que fue purificado con placa de preparación de TLC para obtener el producto **28-1** (1,7 mg, sólido blanco, rendimiento: 13,37%).

¹H NMR (400MHz, CHCl₃-d) = 10,51 (br. s., 0,4H), 10,03 (br. s., 0,1H), 9,15 (s, 1H), 8,74 (br. s., 1H), 8,39 (br. s., 1H), 8,26-8,10 (m, 1H), 7,41-7,30 (m, 1,5H), 7,05 (br. s., 1,5H), 6,92 (d, J=8,5 Hz, 1,5H), 6,74 (br. s., 1H), 5,24 (br. s., 1H), 4,99-4,81 (m, 2H), 4,01 (br. s., 0,6H), 3,78 (br. s., 0,4H), 2,78 (br. s., 1H), 2,43 (br. s., 4H), 2,25 (br. s., 1H), 2,11-1,93 (m, 3H), 1,81 (br. s., 1H)

Ejemplo 29





Paso 29 (síntesis de **29-1**)

El compuesto **23-5** (5 g) fue separado mediante el método de separación SFC (método de separación: Modelo de Instrumento: SFC Preparativo MG II (SFC-1); columna de separación: ChiralPak OD, 250 x 30mm I.D.; fase móvil: A: CO₂, B: etanol (amoníaco acuoso al 0,1%); densidad: B 30%; tasa de flujo: 55mL /min; presión de reflujo: 100 bares; temperatura de columna: 38° C; longitud de onda de detección: 220nm) para producir un producto quiralmente puro **29-1** (2 gr, sólido blanco, rendimiento: 80%).

Paso 2 (síntesis de **29-2**)

El compuesto **29-1** (1,3 g, 3,426 mmol) fue disuelto en 25mL de THF, y se agregó LAH (100 mg, 2,5 mmol) lentamente en un baño de etanol de hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura existente durante 1 hora. Se agregó 20 mL de THF anhidro para dilución. Se agregó sucesivamente, gota a gota, 0,1 mL de agua, 0,1 mL of una solución de hidróxido de sodio al 15%, y 0,3 mL de agua, para neutralizar la reacción. La mezcla fue luego secada en Na₂SO₄ anhidro, filtrada, y el filtrado fue concentrado a presión reducida para obtener el producto **29-2** (1,1 gr., sólido amarillo, rendimiento: 96%), el cual fue usado directamente en la siguiente fase sin purificación.

Paso 3 (síntesis de **29-3**)

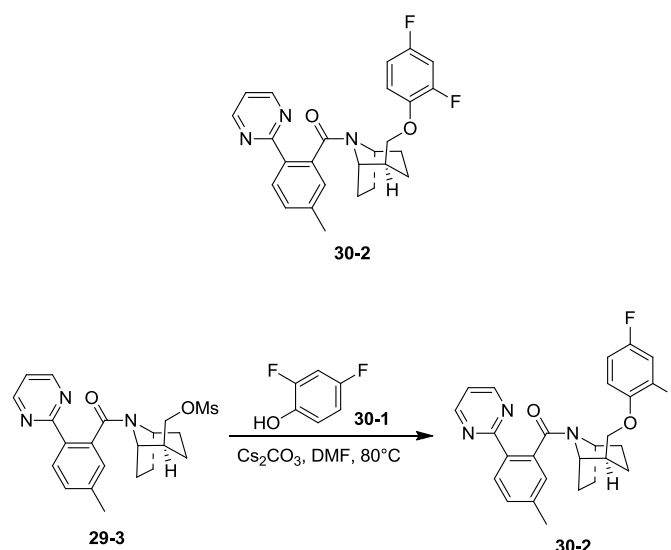
El compuesto **29-2** (200 mg, 0.6 mmol) fue disuelto 10 mL de DCM, y se agregó trietilamina (152 mg, 1,5 mmol) y MsCl (103 mg, 0,9 mmol) sucesivamente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, vertida en una solución salina y extraída con diclorometano (10 mL x 3). La fase orgánica combinada fue lavada, sucesivamente, con agua (10 mL x 2), y una solución saturada de NaCl (10 mL x 2), y secada en Na₂SO₄ anhidro, filtrada, y el filtrado fue concentrado al vacío para obtener el producto **29-3** (244 mg, rendimiento: 98%), el cual fue usado en el siguiente paso sin purificación.

