COMPUESTOS BICÍCLICOS SUSTITUIDOS

Descripción de la Invención

La presente invención se refiere, en general, a compuestos bicíclicos sustituidos útiles como agonistas de $S1P_1$. En la presente se proporcionan compuestos bicíclicos sustituidos, composiciones que comprenden estos compuestos y métodos de uso. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con la invención, que es útil para el tratamiento de afecciones relacionadas con la modulación de $S1P_1$, tales como enfermedades autoinmunitarias y enfermedades vasculares.

La esfingosina-1-fosfato (S1P, por sus siglas en inglés) es un metabolito lisofosfolipídico zwitteriónico de la esfingosina (Sph) que, a su vez, deriva de la escisión enzimática de las ceramidas. La fosforilación enzimática de Sph por parte de dos cinasas (SphK1 y SphK2) genera la producción de S1P en gran medida de los eritrocitos, pero también de una fuente resistente a la radiación, posiblemente el endotelio linfático (Pappu, R. et al. *Science* 2007, *316*, 295-298). Si bien en un principio se pensaba que S1P funcionaba solo como una molécula de señalización intracelular, posteriormente se la identificó como un ligando

de alta afinidad de cinco miembros de la clase de genes de diferenciación endotelial (EDG, por sus siglas en inglés) de los receptores acoplados a la proteína G (GPCR, por sus siglas en inglés) denominados $S1P_1$ o S1P1, $S1P_2$ o S1P2, $S1P_3$ o S1P3, $S1P_4$ o S1P4, y $S1P_5$ o S1P5 (antes denominados EDG-1, EDG-5, EDG-3, EDG-6 y EDG-8, respectivamente) (Chun, J. et al. *Pharmacological Rev.* 2010, *62*, 579-587). La interacción entre S1P y los receptores de S1P cumple una función fisiológica fundamental en una gran cantidad de procesos, que incluyen la proliferación celular, la morfología celular, la invasión de células tumorales, la angiogénesis, la tumorigénesis, la redisposición citoesquelética, el desarrollo vascular y el tráfico de linfocitos (Olivera, A; Rivera, J. *Adv Exp Med Biol.* 2011, *716*, 123-142). Por lo tanto, los receptores de S1P son dianas de interés para una amplia variedad de aplicaciones terapéuticas, tales como la inhibición del crecimiento tumoral, las enfermedades vasculares y las enfermedades autoinmunitarias.

Entre los cinco receptores de S1P, $S1P_1$ está ampliamente distribuido. Es el miembro predominante de la familia que se expresa en los linfocitos y tiene una función importante en el tráfico de linfocitos. La interacción entre S1P y su receptor $S1P_1$ es necesaria para que las células inmunitarias salgan de los órganos linfáticos (tales como el timo y los

ganglios linfáticos) e ingresen en los vasos linfáticos. La regulación descendente del receptor $S1P_1$ (que se puede lograr mediante el tratamiento con agonistas de $S1P_1$ por medio de la internalización del receptor) interrumpe la migración y el retorno de los linfocitos en varios tejidos. Esto produce el secuestro de los linfocitos en los órganos linfáticos, lo cual disminuye la cantidad de linfocitos en circulación capaces de migrar a los tejidos afectados. El desarrollo de un agente modulador del receptor $S1P_1$ que suprima la migración linfocítica a los sitios diana asociados a los procesos inflamatorios anómalos y autoinmunitarios podría ser de utilidad en varias condiciones patológicas autoinmunitarias e inflamatorias.

Las siguientes solicitudes describieron compuestos como agonistas de $S1P_1$: WO 03/061567 (publicación de patente estadounidense N.° 2005/0070506), WO 03/062248 (patente estadounidense N.° 7.351.725), WO 03/062252 (patente estadounidense N.° 7.479.504), WO 03/073986 (patente estadounidense N.° 7.309.721), WO 03/105771, WO 05/058848, WO 05/000833, WO 05/082089 (publicación de patente estadounidense N.° 2007/0203100), WO 06/047195, WO 06/100633, WO 06/115188, WO 06/131336, WO 2007/024922, WO 07/109330, WO 07/116866, WO 08/023783 (publicación de patente estadounidense N.° 2008/0200535), WO 08/029370, WO 08/074820,

WO 08/079382, WO 08/114157, WO 09/043889, WO 09/057079, y patente estadounidense N.° 61.069.143. Véase también Hale *et al.*, *J. Med. Chem.*, 47:6662 (2004).

Aún es necesario obtener compuestos que sean útiles como agonistas de $S1P_1$ y al mismo tiempo tengan selectividad por $S1P_3$.

La presente invención proporciona compuestos bicíclicos sustituidos que son útiles como moduladores de la actividad de $S1P_1$, lo que incluye las sales de aquellos.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de las Formulas (I), (II), (III), (IV) o (V) y/o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable; y un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona un método para tratar una enfermedad o un trastorno asociados a la actividad del receptor $S1P_1$ acoplado a la proteína G, en donde el método comprende administrar a un paciente mamífero un compuesto de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V) y/o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona procesos e intermediarios para obtener los compuestos de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V) y/o sus sales.

La presente invención también proporciona un compuesto de

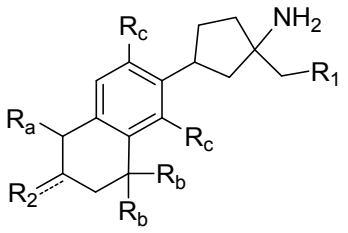
las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V) y/o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para usar en la terapia.

La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V) y/o las sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de afecciones relacionadas con el receptor de $S1P_1$, tales como enfermedades autoinmunitarias y vasculares.

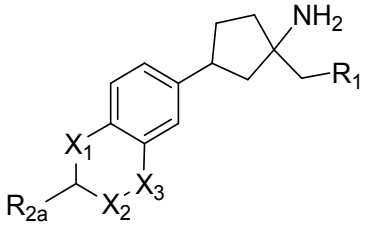
Los compuestos de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V) y las composiciones que comprenden los compuestos de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V) se pueden usar para el tratamiento, la prevención o la cura de varias afecciones relacionadas con $S1P_1$. Las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos son útiles para el tratamiento, la prevención o la ralentización de la progresión de enfermedades o trastornos en varias áreas terapéuticas, tales como enfermedades autoinmunitarias y vasculares.

Estas y otras características de la invención se explicarán en más detalle a lo largo de la descripción.

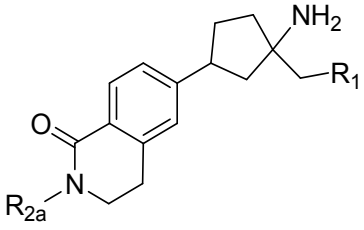
El primer aspecto de la presente invención proporciona al menos un compuesto de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V):



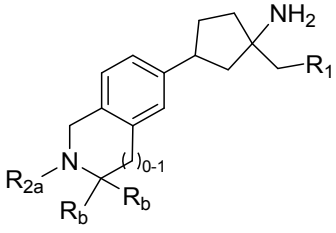
(I)



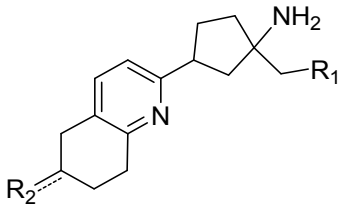
(II)



(III)



(IV)



(V)

o una sal de aquel, en donde:

R_1 es -OH u $-OP(O)(OH)_2$;

X_1 es CH_2 u O;

X_2 es CH_2 u O;

X_3 es CH_2 u O, siempre que X_2 sea O solo si X_1 y X_3 son CH_2;

R_2 es R_{2a} o R_{2b};

⎓ representa un enlace simple a R_{2a} o un enlace doble a R_{2b};

R_{2a} es $-(CH_2)_{3-6}CH_3$, $-(CH_2)_{1-4}CH=CR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-4}CH=CR_x(CH_2CH_3)$, $-CH=CH(CH_2)_{1-3}C(R_x)_3$, $-CH=CH(CH_2)_{1-3}OCH_3$, $-(CH_2)_{1-3}CH=CHCH=CR_xR_x$, $-CH=CH(CH_2)_{1-3}CH=CR_xR_x$, $-CH=CHR_z$, $-(CH_2)_{1-3}R_z$, -

$(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{0-3}R_z$, $-(CH_2)_{1-3}S(CH_2)_{0-3}R_z$, $-CH_2S(O)R_z$, $-CH_2S(O)_2R_z$, $-O(CH_2)_{1-2}R_z$, $-O(CH_2)_{1-2}O(CH_2)_{0-2}R_z$, $-OC(O)R_z$, $-(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{0-9}C(R_x)_3$, $-(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{0-9}CF_3$, $-(CH_2)_{1-4}CR_xR_xO(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-4}CH=CR_x(CH_2)_{0-3}CH_3$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-4}CH=CR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-4}C(OH)R_xR_x$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{0-3}CH_3$, $-(CH_2)_{1-3}S(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$, $-(CH_2)_{0-3}O(CH_2)_{1-4}S(CH_2)_{0-3}C(R_x)_3$, $-(CH_2)_{1-3}S(CH_2)_{1-4}Si(CH_3)_3$, $-(CH_2)_{1-3}S(O)(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$, $-(CH_2)_{1-3}S(O)_2(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$, $-(CH_2)_{1-5}NR_xR_x$, $-O(CH_2)_{1-7}C(R_x)_3$, $-O(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$, $-O(CH_2)_{1-4}CH=CR_x(CH_2)_{0-3}CH_3$, $-O(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{0-3}C(R_x)_3$, $-O(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{1-3}CH=CR_xR_x$, $-O(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{1-3}C\equiv CR_x$, $-C(O)(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$, $-OC(O)(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$, $-OC(O)CR_xR_x(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$, $-OC(O)NR_x(CH_2)_{0-5}C(R_x)_3$, $-NR_xC(O)NR_x(CH_2)_{0-5}C(R_x)_3$, $-C(CH_3)=N-O(CH_2)_{0-5}C(R_x)_3$, $-C(CH_3)=N-O(CH_2)_{1-2}$(fenilo), $-C(CH_3)=N-O(CH_2)_{1-2}$(fluorofenilo), $-C(CH_3)=N-O(CH_2)_{1-2}$(metoxifenilo), fenilo o piridinilo;

R_{2b} es

(i) un anillo espiro de 6 miembros que tiene un átomo de oxígeno y se sustituye con 0 o 1 sustituyente seleccionado de $-(CH_2)_3CH_3$; o

(ii) $=N-O-(CH_2)_3CH_3$, $=N-O-CH_2CH(CH_3)_2$, $=N-OCH_2CH_2$(fenilo) o $=N-O-CH_2CH_2CH_2$(fenilo);

R_a es H u -OH;

cada R_b es, independientemente, H o $-CH_3$;

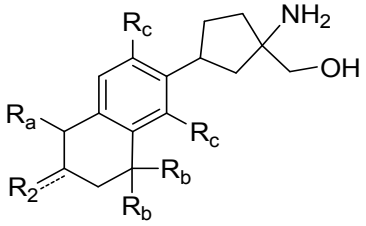
cada R_c es, independientemente, H, Cl, I o $-CH_3$;

cada R_x es, independientemente, H o $-CH_3$; y

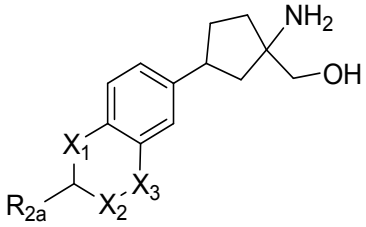
R_z es fenilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo, tiofenilo, tiazolilo, oxetanilo, C_{3-6} cicloalquilo, adamantanilo o tetrahidropiranilo, cada uno sustituido con 0 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, I, C_{1-4} alquilo, $-O(C_{1-3}$ alquilo), $-CF_3$, $-OCF_3$, $-(CH_2)_{1-6}OCH_3$, $-CH_2NR_xR_x$, $-C(O)NR_xR_x$, $-C(O)NR_x(C_{1-4}$ alquilo) y $-CH_2C(O)NR_xR_x$;

siempre que, si el compuesto tiene la estructura de la Fórmula (I) y R_2 es $-(CH_2)_5CH_3$, al menos uno de R_b y R_c no sea H.

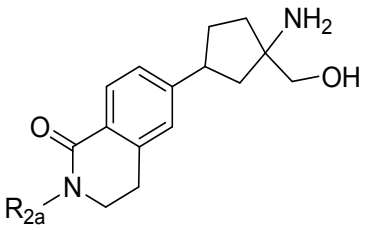
Una modalidad proporciona al menos un compuesto de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V), o una sal de este, en donde R_1 es -OH, y R_2, R_{2a}, X_1, X_2 X_3, R_a, R_b y R_c se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta modalidad tienen las estructuras de las Fórmulas (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa) o (Va):



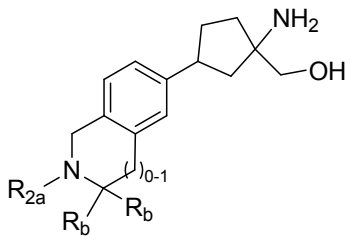
(Ia)



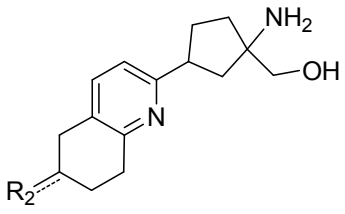
(IIa)



(IIIa)

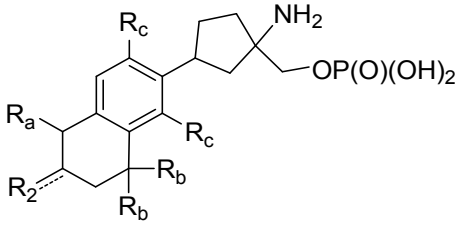


(IVa)

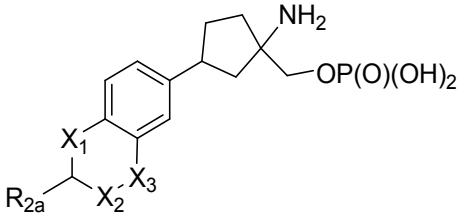


(Va).

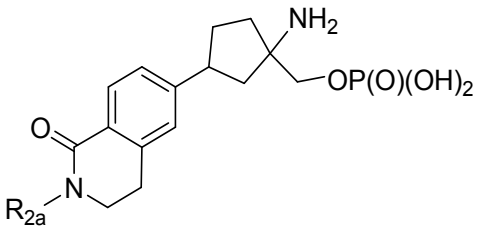
Una modalidad proporciona al menos un compuesto de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V), o una sal de este, en donde R_1 es $-OP(O)(OH)_2$, y R_2, R_{2a}, X_1, X_2 X_3, R_a, R_b y R_c se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta modalidad tienen las estructuras de las Fórmulas (Ib), (IIb), (IIIb), (IVb) o (Vb):



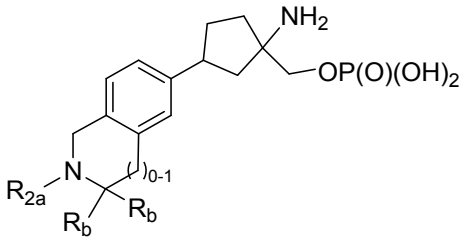
(Ib)



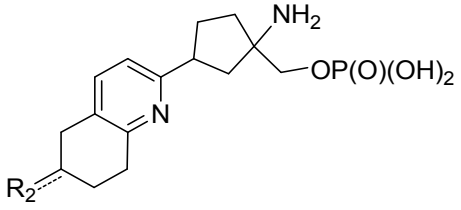
(IIb)



(IIIb)



(IVb)

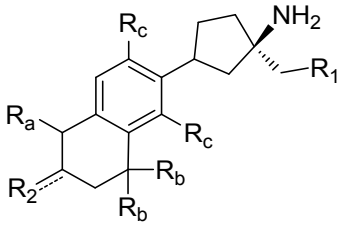


(Vb).

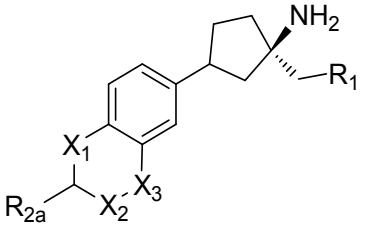
Los compuestos de las Fórmulas (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa)

y (Va), o las sales de estos, son útiles como profármacos de los compuestos correspondientes de las Fórmulas (Ib), (IIb), (IIIb), (IVb) y (Vb), o sales de estos. Los compuestos de las Fórmulas (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa) y (Va) se activan *in vivo* mediante fosforilación para obtener los compuestos fosforilados correspondientes. Los compuestos fosforilados de las Fórmulas (Ib), (IIb), (IIIb), (IVb) y (Vb), o las sales de estos, son activos como agonistas selectivos de $S1P_1$.