Paso 4 (síntesis de **29-5**)

El compuesto **29-3** (98 mg, 0,237 mmol) y el compuesto **29-4** (53 mg, 0,474 mmol) fueron disueltos en 5 mL de DMF, y se agregó carbonato de cesio (196 mg, 0,6 mmol) fue agregado a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80° C durante 16 horas, vertida a una solución salina y extraída con acetato de etilo (20 mL x 3). La fase orgánica combinada fue lavada sucesivamente con agua (10 mL x 2) y una solución saturada de NaCl (10 mL x 2), y secada en Na₂SO₄ anhidro, filtrada, y el filtrado fue concentrado a presión reducida, y purificada con HPLC preparativa para obtener el producto **29-5** (5,45 mg, sólido blanco, rendimiento: 5,3%).

¹H NMR (400MHz, CHCl₃-d) = 8,76 (d, J=4,3 Hz, 1H), 8,70 (br. s., 1H), 8,16 (d, J=8,0 Hz, 0,5H), 8,10 (d, J=8,0 Hz, 0,5H), 7,31 (d, J=8,0 Hz, 0,5H), 7,17 (d, J=7,3 Hz, 1,5H), 7,10 (br. s., 1H), 6,98-6,88 (m, 3H), 6,57 (br. s., 1H), 5,00 (d, J=7,3 Hz, 0,6H), 4,92 (br. s., 0,4H), 4,26 (br. s., 0,6H), 4,04 (br. s., 0,4H), 3,84 (br. s., 1,5H), 3,66 (dd, J=6,0, 8,5 Hz, 0,5H), 2,41 (s, 2H), 2,17 (br. s., 0,5H), 1,98-1,73 (m, 7H), 1,52 (d, J=8,5 Hz, 1,5H), 1,25 (br. s., 1H)

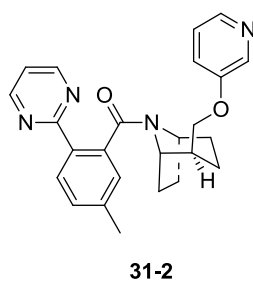
Ejemplo 30

Paso 30 (síntesis de **30-2**)

El compuesto **29-3** (98 mg, 0,237 mmol) y el compuesto **30-1** (63 mg, 0,474 mmol) fueron disueltos en 5 mL de DMF, y se agregó carbonato de cesio (196 mg, 0,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80° C durante 16 horas, vertida en una solución salina y extraída con acetato de etilo (20 mL x 3). La fase orgánica combinada fue lavada sucesivamente con agua (10 mL x 2) y una solución saturada de NaCl (10 mL x 2), y secada en Na₂SO₄ anhidro, filtrada, y el filtrado fue concentrado a presión reducida, y purificada con HPLC preparativa para obtener el producto **30-2** (19,63 mg, sólido blanco, rendimiento: 18,4%).

¹H NMR (400MHz, CHCl₃-d) = 8,75 (d, J=3,8 Hz, 1H), 8,70 (br. s., 1H), 8,17 (d, J=8,0 Hz, 0,6H), 8,12 (d, J=7,8 Hz, 0,4H), 7,31 (d, J=7,8 Hz, 0,5H), 7,21 (d, J=8,0 Hz, 0,5H), 7,18-7,05 (m, 2,5H), 6,91-6,82 (m, 1H), 6,79 (br. s., 1,5H), 5,01 (d, J=6,5 Hz, 0,5H), 4,92 (br. s., 0,5H), 4,32 (br. s., 0,6H), 4,12 (br. s., 0,4H), 4,03-3,68 (m, 2H), 2,41 (s, 2H), 2,21 (br. s., 1H), 2,02 (d, J=11,5 Hz, 2H), 1,94-1,78 (m, 4H), 1,61-1,48 (m, 2H), 1,25 (br. s., 1H)

Ejemplo 31



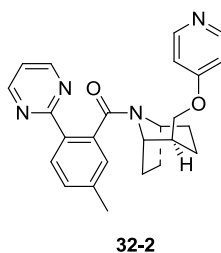
El Ejemplo 31 siguió la ruta sintética del Ejemplo 30, en donde el reactivo 30-1 fue



reemplazado con 31-1: **31-1**, y el producto **31-2** fue obtenido mediante la purificación de la HPLC preparativa (5,79 mg, sólido blanco, rendimiento: 5,9%).