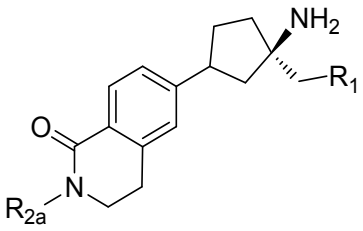
Una modalidad proporciona al menos un compuesto de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V), en donde el compuesto tiene la estructura de la Fórmula (Ic), (IIc), (IIIc), (IVc) o (Vc):



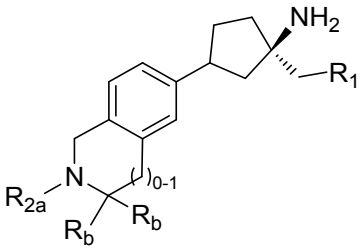
(Ic)



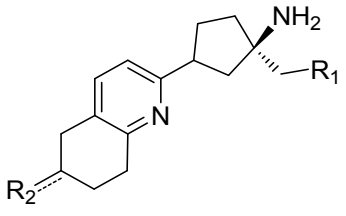
(IIc)



(IIIc)



(IVc)



(Vc).

Una modalidad proporciona al menos un compuesto de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V), o una sal de este, en donde R_{2a} es $-(CH_2)_3CH_3$, $-(CH_2)_{5-6}CH_3$, $-CH_2CH=CHCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH=CHCH_2CH_3$, $-(CH_2)_3CH=CHCH_3$, $-(CH_2)_3CH=C(CH_3)_2$, $-(CH_2)_4CH=CH_2$, $-(CH_2)_4CH=CHCH_3$, $-CH=CH(CH_2)_3CH_3$, $-CH=CH(CH_2)_3OCH_3$, $-CH=CHCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH=CHCH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH=CHCH=CHCH_3$, $-CH=CHCH_2CH_2CH=CH_2$, -CH=CH(fenilo), en donde fenilo se sustituye con $-CH_3$ o $-OCH_3$; -CH=CH(tetrahidropiranilo), $-(CH_2)_{1-3}$(fenilo), en donde fenilo se sustituye con 0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de F, I, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$ y $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$; $-(CH_2)_2$(metilimidazolilo), $-(CH_2)_2$(metilpirazolilo), $-(CH_2)_{1-2}$(piridinilo), en donde piridinilo se sustituye con 0 a 1 sustituyente seleccionado de $-OCH_3$; $-(CH_2)_2$(pirimidinilo), $-(CH_2)_2$(quinolinilo), $-(CH_2)_{2-3}$(tetrahidropiranilo), $-CH_2O(CH_2)_{3-4}CH_3$, $-CH_2OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OCH_2CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2O(CH_2)_9CH_3$, $-CH_2OCH_2CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2OCH_2CH=CHCH_2CH_3$, $-CH_2OCH_2CH=C(CH_3)_2$, $-CH_2OCH_2CH=CHCH_2CH_2CH_3$, $-CH_2OCH_2CH_2CH=CH_2$, $-CH_2OCH_2CH_2CH_2CH=CH_2$, $-CH_2OCH_2CH_2CH=C(CH_3)_2$, $-CH_2OCH_2CH_2CH(OH)CH_3$, $-CH_2OCH_2CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2OCH_2CH_2CH_2C(CH_3)_2(OH)$, $-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3$, $-CH_2O$(fenilo), en donde fenilo se sustituye con 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-(CH_2)_{1-6}OCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$, -

$C(O)N(CH_2CH_3)(CH_3)$, $-C(O)N(CH_3)(CH_2CH_2CH_2CH_3)$ y $-C(O)N(CH_3)(CH_2CH(CH_3)_2)$; $-CH_2O$(metoxipiridinilo), $-CH_2O$(tetrahidropiranilo), $-CH_2O$(trifluorometilo, metilpirazolilo), $-CH_2OCH_2$(fenilo), en donde fenilo se sustituye con 0 a 1 sustituyente seleccionado de $-CH_3$ y $-OCH_3$; $-CH_2OCH_2$(metilpirazolilo), $-CH_2OCH_2$(tetrahidropiranilo), $-CH_2OCH_2$(tiofenilo), $-CH_2OCH_2$(trifluorometiltiofenilo), $-CH_2OCH_2$(etiltiofenilo), $-CH_2OCH_2$(dimetiltiofenilo), $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2O$(metoxifenilo), $-CH_2CH_2OCH_2$(ciclopropilo), $-CH_2CH_2SCH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3OCH_2CH_3$, $-(CH_2)_3OCH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3OCH_2CH_2CH=CH_2$, $-(CH_2)_3O$(oxetanilo), $-(CH_2)_3O$(tetrametilciclohexilo), $-(CH_2)_3OCH_2SCH_3$, $-CH_2S(CH_2)_{2-4}CH_3$, $-CH_2SCH(CH_3)_2$, $-CH_2SCH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2SCH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2SCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2SCH_2CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2SCH_2CH_2Si(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2S(CH_2)_{1-2}CH_3$, $-CH_2CH_2SCH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2S$(fenilo), en donde fenilo se sustituye con 0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ y $-OCH_3$; $-CH_2S$(adamantanilo), $-CH_2S$(piridinilo), $-CH_2S$(metilpiridinilo), $-CH_2SCH_2CH_2$(fenilo), $-CH_2SCH_2CH_2$(pirazinilo), $-CH_2SCH_2CH_2$(piridinilo), $-CH_2S(O)(CH_2)_3CH_3$, $-CH_2S(O)_2(CH_2)_3CH_3$, $-CH_2S(O)$(fenilo), $-CH_2S(O)_2$(fenilo), $-(CH_2)_4OCH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_4CH(CH_3)OCH_3$, $-(CH_2)_4C(CH_3)_2OCH_3$, $-(CH_2)_5N(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_{4-7}CH_3$, $-OCH_2CH_2O(CH_2)_{2-4}CH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH(CH_3)_2$, $-OCH_2CH=CH(CH_2)_{2-3}CH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH=CH(CH_3)$, $-$

$OCH_2CH_2OCH_2CH=C(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2C\equiv CH$, $-OCH_2CH_2O(CH_2)_{2-3}CH(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2S(CH_2)_2CH_3$, $-OCH_2$(ciclohexilo), $-OCH_2$(tetrahidropiranilo), $-OCH_2$(fenilo), en donde fenilo se sustituye con 0 a 1 sustituyente seleccionado de $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$ y $-OCH_2CH_3$; $-OCH_2CH_2O$(ciclohexilo), $-OCH_2CH_2O$(metilfenilo), $-OCH_2CH_2OCH_2$(ciclobutilo), $-OCH_2CH_2OCH_2$(fenilo), $-OCH_2CH_2OCH_2$(tiazolilo), $-OCH_2CH_2OCH_2$(tiofenilo), $-C(O)(CH_2)_4CH_3$, $-OC(O)(CH_2)_4CH_3$, $-OC(O)C(CH_3)_2(CH_2)_3CH_3$, $-OC(O)$(fenilo), $-OC(O)NH(CH_2)_3CH_3$, $-OC(O)NH(CH_2)_5CH_3$, $-OC(O)N(CH_3)(CH_2)_3CH_3$, $-OC(O)N(CH_3)(CH_2)_4CH_3$, $-NHC(O)NH(CH_2)_3CH_3$, $-C(CH_3)=N-O(CH_2)_3CH_3$, $-C(CH_3)=N-OCH_2$(fenilo), $-C(CH_3)=N-OCH_2$(fluorofenilo), $-C(CH_3)=N-OCH_2$(metoxifenilo), $-C(CH_3)=N-OCH_2CH_2$(fenilo), $-OC(O)NH(CH_2)_3CH_3$, $-OC(O)NH(CH_2)_5CH_3$, $-OC(O)N(CH_3)(CH_2)_{3-4}CH_3$, $-NHC(O)NH(CH_2)_3CH_3$, fenilo o piridinilo; y

R_{2b} es

(i) un anillo espiro de 6 miembros que tiene un átomo de oxígeno y se sustituye con 0 o 1 sustituyente seleccionado de $-(CH_2)_3CH_3$; o

(ii) $=N-O-(CH_2)_3CH_3$, $=N-O-CH_2CH(CH_3)_2$, $=N-OCH_2CH_2$(fenilo) o $=N-O-CH_2CH_2CH_2$(fenilo);

y R_1, X_1, X_2, X_3, R_a, R_b y R_c se definen en el primer aspecto. En esta modalidad, se incluyen los compuestos de la Fórmula (Ic), (IIc), (IIIc), (IVc) o (Vc).

Una modalidad proporciona al menos un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este, en donde: R_1 es -OH o -$OP(O)(OH)_2$; R_2 es R_{2a} o R_{2b}; R_{2a} es -$(CH_2)_3CH_3$, -$(CH_2)_5CH_3$, -$CH_2CH=CHCH_2CH_3$, -$CH_2CH_2CH=CHCH_2CH_3$, -$(CH_2)_3CH=CHCH_3$, -$(CH_2)_3CH=C(CH_3)_2$, -$(CH_2)_4CH=CH_2$, -$(CH_2)_4CH=CHCH_3$, -$CH=CH(CH_2)_3CH_3$, -$CH=CH(CH_2)_3OCH_3$, -$CH=CHCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, -$CH=CHCH_2CH_2CH_2OCH_3$, -$CH_2CH=CHCH=CHCH_3$, -$CH=CHCH_2CH_2CH=CH_2$, -CH=CH(fenilo), en donde fenilo se sustituye con -CH_3 o -OCH_3; -CH=CH(tetrahidropiranilo), -$(CH_2)_{1-3}$(fenilo), en donde fenilo se sustituye con 0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de F, I, -CH_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3, -$OCH(CH_3)_2$ y -$CH_2C(O)N(CH_3)_2$; -$(CH_2)_2$(metilimidazolilo), -$(CH_2)_2$(metilpirazolilo), -$(CH_2)_{1-2}$(piridinilo), en donde piridinilo se sustituye con 0 a 1 sustituyente seleccionado de -OCH_3; -$(CH_2)_2$(pirimidinilo), -$(CH_2)_2$(quinolinilo), -$(CH_2)_{2-3}$(tetrahidropiranilo), -$CH_2O(CH_2)_{3-4}CH_3$, -$CH_2OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, -$CH_2OCH_2CH_2C(CH_3)_3$, -$CH_2O(CH_2)_9CH_3$, -$CH_2OCH_2CH_2CH_2CF_3$, -$CH_2OCH_2CH=CHCH_2CH_3$, -$CH_2OCH_2CH=C(CH_3)_2$, -$CH_2OCH_2CH=CHCH_2CH_2CH_3$, -$CH_2OCH_2CH_2CH=CH_2$, -$CH_2OCH_2CH_2CH_2CH=CH_2$, -$CH_2OCH_2CH_2CH=C(CH_3)_2$, -$CH_2OCH_2CH_2CH(OH)CH_3$, -$CH_2OCH_2CH_2CH_2CH_2OH$, -$CH_2OCH_2CH_2CH_2C(CH_3)_2(OH)$, -$CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, -$CH_2OCH_2CH_2CH_2OCH_3$, -$CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3$, -$CH_2O$(fenilo), en donde fenilo se sustituye con 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, -CH_3, -$CH(CH_3)_2$, -$C(CH_3)_3$, -OCH_3,

$-OCF_3$, $-(CH_2)_{1-6}OCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)N(CH_2CH_3)(CH_3)$, $-C(O)N(CH_3)(CH_2CH_2CH_2CH_3)$ y $-C(O)N(CH_3)(CH_2CH(CH_3)_2)$; $-CH_2O$(metoxipiridinilo), $-CH_2O$(tetrahidropiranilo), $-CH_2O$(trifluorometil, metilpirazolilo), $-CH_2OCH_2$(fenilo), en donde fenilo se sustituye con 0 a 1 sustituyente seleccionado de $-CH_3$ y $-OCH_3$; $-CH_2OCH_2$(metilpirazolilo), $-CH_2OCH_2$(tetrahidropiranilo), $-CH_2OCH_2$(tiofenilo), $-CH_2OCH_2$(trifluorometiltiofenilo), $-CH_2OCH_2$(etiltiofenilo), $-CH_2OCH_2$(dimetiltiofenilo), $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2O$(metoxifenilo), $-CH_2CH_2OCH_2$(ciclopropilo), $-CH_2CH_2SCH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3OCH_2CH_3$, $-(CH_2)_3OCH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3OCH_2CH_2CH=CH_2$, $-(CH_2)_3O$(oxetanilo), $-(CH_2)_3O$(tetrametilciclohexilo), $-(CH_2)_3OCH_2SCH_3$, $-CH_2S(CH_2)_{2-4}CH_3$, $-CH_2SCH(CH_3)_2$, $-CH_2SCH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2SCH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2SCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2SCH_2CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2SCH_2CH_2Si(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2S(CH_2)_{1-2}CH_3$, $-CH_2CH_2SCH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2S$(fenilo), en donde fenilo se sustituye con 0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ y $-OCH_3$; $-CH_2S$(adamantanilo), $-CH_2S$(piridinilo), $-CH_2S$(metilpiridinilo), $-CH_2SCH_2CH_2$(fenilo), $-CH_2SCH_2CH_2$(pirazinilo), $-CH_2SCH_2CH_2$(piridinilo), $-CH_2S(O)(CH_2)_3CH_3$, $-CH_2S(O)_2(CH_2)_3CH_3$, $-CH_2S(O)$(fenilo), $-CH_2S(O)_2$(fenilo), $-(CH_2)_4OCH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_4CH(CH_3)OCH_3$, $-(CH_2)_4C(CH_3)_2OCH_3$, $-(CH_2)_5N(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_{4-7}CH_3$, $-OCH_2CH_2O(CH_2)_{2-4}CH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH(CH_3)_2$, $-OCH_2CH=CH(CH_2)_{2-}$

$_3CH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH=CH(CH_3)$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH=C(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2C\equiv CH$, $-OCH_2CH_2O(CH_2)_{2-3}CH(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2S(CH_2)_2CH_3$, $-OCH_2$(ciclohexilo), $-OCH_2$(tetrahidropiranilo), $-OCH_2$(fenilo), en donde fenilo se sustituye con 0 a 1 sustituyente seleccionado de $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$ y $-OCH_2CH_3$; $-OCH_2CH_2O$(ciclohexilo), $-OCH_2CH_2O$(metilfenilo), $-OCH_2CH_2OCH_2$(ciclobutilo), $-OCH_2CH_2OCH_2$(fenilo), $-OCH_2CH_2OCH_2$(tiazolilo), $-OCH_2CH_2OCH_2$(tiofenilo), $-OC(O)(CH_2)_4CH_3$, $-OC(O)C(CH_3)_2(CH_2)_3CH_3$, $-OC(O)$(fenilo), $-OC(O)NH(CH_2)_3CH_3$, $-OC(O)NH(CH_2)_5CH_3$, $-OC(O)N(CH_3)(CH_2)_3CH_3$, $-OC(O)N(CH_3)(CH_2)_4CH_3$, $-NHC(O)NH(CH_2)_3CH_3$, $-C(CH_3)=N-O(CH_2)_3CH_3$, $-C(CH_3)=N-OCH_2$(fenilo), $-C(CH_3)=N-OCH_2$(fluorofenilo), $-C(CH_3)=N-OCH_2$(metoxifenilo), $-C(CH_3)=N-OCH_2CH_2$(fenilo), $-OC(O)NH(CH_2)_3CH_3$, $-OC(O)NH(CH_2)_5CH_3$, $-OC(O)N(CH_3)(CH_2)_{3-4}CH_3$, $-NHC(O)NH(CH_2)_3CH_3$, fenilo o piridinilo; R_{2b} es: (i) un anillo espiro de 6 miembros que tiene un átomo de oxígeno y se sustituye con 0 o 1 sustituyente seleccionado de $-(CH_2)_3CH_3$; o (ii) $=N-O-(CH_2)_3CH_3$, $=N-O-CH_2CH(CH_3)_2$, $=N-OCH_2CH_2$(fenilo), o $=N-O-CH_2CH_2CH_2$(fenilo); R_a es H u -OH; cada R_b es, independientemente, H o $-CH_3$; y cada R_c es, independientemente, H, Cl, I o $-CH_3$; siempre que, si R_2 es $-(CH_2)_6CH_3$, al menos uno de R_b y R_c no sea H. En esta modalidad, se incluyen compuestos de la Fórmula (Ic). En esta modalidad, también se incluyen compuestos en donde R_1 es -OH.

Una modalidad proporciona al menos un compuesto de la Fórmula (II), o una sal de este, en donde X_1, X_2, X_3 y R_{2a} se definen en el primer aspecto. En esta modalidad, se incluyen compuestos en donde R_{2a} es $-(CH_2)_{5-6}CH_3$ o $-CH_2O(CH_2)_{3-4}CH_3$. En esta modalidad, se incluyen compuestos de la Fórmula (IIc). En esta modalidad, también se incluyen compuestos en donde R_1 es -OH.

Una modalidad proporciona al menos un compuesto de la Fórmula (III), de la Fórmula (IV) o de la Fórmula (V), o una sal de este, en donde R_1, R_2, R_{2a} y R_b se definen en el primer aspecto. En esta modalidad, se incluyen compuestos en donde R_2 es R_{2a}. En esta modalidad, se incluyen compuestos en donde R_2 es R_{2a}. En esta modalidad, también se incluyen compuestos en donde R_2 es R_{2a}; R_{2a} es $-(CH_2)_3CH_3$, $-(CH_2)_5CH_3$, $-(CH_2)_3$(fenilo) o $-C(O)(CH_2)_4CH_3$; y cada R_b es $-CH_3$. Además, en esta modalidad, se incluyen compuestos de las Fórmulas (IIIc), (IVc) y (Vc). En esta modalidad, también se incluyen compuestos en donde R_1 es -OH.

Una modalidad proporciona al menos un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este, en donde R_1 es -OH u $-OP(O)(OH)_2$; R_2 es R_{2a}; R_{2a} es $-(CH_2)_3CH_3$, $-(CH_2)_5CH_3$, $-CH_2CH=CHCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH=CHCH_2CH_3$, $-(CH_2)_3CH=CHCH_3$, $-(CH_2)_3CH=C(CH_3)_2$, $-(CH_2)_4CH=CH_2$, $-(CH_2)_4CH=CHCH_3$, $-CH=CH(CH_2)_3CH_3$, $-CH=CH(CH_2)_3OCH_3$, $-CH=CHCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH=CHCH_2CH_2CH_2OCH_3$, -

$CH_2CH=CHCH=CHCH_3$, $-CH=CHCH_2CH_2CH=CH_2$, -CH=CH(fenilo), en donde fenilo se sustituye con $-CH_3$ u $-OCH_3$; -CH=CH(tetrahidropiranilo), $-(CH_2)_{1-3}$(fenilo), en donde fenilo se sustituye con 0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de F, I, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$ y $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$; $-(CH_2)_2$(metilimidazolilo), $-(CH_2)_2$(metilpirazolilo), $-(CH_2)_{1-2}$(piridinilo), en donde piridinilo se sustituye con 0 a 1 sustituyente seleccionado de $-OCH_3$; $-(CH_2)_2$(pirimidinilo), $-(CH_2)_2$(quinolinilo), $-(CH_2)_{2-3}$(tetrahidropiranilo), $-CH_2O(CH_2)_{3-4}CH_3$, $-CH_2OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OCH_2CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2O(CH_2)_9CH_3$, $-CH_2OCH_2CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2OCH_2CH=CHCH_2CH_3$, $-CH_2OCH_2CH=C(CH_3)_2$, $-CH_2OCH_2CH=CHCH_2CH_2CH_3$, $-CH_2OCH_2CH_2CH=CH_2$, $-CH_2OCH_2CH_2CH_2CH=CH_2$, $-CH_2OCH_2CH_2CH=C(CH_3)_2$, $-CH_2OCH_2CH_2CH(OH)CH_3$, $-CH_2OCH_2CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2OCH_2CH_2CH_2C(CH_3)_2(OH)$, $-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3$, $-CH_2O$(fenilo), en donde fenilo se sustituye con 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-(CH_2)_{1-6}OCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)N(CH_2CH_3)(CH_3)$, $-C(O)N(CH_3)(CH_2CH_2CH_2CH_3)$ y $-C(O)N(CH_3)(CH_2CH(CH_3)_2)$; $-CH_2O$(metoxipiridinilo), $-CH_2O$(tetrahidropiranilo), $-CH_2O$(trifluorometil, metilpirazolilo), $-CH_2OCH_2$(fenilo), en donde fenilo se sustituye con 0 a 1 sustituyente seleccionado de $-CH_3$ y $-OCH_3$;

$-CH_2OCH_2$(metilpirazolilo), $-CH_2OCH_2$(tetrahidropiranilo), $-CH_2OCH_2$(tiofenilo), $-CH_2OCH_2$(trifluorometiltiofenilo), $-CH_2OCH_2$(etiltiofenilo), $-CH_2OCH_2$(dimetiltiofenilo), $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2O$(metoxifenilo), $-CH_2CH_2OCH_2$(ciclopropilo), $-CH_2CH_2SCH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3OCH_2CH_3$, $-(CH_2)_3OCH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3OCH_2CH_2CH=CH_2$, $-(CH_2)_3O$(oxetanilo), $-(CH_2)_3O$(tetrametilciclohexilo), $-(CH_2)_3OCH_2SCH_3$, $-CH_2S(CH_2)_{2-4}CH_3$, $-CH_2SCH(CH_3)_2$, $-CH_2SCH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2SCH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2SCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2SCH_2CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2SCH_2CH_2Si(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2S(CH_2)_{1-2}CH_3$, $-CH_2CH_2SCH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2S$(fenilo), en donde fenilo se sustituye con 0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ y $-OCH_3$; $-CH_2S$(adamantanilo), $-CH_2S$(piridinilo), $-CH_2S$(metilpiridinilo), $-CH_2SCH_2CH_2$(fenilo), $-CH_2SCH_2CH_2$(pirazinilo), $-CH_2SCH_2CH_2$(piridinilo), $-CH_2S(O)(CH_2)_3CH_3$, $-CH_2S(O)_2(CH_2)_3CH_3$, $-CH_2S(O)$(fenilo), $-CH_2S(O)_2$(fenilo), $-(CH_2)_4OCH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_4CH(CH_3)OCH_3$, $-(CH_2)_4C(CH_3)_2OCH_3$, $-(CH_2)_5N(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_{4-7}CH_3$, $-OCH_2CH_2O(CH_2)_{2-4}CH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH(CH_3)_2$, $-OCH_2CH=CH(CH_2)_{2-3}CH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH=CH(CH_3)$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH=C(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2C\equiv CH$, $-OCH_2CH_2O(CH_2)_{2-3}CH(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2S(CH_2)_2CH_3$, $-OCH_2$(ciclohexilo), $-OCH_2$(tetrahidropiranilo), $-OCH_2$(fenilo), en donde fenilo se sustituye con 0 a 1 sustituyente seleccionado de $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$ y $-OCH_2CH_3$; OCH_2CH_2O(ciclohexilo), -

OCH_2CH_2O(metilfenilo), $-OCH_2CH_2OCH_2$(ciclobutilo), $-OCH_2CH_2OCH_2$(fenilo), $-OCH_2CH_2OCH_2$(tiazolilo), $-OCH_2CH_2OCH_2$(tiofenilo), $-OC(O)(CH_2)_4CH_3$, $-OC(O)C(CH_3)_2(CH_2)_3CH_3$, $-OC(O)$(fenilo), $-OC(O)NH(CH_2)_3CH_3$, $-OC(O)NH(CH_2)_5CH_3$, $-OC(O)N(CH_3)(CH_2)_3CH_3$, $-OC(O)N(CH_3)(CH_2)_4CH_3$, $-NHC(O)NH(CH_2)_3CH_3$, $-C(CH_3)=N-O(CH_2)_3CH_3$, $-C(CH_3)=N-OCH_2$(fenilo), $-C(CH_3)=N-OCH_2$(fluorofenilo), $-C(CH_3)=N-OCH_2$(metoxifenilo), $-C(CH_3)=N-OCH_2CH_2$(fenilo), $-OC(O)NH(CH_2)_3CH_3$, $-OC(O)NH(CH_2)_5CH_3$, $-OC(O)N(CH_3)(CH_2)_{3-4}CH_3$, $-NHC(O)NH(CH_2)_3CH_3$, fenilo o piridinilo; R_a es H u -OH; cada R_b es, independientemente, H o $-CH_3$; y cada R_c es, independientemente, H, Cl, I o $-CH_3$; siempre que, si R_2 es $-(CH_2)_6CH_3$, al menos uno de R_b y R_c no sea H. En esta modalidad, se incluyen compuestos de la Fórmula (Ic). En esta modalidad, también se incluyen compuestos en donde R_1 es -OH.

Una modalidad proporciona al menos un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este, en donde R_1 es -OH u $-OP(O)(OH)_2$; R_2 es R_{2b}; R_{2b} es: (i) un anillo espiro de 6 miembros que tiene un átomo de oxígeno y se sustituye con 0 o 1 sustituyente seleccionado de $-(CH_2)_3CH_3$; o (ii) $=N-O-(CH_2)_3CH_3$, $=N-O-CH_2CH(CH_3)_2$, $=N-OCH_2CH_2$(fenilo) o $=N-O-CH_2CH_2CH_2$(fenilo); R_a es H u -OH; cada R_b es, independientemente, H o $-CH_3$; y cada R_c es, independientemente, H, Cl, I o $-CH_3$. En esta modalidad, se incluyen compuestos de la Fórmula (Ic). En esta modalidad,

también se incluyen compuestos en donde R_1 es -OH.

Una modalidad proporciona al menos un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este, en donde R_2 es R_{2a}; R_{2a} es $-(CH_2)_{3-6}CH_3$, $-(CH_2)_{1-4}CH=CR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-4}CH=CR_x(CH_2CH_3)$, $-CH=CH(CH_2)_{1-3}C(R_x)_3$, $-CH=CH(CH_2)_{1-3}OCH_3$, $-(CH_2)_{1-3}CH=CHCH=CR_xR_x$, $-CH=CH(CH_2)_{1-3}CH=CR_xR_x$, $-CH=CHR_z$, $-(CH_2)_{1-3}R_z$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{0-3}R_z$, $-(CH_2)_{1-3}S(CH_2)_{0-3}R_z$, $-CH_2S(O)R_z$, $-CH_2S(O)_2R_z$, $-O(CH_2)_{1-2}R_z$, $-O(CH_2)_{1-2}O(CH_2)_{0-2}R_z$, $-OC(O)R_z$, $-(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{0-9}C(R_x)_3$, $-(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{0-9}CF_3$, $-(CH_2)_{1-4}CR_xR_xO(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-4}CH=CR_x(CH_2)_{0-3}CH_3$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-4}CH=CR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-4}C(OH)R_xR_x$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{0-3}CH_3$, $-(CH_2)_{1-3}S(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$, $-(CH_2)_{0-3}O(CH_2)_{1-4}S(CH_2)_{0-3}C(R_x)_3$, $-(CH_2)_{1-3}S(CH_2)_{1-4}Si(CH_3)_3$, $-(CH_2)_{1-3}S(O)(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$, $-(CH_2)_{1-3}S(O)_2(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$, $-(CH_2)_{1-5}NR_xR_x$ u $-O(CH_2)_{1-7}C(R_x)_3$; y R_1, R_a, R_b y R_c se definen en el primer aspecto. En esta modalidad, se incluyen compuestos en donde R_{2a} es $-(CH_2)_3CH_3$, $-(CH_2)_{5-6}CH_3$, $-CH_2CH=CHCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH=CHCH_2CH_3$, $-(CH_2)_3CH=CHCH_3$, $-(CH_2)_3CH=C(CH_3)_2$, $-(CH_2)_4CH=CH_2$, $-(CH_2)_4CH=CHCH_3$, $-CH=CH(CH_2)_3CH_3$, $-CH=CH(CH_2)_3OCH_3$, $-CH=CHCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH=CHCH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH=CHCH=CHCH_3$, $-CH=CHCH_2CH_2CH=CH_2$, -CH=CH(fenilo), en donde fenilo se sustituye con $-CH_3$ o $-OCH_3$; -CH=CH(tetrahidropiranilo), $-(CH_2)_{1-3}$(fenilo), en donde fenilo se sustituye con 0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de F, I, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$ y $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$; -

$(CH_2)_2$(metilimidazolilo), $-(CH_2)_2$(metilpirazolilo), $-(CH_2)_{1-2}$(piridinilo), en donde piridinilo se sustituye con 0 a 1 sustituyente seleccionado de $-OCH_3$; $-(CH_2)_2$(pirimidinilo), $-(CH_2)_2$(quinolinilo), $-(CH_2)_{2-3}$(tetrahidropiranilo), $-CH_2O(CH_2)_{3-4}CH_3$, $-CH_2OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OCH_2CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2O(CH_2)_9CH_3$, $-CH_2OCH_2CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2OCH_2CH=CHCH_2CH_3$, $-CH_2OCH_2CH=C(CH_3)_2$, $-CH_2OCH_2CH=CHCH_2CH_2CH_3$, $-CH_2OCH_2CH_2CH=CH_2$, $-CH_2OCH_2CH_2CH_2CH=CH_2$, $-CH_2OCH_2CH_2CH=C(CH_3)_2$, $-CH_2OCH_2CH_2CH(OH)CH_3$, $-CH_2OCH_2CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2OCH_2CH_2CH_2C(CH_3)_2(OH)$, $-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3$, $-CH_2O$(fenilo), en donde fenilo se sustituye con 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-(CH_2)_{1-6}OCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)N(CH_2CH_3)(CH_3)$, $-C(O)N(CH_3)(CH_2CH_2CH_2CH_3)$ y $-C(O)N(CH_3)(CH_2CH(CH_3)_2)$; $-CH_2O$(metoxipiridinilo), $-CH_2O$(tetrahidropiranilo), $-CH_2O$(trifluorometil, metilpirazolilo), $-CH_2OCH_2$(fenilo), en donde fenilo se sustituye con 0 a 1 sustituyente seleccionado de $-CH_3$ y $-OCH_3$; $-CH_2OCH_2$(metilpirazolilo), $-CH_2OCH_2$(tetrahidropiranilo), $-CH_2OCH_2$(tiofenilo), $-CH_2OCH_2$(trifluorometiltiofenilo), $-CH_2OCH_2$(etiltiofenilo), $-CH_2OCH_2$(dimetiltiofenilo), $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2O$(metoxifenilo), $-CH_2CH_2OCH_2$(ciclopropilo), $-CH_2CH_2SCH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3OCH_2CH_3$, $-(CH_2)_3OCH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3OCH_2CH_2CH=CH_2$, $-(CH_2)_3O$(oxetanilo), $-$

$(CH_2)_3O$(tetrametilciclohexilo), $-(CH_2)_3OCH_2SCH_3$, $-CH_2S(CH_2)_{2-4}CH_3$, $-CH_2SCH(CH_3)_2$, $-CH_2SCH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2SCH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2SCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2SCH_2CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2SCH_2CH_2Si(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2S(CH_2)_{1-2}CH_3$, $-CH_2CH_2SCH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2S$(fenilo), en donde fenilo se sustituye con 0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ y $-OCH_3$; $-CH_2S$(adamantanilo), $-CH_2S$(piridinilo), $-CH_2S$(metilpiridinilo), $-CH_2SCH_2CH_2$(fenilo), $-CH_2SCH_2CH_2$(pirazinilo), $-CH_2SCH_2CH_2$(piridinilo), $-CH_2S(O)(CH_2)_3CH_3$, $-CH_2S(O)_2(CH_2)_3CH_3$, $-CH_2S(O)$(fenilo), $-CH_2S(O)_2$(fenilo), $-(CH_2)_4OCH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_4CH(CH_3)OCH_3$, $-(CH_2)_4C(CH_3)_2OCH_3$ o $-(CH_2)_5N(CH_3)_2$.