^1H NMR (400MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) = 8,84-8,61 (m, 2H), 8,47-8,26 (m, 1H), 8,18 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,12-8,06 (m, 0,5H), 8,02 (br. s., 0,5H), 7,37 (dd, $J=1,5, 8,5$ Hz, 0,5H), 7,33-7,27 (m, 1,5H), 7,22-7,04 (m, 3H), 5,02 (d, $J=6,5$ Hz, 1H), 4,40 (br. s., 0,5H), 4,17-4,06 (m, 0,5H), 3,92 (br. s., 1H), 3,80 (br. s., 0,5H), 3,74 (dd, $J=5,5, 8,5$ Hz, 0,5H), 2,41 (s, 1,5H), 2,26-2,21 (m, 0,5H), 1,99-1,73 (m, 6H), 1,67 (br. s., 1,5H), 1,51 (d, $J=9,5$ Hz, 1,5H), 0,98 -0,79 (m, 1H)

Ejemplo 32



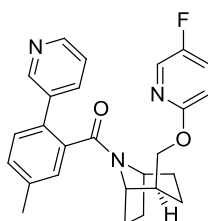
El Ejemplo 31 siguió la ruta sintética del Ejemplo 30, en donde el reactivo 30-1 fue



reemplazado con 32-1: **32-1**, y el producto **32-2** fue obtenido mediante la purificación de la HPLC preparativa (7,32 mg, sólido blanco, rendimiento: 7,46%).

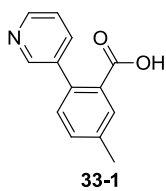
^1H NMR (400MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) = 8,75 (d, $J=4,5$ Hz, 2H), 8,26 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 7,87 (br. s., 2H), 7,36 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,20 (br. s., 2H), 6,60 (br. s., 2H), 4,75 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 4,29 (br. s., 1H), 3,90 (br. s., 2H), 2,45 (s, 3,5H), 2,07 (br. s., 3,5H), 1,77 (br. s., 1H), 1,63 (br. s., 2H), 1,52 (d, $J=12,8$ Hz, 1H), 1,34 (br. s., 1H)

Ejemplo 33



33-2

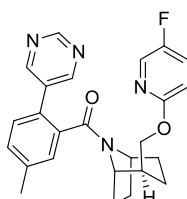
El Ejemplo 33 siguió la ruta sintética del Ejemplo 10, en donde el reactivo 10-1 fue



reemplazado con 33-1: **33-1**, y el producto **33-2** fue obtenido mediante la purificación de la HPLC preparativa (25 mg, sólido amarillo pálido, rendimiento: 29%).

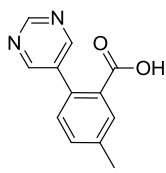
^1H NMR (400MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) = 8,87-8,68 (m, 1H), 8,68-8,48 (m, 1H), 8,30-7,89 (m, 2H), 7,58-7,40 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,33-7,22 (m, 2H), 7,18 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 6,77 (dd, $J=3,0, 8,8$ Hz, 0,4H), 6,30 (dd, $J=3,1, 8,9$ Hz, 0,6H), 4,95-4,71 (m, 1H), 4,07-3,92 (m, 1H), 3,71-3,49 (m, 1H), 3,38 (br. s., 1H), 2,44 (s, 1H), 2,29-2,04 (m, 1H), 2,04-1,93 (m, 2H), 1,93-1,70 (m, 2H), 1,66-1,52 (m, 1H), 1,59-1,20 (m, 5H)

Ejemplo 34



34-2

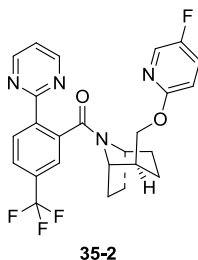
El Ejemplo 34 siguió la ruta sintética del Ejemplo 10, en donde el reactivo 10-1 fue



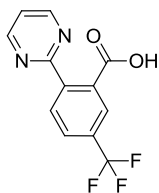
reemplazado con 34-1: **34-1**, y el producto **34-2** fue obtenido mediante la purificación de la HPLC preparativa (30 mg, sólido amarillo pálido, rendimiento: 34,5%).

^1H NMR (400MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) = 9,31-9,12 (m, 1H), 9,06-8,74 (m, 2H), 8,07-7,88 (m, 1H), 7,43-7,10 (m, 4H), 6,78 (dd, $J=3,4, 8,9$ Hz, 0,4H), 6,28 (dd, $J=3,4, 8,9$ Hz, 0,6H), 4,98-4,73 (m, 1H), 4,41 (br. s., 1H), 4,13-3,85 (m, 1H), 3,69-3,44 (m, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,33-2,06 (m, 1H), 2,04-1,93 (m, 3H), 1,93-1,73 (m, 2H), 1,68 (br. s., 1H), 1,60-1,51 (m, 1H), 1,50-1,23 (m, 3H)

Ejemplo 35



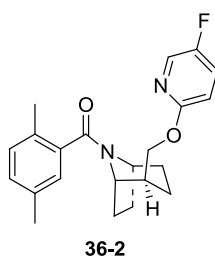
El Ejemplo 35 siguió la ruta sintética del Ejemplo 10, en donde el reactivo 10-1 fue



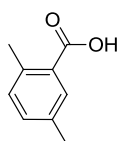
reemplazado con 35-1: **35-1**, y el producto **35-2** fue obtenido mediante la purificación de la HPLC preparativa (4,47 mg, sólido blanco, rendimiento: 4,6%).

^1H NMR (400MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) = 8,80 (br. s., 2H), 8,52-8,25 (m, 1H), 7,86-7,63 (m, 2H), 7,31 (t, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,26-7,18 (m, 2H), 6,75 (dd, $J=3,5, 9,0$ Hz, 0,5H), 6,26 (br. s., 0,5H), 5,02 (br. s., 1H), 4,65-4,38 (m, 1H), 4,28-3,98 (m, 1H), 3,78 (br. s., 1H), 2,27-2,10 (m, 1H), 2,06-1,79 (m, 3H), 1,59-1,56 (m, 4H), 1,25 (br. s., 1H)

Ejemplo 36



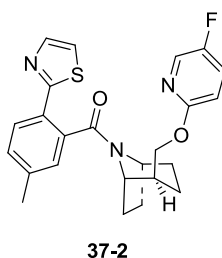
El Ejemplo 36 siguió la ruta sintética del Ejemplo 10, en donde el reactivo 10-1 fue



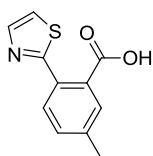
reemplazado con 36-1: **36-1**, y el producto **36-2** fue obtenido mediante la purificación de la HPLC preparativa (25,32 mg, sólido blanco, rendimiento: 34,4%).

^1H NMR (400MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) = 8,06-7,79 (m, 1H), 7,38-7,27 (m, 1H), 7,12-7,02 (m, 1H), 6,95-6,77 (m, 2H), 6,29 (br. s., 1H), 5,09-4,93 (m, 1H), 4,54 (dd, $J=7,8, 10,5$ Hz, 0,5H), 4,34 (dd, $J=7,7, 10,4$ Hz, 0,5H), 4,22-4,14 (m, 0,5H), 4,06 (br. s., 1H), 3,73 (br. s., 0,5H), 2,44-2,19 (m, 3H), 2,19-2,05 (m, 3H), 2,04-1,87 (m, 3H), 1,87-1,60 (m, 3H), 1,60-0,90 (m, 3H)

Ejemplo 37



El Ejemplo 37 siguió la ruta sintética del Ejemplo 10, en donde el reactivo 10-1 fue



reemplazado con 37-1: **37-1**, y el producto **37-2** fue obtenido mediante la

purificación de la HPLC preparativa (29,63 mg, sólido beige, rendimiento: 33,9%).