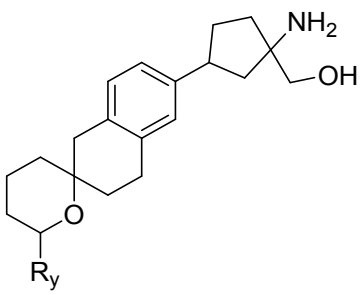
Una modalidad proporciona al menos un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este, en donde $-O(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$, $-O(CH_2)_{1-4}CH=CR_x(CH_2)_{0-3}CH_3$, $-O(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{0-3}C(R_x)_3$, $-O(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{1-3}CH=CR_xR_x$ o $-O(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{1-3}C\equiv CR_x$; y R_1, R_a, R_b y R_c se definen en el primer aspecto. En esta modalidad, se incluyen compuestos en donde R_{2a} es $-O(CH_2)_{4-7}CH_3$, $-OCH_2CH_2O(CH_2)_{2-4}CH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH(CH_3)_2$, $-OCH_2CH=CH(CH_2)_{2-3}CH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH=CH(CH_3)$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH=C(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2C\equiv CH$, $-OCH_2CH_2O(CH_2)_{2-3}CH(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2S(CH_2)_2CH_3$, $-OCH_2$(ciclohexilo), $-OCH_2$(tetrahidropiranilo), $-OCH_2$(fenilo), en donde fenilo se sustituye con 0 a 1 sustituyente seleccionado de $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$ y $-OCH_2CH_3$; $-OCH_2CH_2O$(ciclohexilo), $-OCH_2CH_2O$(metilfenilo), $-$

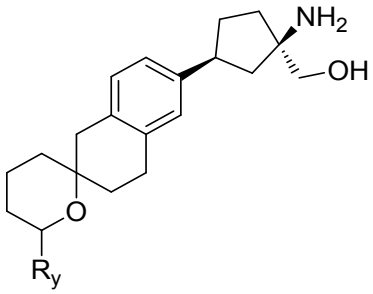
$OCH_2CH_2OCH_2$(ciclobutilo), $-OCH_2CH_2OCH_2$(fenilo), $-OCH_2CH_2OCH_2$(tiazolilo) o $-OCH_2CH_2OCH_2$(tiofenilo).

Una modalidad proporciona al menos un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este, $-C(O)(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$, $-OC(O)(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$, $-OC(O)CR_xR_x(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$, $-OC(O)NR_x(CH_2)_{0-5}C(R_x)_3$, $-NR_xC(O)NR_x(CH_2)_{0-5}C(R_x)_3$, $-C(CH_3)=N-O(CH_2)_{0-5}C(R_x)_3$, $-C(CH_3)=N-O(CH_2)_{1-2}$(fenilo), $-C(CH_3)=N-O(CH_2)_{1-2}$(fluorofenilo), $-C(CH_3)=N-O(CH_2)_{1-2}$(metoxifenilo), fenilo o piridinilo; y R_1, R_a, R_b y R_c se definen en el primer aspecto. En esta modalidad, se incluyen compuestos en donde R_{2a} es $-C(O)(CH_2)_4CH_3$, $-OC(O)(CH_2)_4CH_3$, $-OC(O)C(CH_3)_2(CH_2)_3CH_3$, $-OC(O)$(fenilo), $-OC(O)NH(CH_2)_3CH_3$, $-OC(O)NH(CH_2)_5CH_3$, $-OC(O)N(CH_3)(CH_2)_3CH_3$, $-OC(O)N(CH_3)(CH_2)_4CH_3$, $-NHC(O)NH(CH_2)_3CH_3$, $-C(CH_3)=N-O(CH_2)_3CH_3$, $-C(CH_3)=N-OCH_2$(fenilo), $-C(CH_3)=N-OCH_2$(fluorofenilo), $-C(CH_3)=N-OCH_2$(metoxifenilo), $-C(CH_3)=N-OCH_2CH_2$(fenilo), $-OC(O)NH(CH_2)_3CH_3$, $-OC(O)NH(CH_2)_5CH_3$, $-OC(O)N(CH_3)(CH_2)_{3-4}CH_3$, $-NHC(O)NH(CH_2)_3CH_3$, fenilo o piridinilo.

Una modalidad proporciona al menos un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este, en donde R_1 es $-OH$ u $-OP(O)(OH)_2$; R_2 es R_{2b}; R_{2b} es un anillo espiro de 6 miembros que tiene un átomo de oxígeno y se sustituye con 0 o 1 sustituyente seleccionado de $-(CH_2)_3CH_3$; R_a es H u $-OH$; cada R_b es, independientemente, H o $-CH_3$; y cada R_c es, independientemente, H, Cl, I o $-CH_3$. En esta modalidad, se

incluyen compuestos de la Fórmula (Ic). En esta modalidad, también se incluyen compuestos en donde R_1 es -OH. Además, en esta modalidad, se incluyen compuestos que tienen las siguientes estructuras:

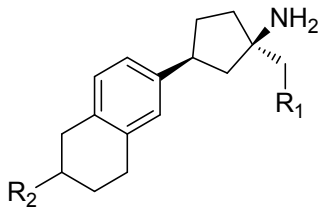




en donde R_y es H o $-(CH_2)_3CH_3$.

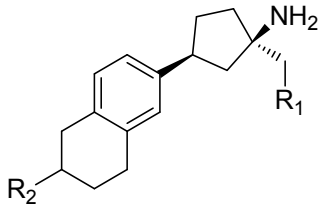
Una modalidad proporciona al menos un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este, en donde R_1 es -OH u $-OP(O)(OH)_2$; R_2 es R_{2b}; R_{2b} es $=N-O-(CH_2)_3CH_3$, $=N-O-CH_2CH(CH_3)_2$, $=N-OCH_2CH_2$(fenilo) o $=N-O-CH_2CH_2CH_2$(fenilo); R_a es H u -OH; cada R_b es, independientemente, H o $-CH_3$; y cada R_c es, independientemente, H, Cl, I o $-CH_3$. En esta modalidad, se incluyen compuestos de la Fórmula (Ic). En esta modalidad, también se incluyen compuestos en donde R_1 es -OH.

Una modalidad proporciona al menos un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este, que tiene la siguiente estructura:

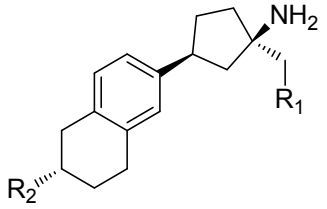


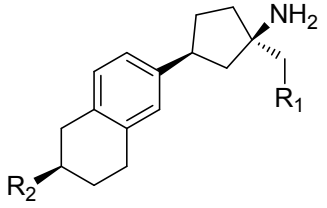
en donde: R_1 es -OH u $-OP(O)(OH)_2$; y R_2 es $-(CH_2)_5OCH_3$, $-(CH_2)_3OCH_2CH_3$, $-CH_2O$(metoxifenilo) o $-CH_2CH_2$(metoxifenilo).

Una modalidad proporciona al menos un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este, que tiene la siguiente estructura:



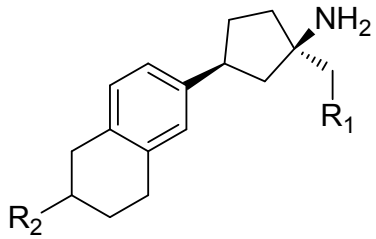
en donde R_1 es -OH u $-OP(O)(OH)_2$; y R_2 es $-(CH_2)_5OCH_3$ o $-(CH_2)_3OCH_2CH_3$. En esta modalidad, se incluyen compuestos que tienen las siguientes estructuras:





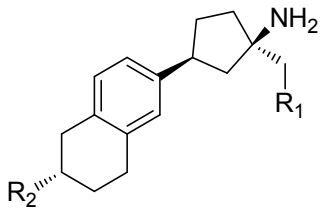
.

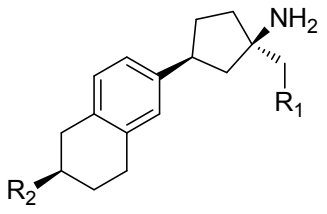
Una modalidad proporciona al menos un compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este, que tiene la siguiente estructura:



en donde R_1 es -OH u $-OP(O)(OH)_2$; y R_2 es $-CH_2O$(metoxifenilo) o $-CH_2CH_2$(metoxifenilo). En esta modalidad,

se incluyen compuestos que tienen las siguientes estructuras:





.

Una modalidad proporciona un compuesto seleccionado de ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(5-metoxipentil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol (672); ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-(5-metoxipentil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) ciclopentil)metanol (673); ((1R,3R)-1-amino-3-(6-(5-metoxipentil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol (674); ((1R,3R)-1-amino-3-((S)-6-(5-metoxipentil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol; ((1R,3R)-1-amino-3-((R)-6-(5-metoxipentil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil) metanol; ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-(3-etoxipropil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol (678); ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(3-etoxipropil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol (679); ((1R,3R)-1-amino-3-((S)-6-(3-etoxipropil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol; y sales de estos.

Una modalidad proporciona un compuesto seleccionado de dihidrógeno fosfato de ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-(5-metoxipentil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-

il)ciclopentil)metilo; dihidrógeno fosfato de ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(5-metoxipentil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metilo; dihidrógeno fosfato de ((1R,3R)-1-amino-3-((R)-6-(5-metoxipentil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metilo; dihidrógeno fosfato de ((1R,3R)-1-amino-3-((S)-6-(5-metoxipentil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metilo; dihidrógeno fosfato de ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-(3-etoxipropil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metilo; dihidrógeno fosfato de ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(3-etoxipropil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metilo; y sales de estos.

Una modalidad proporciona un compuesto seleccionado de ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(3-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil) metanol (676); ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-(3-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol (677); ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(2-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol (681); ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-(2-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol (682); ((1R,3R)-1-amino-3-((S)-6-(2-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) ciclopentil)metanol (683); ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-((3-metoxifenoxi)metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol (684); ((1R,3S)-

1-amino-3-((S)-6-((3-metoxifenoxi)metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol (685); ((1R,3R)-1-amino-3-(6-((3-metoxifenoxi)metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol; ((1R,3R)-1-amino-3-((S)-6-((3-metoxifenoxi)metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol; ((1R,3R)-1-amino-3-((R)-6-((3-metoxifenoxi)metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol; y sales de estos.

Una modalidad proporciona un compuesto seleccionado de dihidrógeno fosfato de ((1R,3R)-1-amino-3-((R)-6-((3-metoxifenoxi)metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metilo (688); dihidrógeno fosfato de ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-(3-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metilo; dihidrógeno fosfato de ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(3-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metilo; dihidrógeno fosfato de ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-(2-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metilo; dihidrógeno fosfato de ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(2-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metilo; dihidrógeno fosfato de ((1R,3R)-1-amino-3-((S)-6-(2-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metilo (698); dihidrógeno fosfato de

((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-((3-metoxifenoxi)metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metilo; dihidrógeno fosfato de ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-((3-metoxifenoxi)metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metilo; dihidrógeno fosfato de ((1R,3R)-1-amino-3-((R)-6-((3-metoxifenoxi)metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metilo; dihidrógeno fosfato de ((1R,3R)-1-amino-3-((S)-6-((3-metoxifenoxi)metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metilo; y sales de estos.

La presente invención se puede realizar en otras formas específicas sin apartarse del espíritu ni de sus atributos esenciales. Esta invención abarca todas las combinaciones de los aspectos y/o modalidades de la invención expuestas en la presente. Cabe destacar que todas las modalidades de la presente invención pueden tomarse en conjunto con cualquier otra modalidad, a fin de describir modalidades adicionales. Cabe destacar también que cada elemento individual de las modalidades tiene como fin que se lo combine con todos los demás elementos de cualquiera de las modalidades para describir una modalidad adicional.

Definiciones

Los expertos en la técnica podrán tener una mejor comprensión de las características y ventajas de la invención con la lectura de la siguiente descripción detallada. Cabe

destacar que ciertas características de la invención que se describen, para mayor claridad, anteriormente y más adelante en el contexto de modalidades individuales, podrán también combinarse para formar una sola modalidad. Por el contrario, las diversas características de la invención que, a los fines de brevedad, se describen en el contexto de una sola modalidad, también se pueden combinar para formar subcombinaciones de estas. Las modalidades identificadas en la presente como ejemplificativas o preferidas pretenden ilustrar y no limitar.

A menos que se especifique lo contrario en la presente, las referencias realizadas en singular también pueden incluir el plural. Por ejemplo, “un” y “uno/a” se pueden referir a uno/a o más.

Como se usa en la presente, la expresión “compuestos y/o sales de estos” se refiere al menos a un compuesto, al menos una sal de los compuestos o una combinación de esto. Por ejemplo, los compuestos de la Formula (I) y/o las sales de estos incluyen un compuesto de la Fórmula (I); dos compuestos de la Formula (I); una sal de un compuesto de la Fórmula (I); un compuesto de la Fórmula (I) y una o más sales del compuesto de la Fórmula (I); y dos o más sales de un compuesto de la Fórmula (I).

A menos que se indique lo contrario, se asume que

cualquier átomo con valencias no satisfechas tiene los suficientes átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

Las definiciones que se establecen en la presente prevalecerán sobre las definiciones en cualquier otra patente, solicitud de patente y/o publicación de solicitud de patente incorporada en la presente por referencia.

A continuación, se enumeran las definiciones de los diversos términos que se usan para describir la presente descripción. Estas definiciones se aplican a los términos como se usan en toda la descripción (a menos que se limiten en momentos específicos), ya sea individualmente o como parte de un grupo más grande.

En toda la descripción, la persona del oficio de nivel medio puede elegir los grupos y sus sustituyentes para proporcionar compuestos y porciones estables.

De acuerdo con una convención usada en el estado de la técnica,



se usa en fórmulas estructurales en la presente para representar el enlace que es el punto de unión de la porción o el sustituyente con el núcleo o la estructura principal.

Como se usa en la presente, el término "alquilo" se

refiere a grupos hidrocarburos alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada que contienen, por ejemplo, de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, entre otros, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e i-propilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo y *t*-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo), n-hexilo, 2-metilpentilo, 2-etilbutilo, 3-metilpentilo y 4-metilpentilo. Cuando los números aparecen en un subíndice después del símbolo "C", el subíndice define, con mayor especificidad, la cantidad de átomos de carbono que un grupo particular puede contener. Por ejemplo, "C_{1-4} alquilo" indica grupos alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, "alquileno" se refiere a un radical alquilo bivalente que tiene la fórmula general -$(CH_2)_n$-, en donde n es la cantidad de unidades de metileno. Los ejemplos incluyen metileno, dimetileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno y hexametileno. Por ejemplo, "$(CH_2)_{1-6}$" indica grupos alquileno de cadena lineal con 1 a 6 átomos de carbono. Además, por ejemplo, "$(CH_2)_{0-4}$" indica un enlace y grupos alquileno de cadena lineal con 1 a 4 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término "cicloalquilo" se

refiere a un grupo derivado de una molécula de hidrocarburo policíclico o monocíclico no aromático mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo saturado. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Cuando los números aparecen en un subíndice después del símbolo "C", el subíndice define, con mayor especificidad, la cantidad de átomos de carbono que un grupo cicloalquilo particular puede contener. Por ejemplo, "C_{3-6} cicloalquilo" indica grupos cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono.

La frase "aceptable desde el punto de vista farmacéutico" se emplea en la presente para referirse a compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del criterio médico sensato, son adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin provocar excesiva toxicidad, irritación, reacción alérgica u otros problemas o complicaciones proporcionales con una relación riesgo/beneficio razonable.

Los compuestos de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V) pueden formar sales que también se encuentran dentro del alcance de la presente invención. A menos que se indique lo contrario, la referencia a un compuesto de la invención pretende incluir la referencia a una o más sales de aquel. El

término "sal(es)" indica sales ácidas y/o básicas formadas con bases y ácidos orgánicos y/o inorgánicos. Además, el término "sal(es)" puede incluir zwitteriones (sales internas), por ejemplo, cuando un compuesto de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V) contiene una porción básica, tal como una amina o un anillo de piridina o imidazol, y una porción ácida, tal como un ácido carboxílico. Se prefieren sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico (es decir, sales no tóxicas fisiológicamente aceptables), por ejemplo, sales de metal y de amina aceptables en donde el catión no contribuye considerablemente a la toxicidad ni a la actividad biológica de la sal. Sin embargo, otras sales también pueden ser útiles, por ejemplo, en las etapas de aislamiento o purificación que se pueden usar durante la preparación y, por ello, están contempladas dentro del alcance de la invención. Las sales de los compuestos de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V) se pueden formar, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V) con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio en el que la sal precipita o en un medio acuoso, y la posterior liofilización.

Las sales de adición ácida de ejemplo incluyen acetatos (tales como los que se forman con ácido acético o ácido

trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencensulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanpropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etansulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos (formados con ácido clorhídrico), bromhidratos (formados con bromuro de hidrógeno), yodhidratos, maleatos (formados con ácido maleico), 2-hidroxietansulfonatos, lactatos, metansulfonatos (formados con ácido metansulfónico), 2-naftalensulfonatos, nicotinatos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tales como los que se forman con ácido sulfúrico), sulfonatos (tales como los que se mencionan en la presente), tartratos, tiocianatos, toluensulfonatos, tales como tosilatos, undecanoatos y similares.

Los ejemplos de sales básicas incluyen sales de amonio, sales de metales álcali, tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio; sales de bario, zinc y aluminio; sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas), tales como trialquilaminas, por ejemplo, trietilamina, procaina,

dibencilamina, N-bencil-β-fenetilamina, 1-efenamina, N,N'-dibenciletilen-diamina, dehidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, diciclohexilamina o aminas y sales similares aceptables desde el punto de vista farmacéutico con aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes, tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo), y otros. Las sales preferidas incluyen sales de monoclorhidrato, hidrogensulfato, metansulfonato, fosfato o nitrato.

Los compuestos de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V) se pueden proporcionar como sólidos amorfos o sólidos cristalinos. La liofilización se puede utilizar para proporcionar los compuestos como un sólido.

Además, cabe destacar que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V) también se encuentran dentro del alcance de la presente invención. El término "solvato" significa una

asociación física de un compuesto de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V) con una o más moléculas solventes, orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física incluye la fijación al hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo, cuando una o más moléculas solventes se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. El "solvato" abarca tanto solvatos en fase de solución como solvatos que se pueden aislar. Los solvatos de ejemplo incluyen hidratos, etanolatos, metanolatos, isopropanolatos, solvatos de acetonitrilo y solvatos de acetato de etilo. Los métodos de solvatación son conocidos en el estado de la técnica.

Además, los compuestos de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V), después de su preparación, se pueden aislar y purificar para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual o superior a 99% de un compuesto de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V) ("sustancialmente puro"), que luego se usa o se formula como se describe en la presente. Los compuestos "sustancialmente puros" de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V) también se contemplan en la presente como parte de la presente invención.

Un “compuesto estable” y una “estructura estable” indican un compuesto que es suficientemente potente para sobrevivir al aislamiento en una mezcla de reacción en grado útil de

pureza y la formulación en un agente terapéutico eficaz. La presente invención pretende comprender compuestos estables.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención solo o en una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados o una cantidad de un compuesto de la presente invención en combinación con otros ingredientes activos eficaces para actuar como agonista de $S1P_1$, o eficaz para el tratamiento o la prevención de condiciones patológicas autoinmunitarias y/o inflamatorias, tales como esclerosis múltiple y artritis reumatoide.

Como se usan en la presente, "tratar" o "tratamiento" abarcan el tratamiento de un estado patológico en un mamífero, en particular, un ser humano, e incluyen: (a) evitar que ocurra la enfermedad en un mamífero, en particular, cuando el mamífero tiene predisposición a la enfermedad, pero aún no se le ha diagnosticado; (b) inhibir la enfermedad, es decir, detener su desarrollo y/o (c) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad.

Los compuestos de la presente invención incluyen todos los isótopos de átomos que ocurren en estos compuestos. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico, pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo

general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio (D) y tritio (T). Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C. Por lo general, los compuestos de la invención etiquetados de manera isotópica se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por las personas del oficio de nivel medio o mediante procesos análogos a los que se describen en la presente, usando un reactivo adecuado etiquetado de manera isotópica en lugar de un reactivo no etiquetado. Por ejemplo, metilo ($-CH_3$) también incluye grupos metilo deuterados, tales como $-CD_3$.

Los compuestos de acuerdo con las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V) y/o las sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico pueden administrarse por cualquier medio adecuado para la afección que se desea tratar, que puede depender de la necesidad de un tratamiento específico del sitio o de la cantidad del compuesto de la Fórmula (I) que debe administrarse.

Esta invención también abarca una clase de composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V) y/o sales de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y uno o más portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes no tóxicos aceptables desde el punto de vista farmacéutico (denominados, en forma conjunta, materiales "portadores") y, si se desea, otros ingredientes

activos. Los compuestos de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V) se pueden administrar mediante cualquier vía adecuada, preferentemente, en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento que se desea realizar. Los compuestos y las composiciones de la presente invención se pueden administrar, por ejemplo, por vía oral, mucosa o parenteral, que incluye intravascular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular e intrasternal en formulaciones de dosis unitarias que contienen portadores, adyuvantes y vehículos convencionales aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Por ejemplo, el portador farmacéutico puede contener una mezcla de manitol o lactosa, y celulosa microcristalina. La mezcla puede contener componentes adicionales, tales como un agente lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, y un agente de desintegración, tal como crospovidona. La mezcla del portador puede colocarse en una cápsula de gelatina o puede tener forma de comprimido. La composición farmacéutica se puede administrar como una forma de dosis oral o una infusión, por ejemplo.

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede ser, por ejemplo, en forma de un comprimido, una cápsula, una cápsula líquida, una suspensión o un líquido. La composición farmacéutica se realiza, preferentemente, en

forma de una dosis unitaria que contiene una cantidad particular del ingrediente activo. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede proporcionarse como un comprimido o una cápsula que comprende una cantidad del ingrediente activo en el intervalo de alrededor de 0.1 a 1000 mg, preferentemente, de alrededor de 0.25 a 250 mg y, con mayor preferencia, de alrededor de 0.5 a 100 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente, en función de la afección del paciente y de otros factores, pero puede determinarse usando métodos de rutina.

Cualquier composición farmacéutica contemplada en la presente se puede administrar, por ejemplo, por vía oral mediante cualquier preparación oral adecuada y aceptable. Las preparaciones orales de ejemplo incluyen, entre otras, comprimidos, pastillas, caramelos, suspensiones acuosas y aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras y blandas, cápsulas líquidas, jarabes y elíxires. Las composiciones farmacéuticas previstas para la administración oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en el estado de la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas previstas para la administración oral. Con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticas de sabor agradable, una composición

farmacéutica de acuerdo con la invención puede contener al menos un agente seleccionado de agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, demulcentes, antioxidantes y agentes conservadores.

Por ejemplo, un comprimido puede prepararse mezclando al menos un compuesto de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V) y/o al menos una sal del mismo farmacéuticamente aceptable con al menos un excipiente no tóxico aceptable desde el punto de vista farmacéutico adecuado para la fabricación de comprimidos. Los excipientes de ejemplo incluyen, entre otros, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio y fosfato de sodio; agentes de granulación y de desintegración, tales como celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, almidón de maíz y ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina, polivinil-pirrolidona y acacia; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Además, un comprimido puede no estar recubierto o puede estar recubierto mediante técnicas conocidas, a fin de disimular el sabor desagradable de un fármaco o retrasar la desintegración y la absorción del ingrediente activo en el tracto gastrointestinal y, de esa manera, prolongar los efectos del ingrediente activo durante más tiempo. Los ejemplos de

materiales hidrosolubles para disimular el sabor incluyen, entre otros, hidroxipropil-metilcelulosa e hidroxipropil-celulosa. Los materiales retardadores de tiempo incluyen, entre otros, celulosa de etilo y acetato butirato de celulosa.

Las cápsulas de gelatina dura pueden prepararse, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V) y/o al menos una sal de este con al menos un diluyente sólido inerte, tal como carbonato de calcio, fosfato de calcio y caolín.

Las cápsulas de gelatina blanda pueden prepararse, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V) y/o al menos una sal del mismo farmacéuticamente aceptable con al menos un portador hidrosoluble, tal como polietilenglicol, y al menos un medio oleoso, tal como aceite de maní, parafina líquida y aceite de oliva.

Una suspensión acuosa puede prepararse, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V) y/o al menos una sal del mismo farmacéuticamente aceptable con al menos un excipiente adecuado para la fabricación de una solución acuosa. Los ejemplos de excipientes adecuados para la fabricación de una suspensión acuosa incluyen, entre otros, agentes de

suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, alginato de sodio, ácido algínico, polivinil-pirrolidona, goma de tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes, tales como un fosfátido natural, por ejemplo, lecitina; productos de condensación de óxido de alquileno con ácidos grasos, tales como estearato de polioxietileno; productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, tales como heptadecaetilen-oxicetanol; productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, tales como monooleato de polioxietileno sorbitol; y productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de polietileno sorbitán. Una suspensión acuosa también puede contener al menos un conservador, tal como p-hidroxibenzoato de n-propilo y etilo; al menos un agente colorante; al menos un agente saborizante; y/o al menos un agente endulzante, que incluye, entre otros, sacarosa, sacarina y aspartamo.

Las suspensiones oleosas pueden prepararse, por ejemplo, suspendiendo al menos un compuesto de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V) y/o al menos una sal del mismo farmacéuticamente aceptable en un aceite vegetal, tal como

aceite de arachis, aceite de oliva, aceite de sésamo y aceite de coco; o en un aceite mineral, tal como parafina líquida. Una suspensión oleosa también puede contener, al menos, un agente espesante, tal como cera de abejas, parafina sólida y alcohol de cetilo. A fin de obtener una suspensión oleosa de sabor agradable, puede agregarse, al menos, uno de los agentes endulzantes descritos anteriormente y/o, al menos, un agente saborizante a la suspensión oleosa. Una suspensión oleosa también puede contener al menos un conservador, que incluye, entre otros, un antioxidante, tal como hidroxianisol butilado y alfa-tocoferol.

Los polvos y gránulos dispersables pueden prepararse, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V) y/o al menos una sal del mismo farmacéuticamente aceptable con al menos un agente dispersante y/o humectante, al menos un agente de suspensión y/o al menos un conservador. Los agentes dispersantes adecuados, los agentes humectantes y los agentes de suspensión son como se ya se los describió anteriormente. Los conservadores de ejemplo incluyen, entre otros, antioxidantes, por ejemplo, ácido ascórbico. Además, los polvos y gránulos dispersables también pueden contener al menos un excipiente, que incluye, entre otros, agentes endulzantes; agentes saborizantes; y agentes colorantes.

Una emulsión de al menos un compuesto de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V) y/o al menos una sal del mismo farmacéuticamente aceptable puede prepararse, por ejemplo, como una emulsión de aceite en agua. La fase oleosa de las emulsiones que comprenden compuestos de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V) puede formarse con ingredientes conocidos en una forma conocida. La fase oleosa se puede proporcionar mediante, por ejemplo, un aceite vegetal, tal como aceite de oliva y aceite de arachis; un aceite mineral, tal como parafina liquida; y mezclas de estos. Si bien la fase puede comprender solo un emulsionante, puede comprender una mezcla de, al menos, un emulsionante con una grasa o con un aceite, o con ambos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen, entre otros, fosfátidos naturales, por ejemplo, lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de polioxietileno sorbitán. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipofílico que actúa como estabilizador. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el emulsionante con o sin el estabilizador constituye la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la

denominada base de ungüento emulsionante que forma la fase dispersa oleosa de las formulaciones cremosas. Una emulsión también puede contener un agente endulzante, un agente saborizante, un conservador y/o un antioxidante. Los emulgentes y los estabilizantes de emulsión adecuados para usar en la formulación de la presente invención incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetoestearilo, alcohol miristilo, monoestearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales conocidos en el estado de la técnica.

Los compuestos de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V) y/o al menos una sal de estos aceptable desde el punto de vista farmacéutico también se pueden administrar, por ejemplo, por vía intravenosa, subcutánea y/o intramuscular mediante cualquier forma inyectable adecuada y aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Las formas inyectables de ejemplo incluyen, entre otros, soluciones acuosas estériles que comprenden vehículos aceptables y solventes, tales como agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónico; microemulsiones de aceite en agua estériles; y suspensiones acuosas u oleaginosas.

Las formulaciones para la administración parenteral pueden presentar la forma de soluciones o suspensiones inyectables isotónicas estériles acuosas o no acuosas. Estas

soluciones y suspensiones pueden prepararse de polvos o gránulos estériles usando uno o más de los portadores o diluyentes mencionados para usar en formulaciones para la administración oral o usando otros agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. Los compuestos pueden disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de maní, aceite de sésamo, bencilalcohol, cloruro de sodio, goma de tragacanto y/o diversos amortiguadores. En las artes farmacéuticas, se conocen ampliamente otros adyuvantes y modos de administración. El ingrediente activo también puede administrarse mediante inyección como una composición con portadores adecuados, que incluyen solución salina, dextrosa o agua, o con ciclodextrina (es decir, Captisol), solubilización cosolvente (es decir, propilenglicol) o solubilización micelar (es decir, Tween 80).

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente aceptable para la administración parenteral no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butandiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden usar, se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean de manera convencional como un solvente

o medio de suspensión. Con este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo blando, incluidos los monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos, tales como el ácido oleico, pueden usarse en la preparación de inyectables.

Una microemulsión de aceite en agua inyectable estéril se puede preparar, por ejemplo, mediante 1) la disolución de al menos un compuesto de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V) en una fase oleosa, tal como una mezcla de aceite de soja y lecitina; 2) la combinación de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V) que contiene la fase oleosa con una mezcla de glicerol y agua; y 3) el procesamiento de la combinación para formar una microemulsión.

Una suspensión acuosa u oleaginosa estéril se puede preparar de acuerdo con los métodos ya conocidos en el estado de la técnica. Por ejemplo, una solución o suspensión acuosa estéril puede prepararse con un diluyente o solvente no tóxico aceptable para la administración parenteral, tal como 1,3-butandiol; y una suspensión oleaginosa estéril puede prepararse con un solvente o medio de suspensión aceptable no tóxico estéril, tal como aceites fijos estériles, por ejemplo, monoglicéridos o diglicéridos sintéticos; y ácidos grasos, tales como ácido oleico.

Los portadores, adyuvantes y vehículos aceptables desde

el punto de vista farmacéutico que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, entre otros, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas autoemulsionantes de administración de fármacos (SEDDS), tales como d-alfa-tocoferol polietilenglicol 1000 succinato, tensioactivos usados en formas de dosificación farmacéutica, tales como Tweens, aceite de ricino polietoxilado, tal como tensioactivo CREMOPHOR® (BASF), u otras matrices de administración polimérica similares, proteínas séricas, tales como albúmina de suero humano, sustancias amortiguadoras, tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato de hidrógeno disódico, hidrogenfosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina. Las ciclodextrinas, tales como alfa, beta y gamma-ciclodextrina, o los derivados químicamente modificados, tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluidas 2- y 3-hidroxipropil-ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados, también

pueden usarse de manera beneficiosa para mejorar la administración de compuestos de las fórmulas descritas en la presente.

Los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención pueden procesarse de acuerdo con métodos farmacéuticos convencionales, a fin de producir agentes medicinales para la administración a pacientes, incluidos los seres humanos y otros mamíferos. Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización, y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservadores, estabilizantes, agentes humectantes, emulgentes, amortiguadores, etc. Los comprimidos y las píldoras se pueden preparar adicionalmente con recubrimientos entéricos. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, endulzantes, saborizantes y perfumantes.

Las cantidades de compuestos que se administran y el régimen de dosificación para tratar una enfermedad con los compuestos y/o las composiciones de la presente invención dependen de varios factores, que incluyen la edad, el peso, el sexo, la afección médica del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la vía y la frecuencia de administración y el compuesto particular que se

emplea. Por ello, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero puede determinarse de forma rutinaria mediante métodos estándares. Puede ser adecuada una dosis diaria de alrededor de 0.001 a 100 mg/kg en peso corporal, preferentemente, de alrededor de 0.0025 a alrededor de 50 mg/kg en peso corporal y, con máxima preferencia, de alrededor de 0.005 a 10 mg/kg en peso corporal. La dosis diaria se puede administrar en una a cuatro dosis por día. Otros cronogramas de dosificación incluyen una dosis por semana y una dosis por ciclo de dos días.