^1H NMR (400MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) = 8,30-7,93 (m, 1H), 7,92-7,78 (m, 1H), 7,77-7,54 (m, 1H), 7,46-6,95 (m, 4H), 6,79 (dd, $J=3,5, 9,0$ Hz, 0,5H), 6,33 (d, $J=6,3$ Hz, 0,5H), 5,11-4,76 (m, 1H), 4,69-4,24 (m, 1H), 4,16-3,97 (m, 1H), 3,89-3,55 (m, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,27-1,94 (m, 3H), 1,92-1,70 (m, 3H), 1,63 (br. s., 1H), 1,56-1,39 (m, 2H), 1,27-0,80 (m, 2H)

Ejemplo Experimental 1: Prueba *in vitro* de OX1 / 2R

Propósito experimental:

Se evaluó el efecto inhibidor de un compuesto en el receptor GPCR OX1 y OX2 detectando el cambio en las señales de calcio en células con FLIPR, y el valor de IC_{50} del compuesto fue usado como una indicación.

Materiales Experimentales:

Línea celular: HEK293-OX1 y cepa celular estable OX2

Medio de cultivo celular HEK293-OX1 (DMEM, Invitrogen#11960-044, suero al 10% Gibco#10099141, L-Glutamina 1 x, Gibco#25030, piruvato sódico 1 x, Gibco #11360, Geneticina 300 $\mu\text{g}/\text{ml}$, Gibco #10131).

Medio de cultivo celular HEK293-OX2 (DMEM, Invitrogen#11960-044, suero al 10% Gibco#10099141, L-Glutamina 1 x, Gibco#25030, piruvato sódico 1 x, Gibco #11360, Geneticina 300 $\mu\text{g}/\text{ml}$, Gibco #10131, Blasticina 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, Invitrogen # R21001).

Enzima pancreática (Invitrogen # 25200-072)

DPBS, Hyclone, #SH30028.01B)

Fluo-4 AM, Invitrogen # F14202

F-127, Invitrogen # P3000MP

Probenecida, Sigma # P8761

Placa celular de 384 pocillos, Greiner # 781946

Placa para compuestos de 384 pocillos, Greiner # 781280

Incubadora de CO₂, Thermo#371

Centrífuga, Eppendorf #5810R

Citometría Vi-cell, Beckman Coulter

Sistema automático de pretratamiento con microplacas, Ensamblador de Placas

POD 810,

Labcyte FLIPR, Dispositivo Molecular.

Procedimientos y métodos experimentales:

a) Inoculación celular (células HEK293-OX1 y HEK293-OX2)

- 1) El medio de tripsina, y DPBS fueron precalentados a 37° C a baño maría. El medio de cultivo de células fue succionado y las células fueron lavadas con 10mL de DPBS.
- 2) La tripsina precalentada fue agregada al frasco de cultivo que fue centrifugado de modo que la tripsina cubriera el frasco de manera uniforme. Fue colocada en una incubadora (37° C, 5% CO₂) para digerir durante 1-2 minutos;
- 3) Cada T150 se suspendió con 10-15mL de medio de cultivo, y centrifugado a 800 rpm durante 5 minutos. Las células fueron re-suspendidas con 10mL del medio, y 1mL de la re-suspensión celular fue extraído mediante succión y contabilizada con citometría Vi-cell.
- 4) Las células OX1 fueron diluidas con el medio de cultivo a 5×10^5 células/mL, y se diluyeron células OX2 a 4×10^5 células/mL. Las células diluidas fueron agregadas a una placa de 384 pocillos (Greiner. 781946) con pipetas multicanal (50µL/orificio, células OX1: 25.000 células/orificio; y células OX2: 20.000 células/orificio). La placa celular fue colocada en una incubadora (37° C, CO₂ al 5%) por toda una noche.

b) carga del compuesto:

- 1) Se usó DMSO para diluir el compuesto en 20mM usando dilución triple. Se usaron 8 gradientes en pocillos dobles. Se usó un operador de líquidos Echo para agregar el compuesto a una placa de compuestos. Luego se agregó 20µL de buffer para asegurar que la concentración final de DMSO fuera 0,1%.

c) Experimento FLIPR:

- 1) El medio de cultivo celular en una placa de 384 pocillos fue lavado con una bomba de vacío. Se agregó 30µL de colorante fluorescente. La célula fue incubada a 37° C, CO₂ al 5% en una incubadora durante 1 hora, y luego re-equilibrada a temperatura ambiente durante 10 minutos.
- 2) Prueba EC50: Se diluyó en hielo, y manualmente, orexina A usando un diluido triple. Se usaron 8 gradientes en pocillos dobles. Luego se preparó la placa con DMSO y la concentración de DMSO fue 0,5%. La placa celular, Orexina A, y la placa de DMSO fueron colocadas en FLIPR, respectivamente, y se leyeron los valores de fluorescencia.
- 3) El valor EC70 fue calculado en base al valor EC50 de Orexina A. Se preparó una solución de 5 x EC70 y se agregó a una placa de compuestos para pozo 384 con pipetas multicanal. La placa fue colocada en hielo para preservación.
- 4) En el experimento FLIPR, se colocaron la placa del compuesto, placa 5 x EC70, placa celular y puntas FLIPR, respectivamente.
- d) Análisis de Datos: se usó Prism5.0 para el análisis de datos, y se calculó el valor IC₅₀ del compuesto.

Los resultados experimentales son presentados en la Tabla 1:

Tabla 1. Resultados experimentales IC₅₀ detectados en FLIPR

Muestra de Prueba (Nombre de compuesto)	hOX1R (nM)	hOX2R (nM)
MK6096	36	29
Ejemplo 1 (1-16)	10	24
Ejemplo 2 (2-1)	2.296	2.508
Ejemplo 3 (3-3)	2.072	1.425
Ejemplo 4 (4-1)	217	195
Ejemplo 5 (5-3)	20	36
Ejemplo 6 (6-1)	2.552	4.189
Ejemplo 7 (7-3)	1.270	291
Ejemplo 8 (8-1)	4.255	4.609
Ejemplo 9 (9-4)	24	15

Ejemplo 10 (10-2)	29	73
Ejemplo 11 (11-2)	321	363
Ejemplo 12 (12-2)	219	206
Ejemplo 13 (13-2)	47	663
Ejemplo 14 (14-2)	16	20
Ejemplo 15 (15-2)	37	55
Ejemplo 16 (16-2)	56	440
Ejemplo 17 (17-2)	43	47
Ejemplo 18 (18-2)	127	904
Ejemplo 19 (19-2)	41	372
Ejemplo 20 (20-2)	7	26
Ejemplo 21 (21-2)	567	741
Ejemplo 22 (22-2)	2.418	1.371
Ejemplo 23 (23-8)	45	97
Ejemplo 24 (24-2)	56	87
Ejemplo 25 (25-2)	113	124
Ejemplo 26 (26-5)	48	37
Ejemplo 27 (27-3)	3.000	3.000
Ejemplo 28 (28-1)	34	23
Ejemplo 29 (29-5)	68	121
Ejemplo 30 (30-2)	489	262
Ejemplo 31 (31-2)	305	221
Ejemplo 32 (32-2)	7	6
Ejemplo 33 (33-2)	10	24
Ejemplo 34 (34-2)	2.296	2.508
Ejemplo 35 (35-2)	2.072	1.425
Ejemplo 36 (36-2)	217	195
Ejemplo 37 (37-2)	20	36

Conclusión: se puede observar de la Tabla 1 que los compuestos de ejemplo de la invención inhiben receptores GPCR OX1 y OX2, y algunos de los compuestos tienen una mejor actividad con respecto al control positivo. También se ha descubierto que, para algunos compuestos de ejemplo, la diferente configuración espacial puede impactar en gran medida los efectos inhibidores en los receptores GPCR OX1 y OX2.