A los efectos terapéuticos, los compuestos activos de la presente invención se combinan de manera ordinaria con uno o más adyuvantes adecuados para la vía de administración indicada. Si se administran por vía oral, los compuestos de pueden mezclar con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, alquilésteres de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfóricos y sulfúricos, gelatina, goma acacia, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o alcohol polivinílico, y luego se comprimen o encapsulan para una administración conveniente. Tales cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada como se puede proporcionar en una dispersión de un componente activo en

hidroxipropilmetilcelulosa.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden al menos un compuesto de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V) y/o al menos una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, un agente adicional seleccionado de cualquier portador, adyuvante y vehículo aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Las composiciones alternativas de la presente invención comprenden un compuesto de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V) que se describen en la presente y un portador, adyuvante o vehículo aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

Utilidad

El sistema inmunitario humano ha evolucionado para defender al cuerpo de microorganismos, virus y parásitos que pueden causar infecciones, enfermedades o la muerte. Los mecanismos reguladores complejos garantizan que los diversos componentes celulares del sistema inmunitario se dirijan a las sustancias u organismos exógenos sin causar daños permanentes o significativos al individuo. Si bien actualmente no se comprenden totalmente los eventos de iniciación, en las condiciones patológicas autoinmunitarias el sistema inmunitario dirige la respuesta inflamatoria a los órganos diana en el individual afectado. En general, las

diferentes enfermedades autoinmunitarias se caracterizan por los órganos o tejidos diana predominantes o iniciales afectados, tales como la articulación en el caso de la artritis reumatoide, la glándula tiroidea en el caso de la tiroiditis de Hashimoto, el sistema nervioso central en el caso de la esclerosis múltiple, el páncreas en el caso de la diabetes tipo I, y el intestino en el caso de la enfermedad intestinal inflamatoria. Por ello, se ha observado que los agentes terapéuticos que actúan en el sistema inmunitario o en ciertos tipos de células del sistema inmunitario (tales como linfocitos B y linfocitos T) pueden ser de utilidad en más de una enfermedad autoinmunitaria.

Se sabe en la técnica, incluso en las referencias de literatura citadas en la presente, que los receptores de S1P son dianas de interés para una amplia variedad de aplicaciones terapéuticas, que incluyen enfermedades autoinmunitarias. Los receptores de S1P son dianas farmacológicas de interés porque los receptores individuales son específicos de tejido y de respuesta. La especificidad de tejido de los receptores de S1P es importante, porque el desarrollo de un agonista o antagonista selectivo de un receptor localiza la respuesta celular a los tejidos que contienen ese receptor, lo cual limita los efectos secundarios no deseados. La especificidad de respuesta de los

receptores de S1P también es importante, porque permite el desarrollo de agonistas o antagonistas que inician o suprimen ciertas respuestas celulares sin afectar otros procesos. Por lo tanto, los compuestos que actúan en algunos miembros de la familia de receptores de S1P son deseables, si bien tienen una actividad nula o disminuida en otros miembros de la familia, y se espera que proporcionen un efecto terapéutico con un mejor perfil de efectos secundarios (*es decir*, reducción o eliminación de los efectos terapéuticos no deseados).

Como se usa en la presente, el término "agonista", con respecto a $S1P_1$, se refiere a un agente que ejerce efectos farmacológicos, tales como una menor motilidad de los linfocitos T, un menor tráfico de los linfocitos T o un menor egreso de los linfocitos T de los tejidos linfáticos. (Rosen et al., *Trends in Immunology*, 28:102 (2007)).

Gracias a su actividad de $S1P_1$ como agonistas, los compuestos de la presente invención son agentes inmunorreguladores útiles para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias autoinmunitarias o crónicas. Los compuestos de la presente invención son útiles para suprimir el sistema inmunitario en casos donde la inmunosupresión está en orden, tales como el rechazo de médula ósea, órganos o transplantes, enfermedades

inflamatorias autoinmunitarias y crónicas, que incluyen lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, diabetes melitus tipo I, enfermedad intestinal inflamatoria, cirrosis biliar, uveítis, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide ampolloso, sarcoidosis, psoriasis, miositis autoinmunitaria, granulomatosis de Wegener, ictiosis, oftalmopatía de Graves y asma.

Más en particular, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno seleccionados del grupo que consiste en: transplante de órganos o tejido, enfermedades del injerto contra el huésped causadas por el transplante, síndromes autoinmunitarios que incluyen artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso cutáneo (lupus eritematoso discoide, lupus eritematoso subagudo) y nefritis lúpica, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes tipo I, uveítis, uveítis posterior, encefalomielitis alérgica, glomerulonefritis, enfermedades autoinmunitarias posinfecciosas, que incluyen fiebre reumática y glomerulonefritis posinfecciosa, enfermedades cutáneas inflamatorias e hiperproliferativas, psoriasis, artritis soriásica, dermatitis atópica, dermatitis por contacto, dermatitis eccematosa, dermatitis seborreica, liquen plano,

pénfigo, penfigoide ampolloso, epidermólisis ampollosa, urticaria, angioedemas, vasculitis, que incluye vasculitis asociada a ANCA, arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, poliangiitis microscópica, vasculitis del sistema nervioso central, síndrome de Churg-Strauss y vasculitis reumatoide, eritema, eosinofilia cutánea, acné, alopecia areata, queratoconjuntivitis, conjuntivitis primaveral, uveítis asociada a la enfermedad de Behcet, queratitis, queratitis herpética, queratocono, distrofia corneal epitelial, leucoma corneal, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Graves, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidosis, alergia al polen, enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma por polvo, asma crónica o inveterada, asma tardía e hiperreactividad de las vías aéreas, bronquitis, úlceras gástricas, daño vascular causado por enfermedades isquémicas y trombosis, enfermedades intestinales isquémicas, enfermedades intestinales inflamatorias, enterocolitis necrotizante, lesiones intestinales asociadas a quemaduras térmicas, enfermedades celíacas, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, migraña, rinitis, eccema, nefritis intersticial, síndrome del buen pastor, síndrome hemolítico-urémico,

nefropatía diabética, miositis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Meniere, polineuritis, neuritis múltiple, mononeuritis, radiculopatía, hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, aplasia pura de glóbulos rojos, anemia aplásica, anemia hipoplásica, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmunitaria, agranulocitosis, anemia perniciosa, anemia megaloblástica, aneritroplasia, osteoporosis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar, neumonía intersticial idiopática, dermatomiositis, vitiligo vulgar, ictiosis vulgar, sensibilidad fotoalérgica, linfoma cutáneo de linfocitos T, arterioesclerosis, ateroesclerosis, síndrome aórtico, poliarteritis nudosa, miocardosis, esclerodermia, granuloma de Wegener, síndrome de Sjögren, adiposis, fascitis eosinofílica, lesiones gingivales, del periodonto y hueso alveolar, pérdida sustancial de los dientes, glomerulonefritis, alopecia de patrón masculino o alopecia senilis al prevenir la epilación o facilitar la germinación del cabello y/o promover la generación y el crecimiento del cabello, distrofia muscular; síndrome de Pyoderma y Sezary, enfermedad de Addison, lesiones de órganos por isquemia-revascularización que se produce después de la conservación, el transplante o enfermedad isquémica, choque de endotoxinas, colitis seudomembranosa, colitis causada por fármacos o radiación, insuficiencia renal aguda isquémica,

insuficiencia renal crónica, toxinosis causada por oxígeno en los pulmones o fármacos, cáncer pulmonar, enfisema pulmonar, cataratas, siderosis, retinitis, pigmentosa, degeneración macular senil, cicatrización de la cámara posterior del ojo, quemadura corneal por álcali, dermatitis y eritema multiforme, dermatitis ampollar por IgA lineal y dermatitis por cemento, gingivitis, periodontitis, sepsis, pancreatitis, enfermedades causadas por la contaminación ambiental, envejecimiento, carcinogénesis, metástatis de carcinoma e hipobaropatía, enfermedad causada por la liberación de histamina o leucotrieno-C_4, enfermedad de Behcet, hepatitis autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, hepatectomía parcial, necrosis hepática aguda, necrosis causada por toxinas, hepatitis viral, choque o anoxia, hepatitis B, hepatitis no A/no B, cirrosis, cirrosis alcohólica, insuficiencia hepática, insuficiencia hepática fulminante, insuficiencia hepática de inicio tardío, insuficiencia hepática "aguda y crónica", aumento del efecto quimioterapéutico, infección por citomegalovirus, infección por HCMV, SIDA, cáncer, demencia senil, traumatismo, dolor neuropático, infección bacteriana crónica, trombocitopenia, nefropatía por IgA, glomerulonefritis mesangioproliferativa, enfermedad relacionada con IgG4, espondilitis anquilosante y policondritis recidivante. La artritis idiopática juvenil

incluye artritis idiopática juvenil cuya forma de inicio es la oligoartritis, artritis idiopática juvenil cuya forma de inicio es la poliartritis, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, artritis soriásica juvenil y artritis idiopática juvenil relacionada con la entesitis.

Una modalidad proporciona un método para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita al menos un compuesto de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. Otra modalidad proporciona los compuestos de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V) o las sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico para usar en la terapia para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias. En otra modalidad, se proporciona el uso de los compuestos de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V) o las sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias. En estas modalidades se puede usar una cantidad terapéuticamente eficaz. Preferentemente, en estas modalidades, las enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias se seleccionan de esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria (que incluye

enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), psoriasis, y como agente para evitar el rechazo de los órganos trasplantados. El método de la presente modalidad incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

En otra modalidad, se proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad vascular, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita al menos un compuesto de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. Otra modalidad proporciona los compuestos de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V) o las sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico para usar en la terapia para el tratamiento de enfermedades vasculares. En otra modalidad, se proporciona el uso de los compuestos de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V) o las sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades vasculares. En estas modalidades se puede usar una cantidad terapéuticamente eficaz. Preferentemente, en estas modalidades, la enfermedad vascular se selecciona de ateroesclerosis y lesión por isquemia/revascularización.

En otra modalidad, se proporciona un método para el

tratamiento de enfermedades intestinales inflamatorias, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita al menos un compuesto de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. Otra modalidad proporciona los compuestos de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V) o las sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico para usar en la terapia para el tratamiento de enfermedades intestinales inflamatorias. En otra modalidad, se proporciona el uso de los compuestos de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V) o las sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades intestinales inflamatorias. En estas modalidades se puede usar una cantidad terapéuticamente eficaz. Preferentemente, en estas modalidades, la enfermedad intestinal inflamatoria se selecciona de enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis colagenosa, colitis linfocítica, colitis isquémica, colitis diverticular, enfermedad de Behçet y colitis indeterminada.

En otra modalidad, se proporciona un método para el tratamiento del lupus, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita al menos un compuesto de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. Otra modalidad proporciona los

compuestos de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V) o las sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico para usar en la terapia para el tratamiento del lupus. En otra modalidad, se proporciona el uso de los compuestos de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V) o las sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del lupus. En estas modalidades se puede usar una cantidad terapéuticamente eficaz. El lupus incluye lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso cutáneo, lupus eritematoso discoide, lupus eritematoso subagudo y nefritis lúpica.

En otra modalidad, se proporciona un método para el tratamiento de la esclerosis múltiple, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita al menos un compuesto de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. Otra modalidad proporciona los compuestos de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V) o las sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico para usar en la terapia para el tratamiento de la esclerosis múltiple. En otra modalidad, se proporciona el uso de los compuestos de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V) o las sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico para la fabricación de un

medicamento para el tratamiento de la esclerosis múltiple. En estas modalidades se puede usar una cantidad terapéuticamente eficaz. Preferentemente, en estas modalidades, la esclerosis múltiple incluye esclerosis múltiple remitente recidivante, esclerosis múltiple progresiva primaria, esclerosis múltiple progresiva secundaria y esclerosis múltiple progresiva recidivante.

Los métodos para el tratamiento de afecciones asociadas a S1P1 pueden comprender administrar los compuestos de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V) solos o combinados entre sí y/u otros agentes terapéuticos adecuados útiles para el tratamiento de esas afecciones. En consecuencia, "cantidad terapéuticamente eficaz" también incluye una cantidad de la combinación de los compuestos reivindicados, que es eficaz para actuar como agonista del receptor de S1P1. Preferentemente, la combinación de compuestos es una combinación sinérgica. La sinergia, como la describen, por ejemplo, Chou et al., *Adv. Enzyme Regul.*, 22:27-55 (1984), ocurre cuando el efecto de los compuestos al ser administrados en forma combinada es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando se administran solos como un agente único. En general, un efecto sinérgico se demuestra de manera más clara a concentraciones subóptimas de los compuestos. La sinergia puede ocurrir en términos de menor

citotoxicidad, mayor eficacia o algún otro efecto beneficioso de la combinación en comparación con los componentes individuales.

Los ejemplos de estos otros agentes terapéuticos incluyen corticoesteroides o glucocorticoides, tales como dexametasona, metilprednisolona, prednisolona y prednisona; inhibidores de PDE4, tales como rolipram, cilomilast, roflumilast y oglemilast; fármacos antiinflamatorios supresores de citocina (CSAID) e inhibidores de cinasa p38, imidazo [1,2-A]quinoxalinas 4-sustituidas como se describe en la patente estadounidense N.° 4,200,750; anticuerpos o proteínas de fusión dirigidas a las moléculas de la superficie celular, tales como CD2, CD3, CD4, CD8, CD20, tales como RITUXAN®, CD25, CD30, CD40, CD69, CD80 (B7.1), CD86 (B7.2), CD90, CTLA, por ejemplo, abatacept (ORENCIA®), belatacept o sus ligandos, que incluyen CD154 (GP39 o CD40L); anticuerpos, proteínas de fusión o receptores solubles de citocinas o factores de crecimiento humanos, por ejemplo, TNF, tales como, infliximab (REMICADE®), etanercept (Embrel), adalimumab (HUMIRA®), LT, Il-1, tales como anakinra (KINERET®) (un antagonista del receptor de IL-1), IL-2, IL-4, IL-5, Il-6, tales como CNTO 328 (un anticuerpo anti-IL-6 quimérico), Il-7, Il-8, Il-12, Il-15, Il-16, Il-17, Il-21, Il-23, tal como Ustekinumab (un anticuerpo monoclonal anti-

IL-12/23 humano), e interferones, tales como interferón beta 1a (AVONEX®, REBIF®), interferón beta 1b (BETASERON®); antagonistas del receptor de integrina, tales como TYSABRI®; agentes poliméricos, tales como glatiramer acetato (COPAXONE®); sulfasalazina, mesalamina, hidroxicloroquina, fármacos antiinflamatorios no esteroides (NSAID), tales como salicilatos, que incluyen aspirina, salsalate y salicilato de magnesio, y no salicilatos, tales como ibuprofeno, naproxeno, meloxicam, celecoxib y rofecoxib; agentes antivirales, tales como abacavir; agentes antiproliferativos, tales como metotrexato, mercaptopurina, leflunomida, ciclosporina, micofenololato, FK506 (tacrolimus, PROGRAF®); fármacos citotóxicos, tales como azatioprina y ciclofosfamida; inhibidores de la translocación nuclear, tales como deoxispergualina (DSG); productos que contienen oro, tales como auronofina; penicilamina y rapamicina (sirolimus o RAPAMUNE®), o derivados de estos.

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se usan en combinación con los compuestos de la presente invención, se pueden emplear, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el manual de referencia para médicos *Physicians' Desk Reference* (PDR) o según lo determine una persona del oficio de nivel medio. En los métodos de la presente invención, dichos otros agentes terapéuticos se pueden administrar

antes, durante o después de la administración de los compuestos de la invención.

Métodos de preparación

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias maneras conocidas por los expertos en el ámbito de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar con los métodos descritos a continuación, junto con los métodos de síntesis conocidos en el ámbito de la química orgánica sintética o sus variaciones consideradas por las personas del oficio de nivel medio. Los métodos preferidos incluyen, entre otros, los que se describen a continuación. Todas las referencias citadas en la presente se incorporan en su totalidad por referencia.

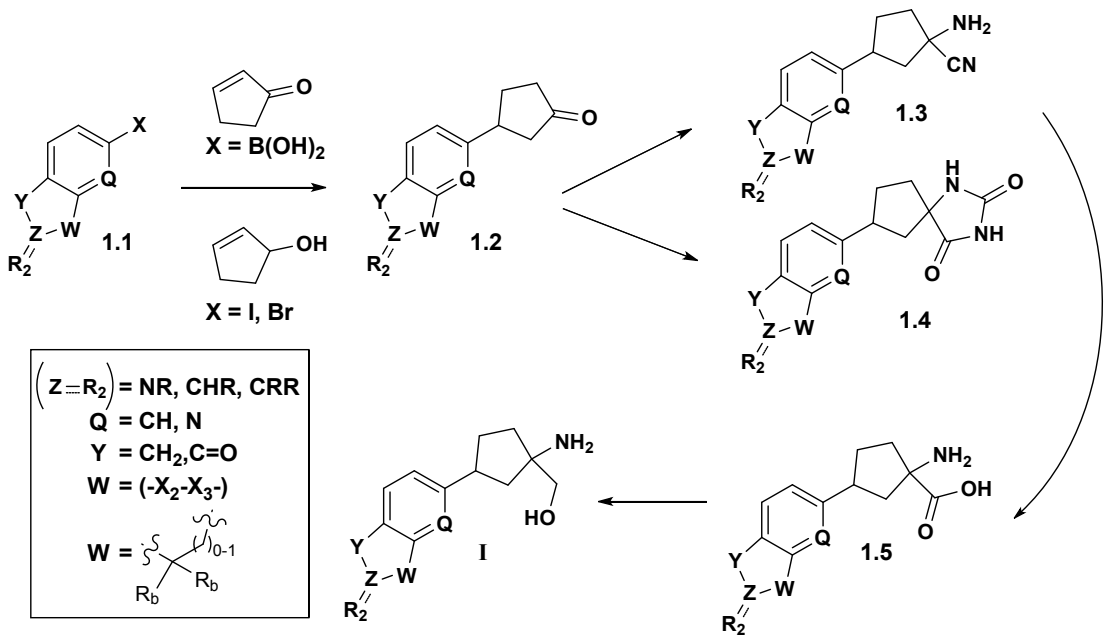
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar con las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Las reacciones se realizan en solventes adecuados para los reactivos y materiales usados, y son adecuadas para las transformaciones que se llevan a cabo. Además, en la descripción de los métodos de síntesis indicados a continuación, se debe tener en cuenta que todas las condiciones de reacción propuestas, incluso la elección del solvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de reacción, la duración del experimento y

los procedimientos de preparación se eligen por ser condiciones estándares para esa reacción, que debe reconocer fácilmente una persona del oficio de nivel medio. La persona del oficio de nivel medio de la síntesis orgánica comprenderá que la funcionalidad presente en varias porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y las reacciones propuestos. Las restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán evidentes para los expertos en el estado de la técnica y, por ello, se deben usar métodos alternativos. En ocasiones, esto requerirá cierto criterio para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un cronograma particular del proceso en lugar de otro, a fin de obtener el compuesto deseado de la invención. Otra consideración importante en la planificación de cualquier vía de síntesis en esta área es la elección prudente del grupo protector que se usa para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Una reseña confiable que describe las diversas alternativas para el médico capacitado es Greene and Wuts (*Protective Groups In Organic Synthesis*, 4.ª edición, Wiley and Sons, 2006).

Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar

por referencia a los métodos ilustrados en los siguientes Esquemas de reacción. Como se muestra allí, el producto final es un compuesto que tiene la misma fórmula estructural que la Fórmula (I). Se comprenderá que cualquier compuesto de la Fórmula (I) se puede producir por los esquemas de reacción mediante la selección adecuada de reactivos con sustitución adecuada. Una persona del oficio de nivel medio puede seleccionar con facilidad los solventes, las temperaturas, las presiones y otras condiciones de reacción. Los materiales de inicio están disponibles en el comercio, o las personas del oficio de nivel medio pueden prepararlos con facilidad. Los constituyentes de los compuestos son como se definen en la presente o en cualquier parte en la descripción.

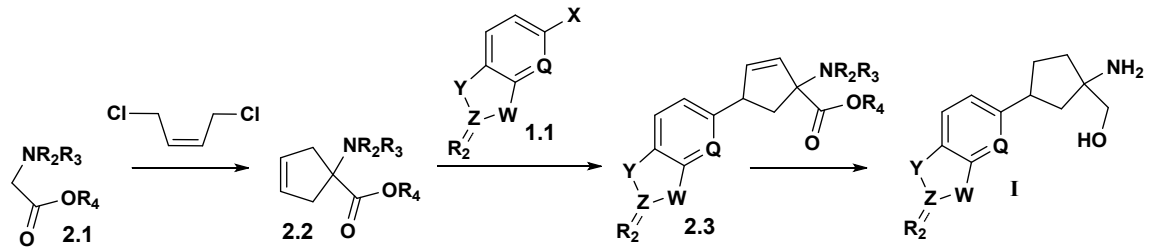
Esquema de reacción 1



Como se muestra en el Esquema de reacción 1, los compuestos de la Fórmula I se pueden producir a partir de compuestos bicíclicos 1.1, en donde un ácido aril o heteroarilborónico se puede acoplar a ciclopentenona en una reacción de adición conjugada (catalizada, por ejemplo, por complejos de rodio o cobre) para obtener la cetona 1.2. Esta transformación se puede llevar a cabo en presencia de ligandos quirales (tales como BINAP) para obtener 1.2 enantioenriquecido. La cetona 1.2 también se puede preparar mediante acoplamiento catalizado por metales de transición de compuestos de aril o heteroarilhalógeno a ciclopeten-2-enol. La cetona 1.2 se puede convertir en amino-nitrilo 1.3 o hidantoina 1.4,

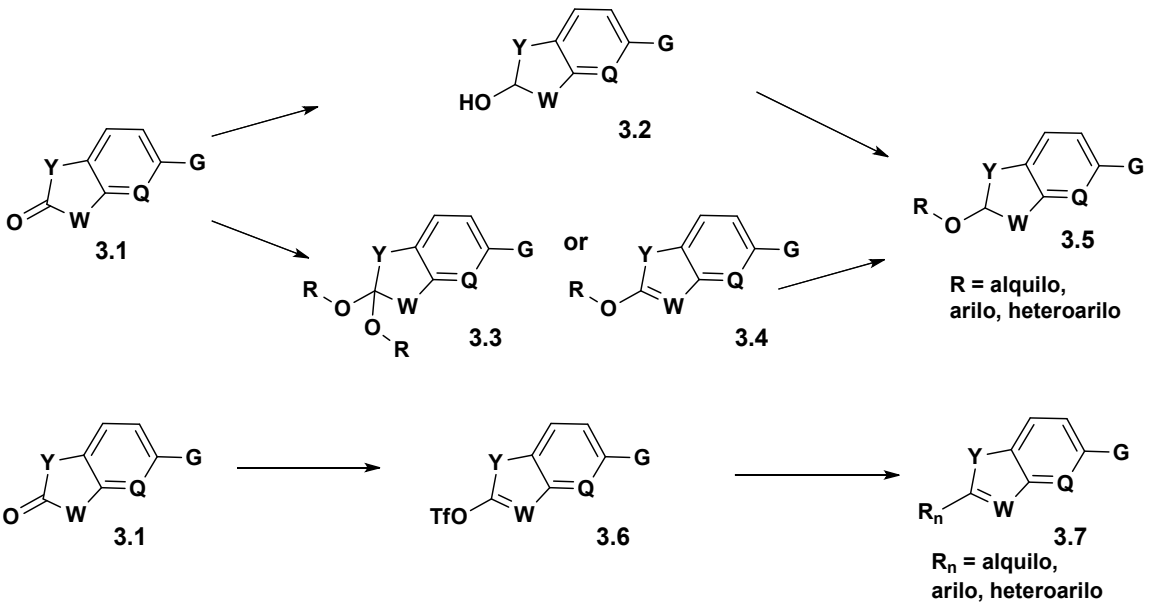
que pueden ser hidrolizados para obtener el aminoácido 1.5. La reducción directa del ácido de 1.5, o la esterificación inicial y la posterior reducción del carboniléster, produce los compuestos de la Fórmula I.

Esquema de reacción 2



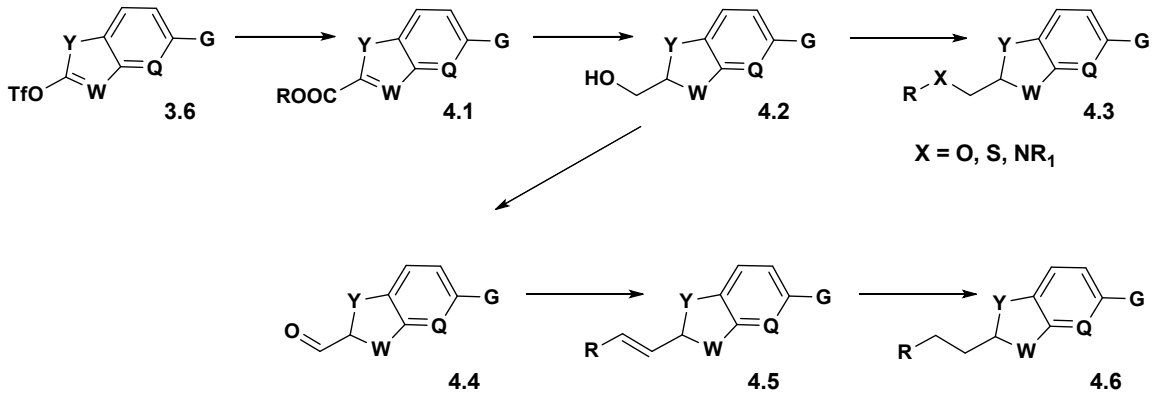
De forma alternativa, I se puede obtener de 2.3 mediante la reducción de la olefina y carbonilo. 2.3 se puede preparar mediante el acoplamiento mediado por metales de transición de 1.1 y 2.2, y 2.2 proviene del acoplamiento de 2.1 y 1,4-diclorobut-2-eno en condiciones básicas.

Esquema de reacción 3



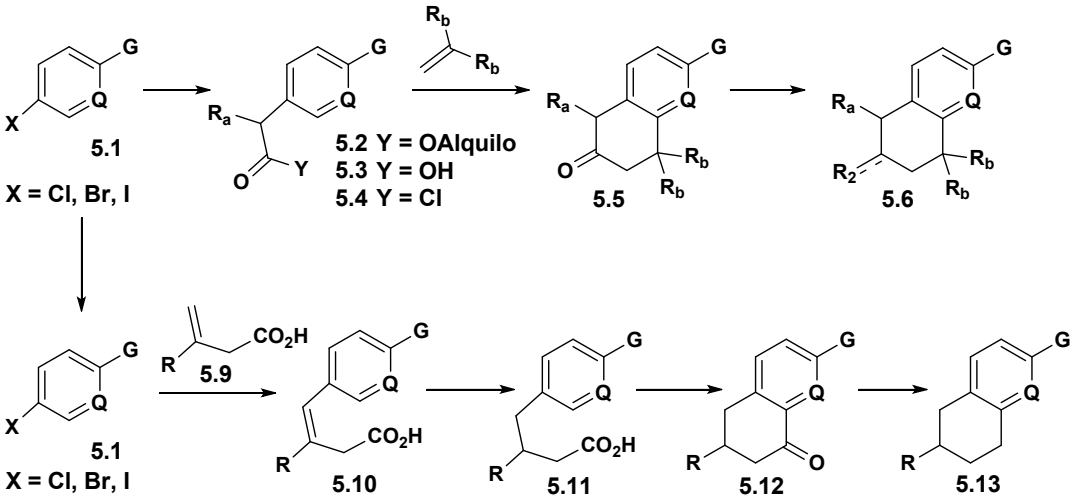
Los compuestos de la Fórmula I se pueden preparar de compuestos de carbonilo 3.1, como se muestra en el Esquema de reacción 3, mediante la reducción a alcoholes 3.2 y la posterior alquilación para obtener los éteres 3.5. De forma alternativa, la condensación de 3.1 con alcoholes produce cetales 3.3 o enoléteres 3.4, que se pueden hacer reaccionar en condiciones de reducción (tales como hidrogenación catalizada por paladio) para obtener los éteres 3.5. Luego de la conversión de 3.1 a triflato de enol 3.6, se puede producir el acoplamiento mediado por metales para obtener derivados de alquilo, arilo o heteroarilo 3.7.

Esquema de reacción 4



El triflato de enol 3.6 también se puede convertir en derivados de carboniléster 4.1, que también se pueden reducir a alcoholes 4.2. La alquilación de 4.2 puede producir éteres 4.3, mientras que la conversión del alcohol en un grupo saliente (por ejemplo, halógeno o tosilato) y el posterior desplazamiento con un nucleófilo puede producir 4.3 como un derivado de éter, amina o tioéter. La oxidación de 4.2 y la posterior olefinación produce 4.5, que puede ser reducido adicionalmente a 4.6.

Esquema de reacción 5



La preparación de marcos bicíclicos útiles para la invención se describe en el Esquema de reacción 5. La elaboración de 5.1 para obtener ésteres carboxílicos 5.2, la hidrólisis en condiciones básicas o ácidas para obtener el ácido 5.3, la conversión a cloruro ácido 5.4, la posterior ciclización catiónica en presencia de una olefina terminal produce las cetonas 5.3, que se pueden modificar adicionalmente como se describió en los Esquemas de reacción 3 y 4, por ejemplo, para obtener los compuestos 5.6. 5.1 también se puede acoplar a las olefinas 5.9 mediante la catalización con paladio para obtener 5.10, que puede someterse a reducción del alqueno y luego a la ciclización en condiciones ácidas (tales como PPA o H_2SO_4) para obtener 5.12 bicíclico. La reducción de la cetona de 5.12 produce 5.13.

Ejemplos

La invención también se define en los siguientes ejemplos. Cabe destacar que los ejemplos solo se proporcionan a modo ilustrativo. De la descripción anterior y los ejemplos, una persona del oficio de nivel medio puede determinar las características principales de la invención, y sin apartarse de su espíritu ni de su alcance, puede realizar diversos cambios y modificaciones para adaptar la invención a diversos usos y condiciones. Como resultado, la invención no se limita a los ejemplos establecidos a continuación, sino que se define mediante las reivindicaciones adjuntas a esta.

Abreviaturas

Ac acetilo

AcOH ácido acético

anhid. anhidro

ac. acuoso

BH_3•DMS borano-sulfuro de dimetilo

BF_3•Et_2O trifluoruro de boro dietil eterato

Bn bencilo

BOC_2O dicarbonato de di-*terc*-butilo

Bu butilo

Boc *terc*-butoxicarbonilo

CV volúmenes de columna

DCE dicloroetano

DCM diclorometano

DEA dietilamina

DIEA diisopropiletilamina

DMA N,N-dimetilacetamida

DMF dimetilformamida

DMPU 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona

DMSO dimetilsulfóxido

EtOAc acetato de etilo

Et etilo

Et_3N trietiamina

EtOH etanol

H o H_2 hidrógeno

h hora(s)

hex o Hex hexano

i iso

IPA alcohol isopropílico

HOAc ácido acético

HCl ácido clorhídrico

HPLC cromatografía de líquidos de alta presión

i-PrOH isopropanol

KHMDS bis(trimetilsilil)amida de potasio

LC cromatografía de líquidos

LCMS cromatografía de líquidos - espectroscopia de masa

LDA diisopropilamina de litio

LiHMDS bis(trimetilsilil)amida de litio

m-CPBA ácido *meta*-cloroperoxibenzoico

M molar

mM milimolar

Me metilo

MeCN acetonitrilo

MeI yoduro de metilo

MeOH metanol

MHz megahertz

min minuto(s)

min minuto(s)

M^{+1} $(M+H)^+$

MS espectrometría de masa

n o N normal

NIS *N*-iodosuccinimida

nm nanómetro

nM nanomolar

NMO *N*-metilmorfolin-*N*-óxido

NMP N-metilpirrolidina

Pd/C paladio sobre carbón

$Pd(OAc)_2$ acetato de paladio

$Pd(PPh_3)_4$ tetrakis(trifenilfosfina)paladio

$Pd_2(dba)_3$ tris-(dibencilidenacetona)dipaladio

Ph fenilo

PPA ácido polifosfórico

PPC cloruro de pirofosforilo

PPh_3 trifenilfosfina

Pr propilo

PSI libras por pulgada cuadrada

Tiempo de ret. o Rt tiempo de retención

sat. saturado

S-BINAP S)-(-)-2,2′-bis(difenilfosfino)-1,1′-binaftilo

SFC cromatografía de fluido supercrítico

t-BuOH butanol terciario

TFA ácido trifluoroacético

THF tetrahidrofurano

Condiciones de HPLC analítica:

Condición A: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 0.05% de TFA; temperatura: 50°C; gradiente: 0-100% de B durante 3 minutos, luego un mantenimiento de 0.75 minutos a 100% de B; flujo: 1.11 ml/min.

Condición B: Columna: 1-Waters C18 2.1 x 30 mm 3.5 um (4 min); solvente A = 10% de MeOH, 90% de H_2O, 0.1% de TFA; solvente B = 90% de MeOH, 10% de H_2O, 0.1% de TFA.

Condición C: Columna: YMC CombiScreen S5 50 x 4.6 mm (4 min; solvente A = agua 90%/MeOH 10%/ H_3PO_4, 0.2%; solvente B = MeOH 90%/agua 10%/ H_3PO_4 0.2%.

Condición G: Columna: Waters Acquity BEH C18 2.1 x 50 mm 1.7 um; gradiente lineal de 0-100% de solvente B en 3 min, luego 0.75 min de retención a 100% de B; velocidad de flujo: 1.11 ml/min; solvente A: 5:95 de acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; solvente B: 95:5 de acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura = 50°C; productos detectados a 220 nm de longitud de onda con modo de ionización positiva.

Condición H: Columna: Sunfire C18 (150 x 3.0 mm), 3.5 µm; gradiente lineal de 10 a 100% de solvente B en 25 min, luego 5 min de retención a 100% de B; velocidad de flujo: 1 ml/min; amortiguador: 0.5% de TFA, en agua con pH ajustado a 2.5 usando amoníaco diluido; solvente A: Amortiguador: acetonitrilo (95:5); solvente B: Amortiguador: acetonitrilo (5:95); productos detectados a 220 nm.

Condición I: Columna: Xbridge Phenyl, (150 x 3.0 mm), 3.5 µm; gradiente lineal de 10 a 100% de solvente B en 25 min, luego 5 min de retención a 100% de B; velocidad de flujo: 1 ml/min; amortiguador: 0.5% de TFA, en agua con pH ajustado a 2.5 usando amoníaco diluido; solvente A: Amortiguador: acetonitrilo (95:5); solvente B: Amortiguador: acetonitrilo

(5:95); productos detectados a 220 nm.

Condición J: Columna: Chromolith SpeedROD (4,6 x 50 mm); gradiente lineal de 0 a 100% de solvente B en 4 min, con 1 min de retención a 100% de B; solvente A: 10% de MeOH, 90% de H_2O, 0.1% de TFA; solvente B: 90% de MeOH, 10% de H_2O, 0.1% de TFA; velocidad de flujo: 4 ml/min; productos detectados a 220 nm.

Condición K: Columna: YMC ProC18 S5 ODS (50 x 4.6 mm); gradiente lineal de 0 a 100% de solvente B en 4 min, con 1 min de retención a 100% de B

Solvente A: 10% de MeOH-90% de H_2O-0.2% de H_3PO_4; Solvente B 90% de MeOH- 10% de H_2O -0.2% de H_3PO_4; velocidad de flujo: 4 ml/min; productos detectados a 220 nm.

Condición L: Columna: Sunfire C18 3.5 um, 3.0 x 150 mm; gradiente lineal de 10 a 100% de solvente B en 12 min, con 3 min de retención a 100% de B; Solvente A = 0.05% de TFA en H_2O:MeCN (95:5); Solvente B = 0.05% de TFA en H_2O:MeCN (5:95). Velocidad de flujo: 1 ml/min; productos detectados a 220 nm y 256 nm.

Condición M: Waters Acquity BEH C18 2.1 x 50 mm 1.7 um; gradiente lineal de 0-100% de solvente B en 1.5 min a 100% de B; velocidad de flujo: 1 ml/min; solvente A: 10:90 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; solvente B: 90:10 acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura = 40°C;

productos detectados a 220 nm de longitud de onda con modo de ionización positiva.

Condición Gemini:columna: Phenomenex Gemini C18, 3 □m, 4.6 x 150 mm; Grad. T: 10 min; velocidad de flujo: 1.0 ml/min; gradiente de solvente: 30-100% de B; onda: 220 nm. (A = 5% de MeCN -90% de H_2O-0.1% de TFA; B = 95% de MeCN -5% de H_2O-0.1% de TFA).

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran las modalidades particulares y preferidas de la presente invención y no limitan el alcance de la presente invención. Las abreviaturas y los símbolos químicos, así como las abreviaturas y los símbolos científicos tienen sus significados usuales y habituales, a menos que se especifique lo contrario. Las abreviaturas adicionales usadas en los Ejemplos y en la presente solicitud se definen anteriormente. En general, los intermediarios comunes son útiles para la preparación de más de un Ejemplo y se identifican de manera secuencial (por ejemplo, Intermediario 1, Intermediario 2, etc., y se abrevian como Int. 1, Int. 2, etc. Los compuestos de los Ejemplos se identifican mediante el ejemplo y la etapa en la que se prepararon (por ejemplo, "1-A" indica el Ejemplo 1, etapa A), o mediante el ejemplo únicamente

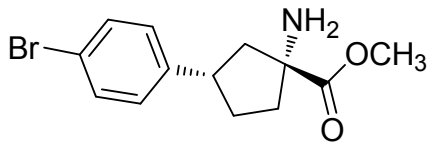
cuando el compuesto era el compuesto del título del ejemplo (por ejemplo, "1" indica el compuesto del título del Ejemplo 1). En algunos casos, se describen preparaciones alternativas de intermediarios o ejemplos. Con frecuencia, los químicos con conocimiento en el ámbito de la síntesis pueden elaborar preparaciones alternativas que pueden ser deseables en función de una o más consideraciones, tales como menor tiempo de reacción, materiales de inicio más económicos, facilidad de operación, susceptibilidad a catálisis, abstención de reactivos tóxicos, accesibilidad a instrumentación especializada y menor cantidad de etapas lineales, etc. El propósito de la descripción de preparaciones alternativas fue el de permitir adicionalmente la preparación de ejemplos de la presente invención. En algunos casos, algunos grupos funcionales en los ejemplos y las reivindicaciones descritas se pueden reemplazar por reemplazos biostéricos conocidos en el estado de la técnica, por ejemplo, un reemplazo de un grupo de ácido carboxílico por una porción tetrazol o fosfato.

Aquellos experimentos que especifican que se realizaron en un horno de microondas, se realizaron en un horno SmithSynthesizer™ fabricado por Personal

Chemistry o en un horno de microondas Discover™ fabricado por CEM corporation. Los hornos de microondas generan una temperatura que se puede seleccionar para que sea entre 60-250°C. Los hornos de microondas controlan de manera automática la presión, que fue entre (0-21.09 kg/cm^2) 0-300 PSI. Se informaron los tiempos de mantenimiento de reacción y los puntos de configuración de temperatura.

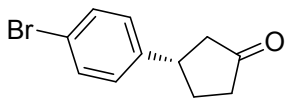
Intermediario 1

1-amino-3-(4-bromofenil)ciclopentancarboxilato de (1R,3S)-metilo



(I-1)

Intermediario 1A: (S)-3-(4-bromofenil)ciclopentanona



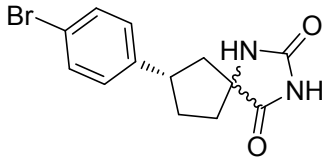
(I-1A)

Una solución de ácido 4-bromofenilborónico (20 g, 100 mmol) en 1,4-dioxano (120 ml) en un matraz de 500 ml se purgó con nitrógeno durante 5 min. Se agregaron secuencialmente S-BINAP (0.992 g, 1.593 mmol) y tetrafluoroborato de bis(norbornadieno)rodio (I) (0.559 g, 1.494 mmol) a la solución en una presión positiva de nitrógeno. Después de 2

horas de agitación a temperatura ambiente, se agregó agua (20 ml) y luego ciclopent-2-enona (8,06 ml, 100 mmol) y Et_3N (13.88 ml, 100 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los sólidos oscuros resultantes se eliminaron por filtración, y el filtrado se vertió en 250 ml de acetato de etilo. La solución se lavó con agua dos veces, y la capa orgánica se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (dividida en dos lotes, cada uno se corrió en una columna de sílice de 330 g. 0%-25% de acetato de etilo en hexano) para obtener 12.1 gramos de (S)-3-(4-bromofenil) ciclopentanona. La pureza de HPLC fue de >98%, y el análisis de HPLC quiral indicó aproximadamente 90% ee. El material se volvió a purificar mediante SFC quiral usando las siguientes condiciones: Instrumento: Berger SFC MGIII; condiciones preparativas: Columna: ChiralPak AD-H 25 X 5 cm, 5μm; temperatura de columna 40°C; velocidad de flujo: 200 ml/min; fase móvil: CO_2/ MeOH = 80/20; longitud de onda del detector: 225 nm; condiciones analíticas de volumen de inyección 1.0 ml; preparación de muestra: 12.1 g en 210 ml MeOH (conc. 60 mg/ml); columna: ChiralPak AD 25 X 0.46 cm, 10 μm; temperatura de columna. 40°C; velocidad de flujo: 2.0 min; fase móvil: CO_2/ MeOH = 70/30; longitud de onda del detector: 220 nm; volumen de inyección 5 μl.

El enantiómero deseado (isómero principal) se aisló y se denominó "PK2" en función del orden de elución. Se determinó que la pureza enantiomérica del isómero aislado era mayor de 99.6% en el área SFC/UV en% a 220 nm. Después de la concentración, se recuperaron 10.5 gramos del enantiómero deseado. Tiempo de retención de HPLC = 8.19 min (condición G); LC/MS M^{+1} = 240.08; RMN-^{1}H ((400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.43-7.51 (2 H, m), 7.10-7.19 (2 H, m), 3.32- 3.46 (1 H, m), 2.67 (1 H, dd, *J*=18.27, 7.48 Hz), 2.39-2.54 (2 H, m), 2.23-2.39 (2 H, m), 1.97 (1 H, ddd, *J*=12.98, 11.00, 9.02 Hz).

Intermediario 1B: (7S)-7-(4-bromofenil)-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-2,4-diona



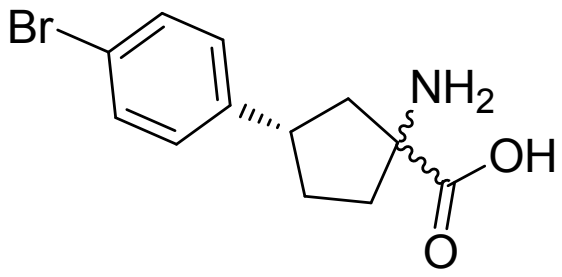
(I-1B)

Se usó un total de 9.8 g de (S)-3-(4-bromofenil)ciclopentanona, dividida en 2 lotes, y cada uno contenía 4.9 g. Los dos lotes se procesaron en condiciones idénticas, como se describe a continuación.

A una mezcla de (S)-3-(4-bromofenil)ciclopentanona (4.9 g, 20.49 mmol) y cianuro de potasio (1.935 g, 29.7 mmol) en EtOH (40 ml) y agua (20 ml) en un recipiente de vidrio a presión, se agregó carbonato de amonio (4.92 g, 51.2 mmol). El recipiente de reacción se selló y se colocó en un baño de

aceite calentado a 80°C durante 24 horas, lo cual dio como resultado la formación de un sólido blanco. Después de enfriar el recipiente de reacción en un baño de hielo, el recipiente se abrió y se agregaron 30 ml de agua, lo cual generó la formación de sólidos adicionales. Los sólidos se recolectaron mediante filtración, se lavaron dos veces con 5 ml de agua y luego se secaron al alto vacío. Los 2 lotes se combinaron (13.9 g en total de (7S)-7-(4-bromofenil)-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-2,4-diona), y el material se usó sin purificación adicional para las siguientes etapas. Tiempo de retención de HPLC = 0.82 min (condición G) LC/MS M^{+1} = 331.1. RMN-^{1}H (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 7.43 (2 H, d, *J*=7.7 Hz), 7.22 (2 H, dd, *J*=8.4, 6.2 Hz), 2.31-2.43 (1 H, m), 2.17 (3 H, d, *J*=9.9 Hz), 1.79-2.06 (3 H, m).

Intermediario 1C: Ácido (3S)-1-amino-3-(4-bromofenil)ciclopentancarboxílico

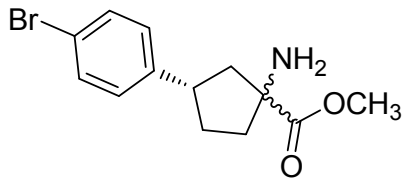


(I-1C)

A (7S)-7-(4-bromofenil)-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-2,4-diona (13.9 g, 45.0 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) en un matraz de fondo redondo, se agregó NaOH acuoso (2 N, 100 ml, 200

mmol). Las mezclas se calentaron a 95°C y se agitaron durante 24 horas. Se agregó NaOH adicional (25 ml, 50 mmol), y el calentamiento continuó durante otros dos días. La solución se enfrió con un baño de hielo y se neutralizó con HCl 5 N aproximadamente a pH 7, lo cual generó la formación de un precipitado blanco. Los sólidos se recolectaron mediante filtración y se secaron al alto vacío durante 2 días para obtener 14 g de ácido (3S)-1-amino-3-(4-bromofenil)ciclopentancarboxílico como un sólido blanco. El material se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. Tiempo de retención de HPLC = 0.64 min (condición G) LC/MS M^{+1} = 284.1/ 286.1.

Intermediario 1D: 1-amino-3-(4-bromofenil)ciclopentancarboxilato de (3S)-metilo

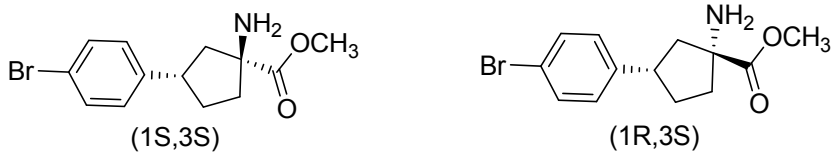


(I-1D)

A una mezcla heterogénea de ácido (3S)-1-amino-3-(4-bromofenil) ciclopentancarboxílico (14 g, 49.3 mmol) en MeOH (250 ml), se agregó por goteo cloruro de tionilo (36.0 ml, 493 mmol) durante 20 min a temperatura ambiente mediante un embudo adicional (exotermia). La mezcla de reacción se colocó en un baño de aceite configurado a 70°C durante 4 horas. El solvente se retiró al vacío, y el residuo se disolvió en

acetato de etilo (200 ml) y se lavó dos veces con NaOH 1 N. Luego la capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y se concentró para obtener 10.8g de 1-amino-3-(4-bromofenil)ciclopentancarboxilato de (3S)-metilo. Tiempo de retención de HPLC = 0.68 min (condición G); LC/MS M^{+1} = 298/300.

Intermediario 1: 1-amino-3-(4-bromofenil)ciclopentancarboxilato de (1R,3S)-metilo

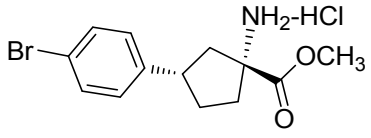


(I-1)

La mezcla de diastereómeros (I-1D, 9.5 g) se separó mediante SFC quiral. La asignación estereoquímica absoluta del Intermediario 1 y su diastereómero se describió previamente (Wallace, G. A. et al. *J. Org. Chem.* 2009, *74*, 4886-4889). Detalles experimentales: Instrumento: Preparativo: Thar SFC350; analítico: SFC analítica Berger; condiciones preparativas: Columna: Lux-Cellulose-4 25 X 3 cm, 5 μm; temperatura de columna: 35°C; velocidad de flujo: 200 ml/min; fase móvil: CO_2/(MeOH con 0.1% de DEA) = 87/13; longitud de onda del detector: 220 nm; volumen de inyección: 0.6 ml; preparación de la muestra: 9.5 g en 400 ml de MeOH (conc.23.7 mg/ml). Condiciones analíticas: Columna: Lux-

Cellulose-4 25 X 0.46 cm, 5μm; temperatura de columna 35°C; velocidad de flujo: 3 ml/min; fase móvil: CO_2/ (MeOH con 0.1% de DEA) = 85/15; longitud de onda del detector: 220 nm; volumen de inyección: 5 μL. El Intermediario 1 fue el Pico 2: 4.06 g; tiempo de retención = 6.64 min en las condiciones de SFC quiral analítica descritas anteriormente. Pureza óptica: 98.2%; LC/MS M^{+1} = 298/300; pico 1:3.96 g; tiempo de retención = 5.47 min en las condiciones de SFC quiral analítica descritas anteriormente. Pureza óptica: 99.4%. RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (br. s., 2H), 7.51 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.59 (dd, *J*=13.6, 7.5 Hz, 2H), 2.30-1.94 (m, 5H). Pico 1: 3.96 g; tiempo de retención = 5.47 min en las condiciones de SFC quiral analítica descritas anteriormente. Pureza óptica: 99.4%.

Preparación alternativa: Sal de HCl del Intermediario 1



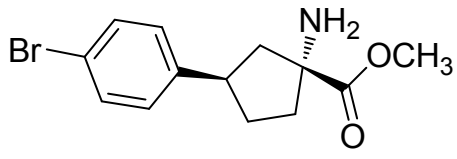
(I-1 sal de HCl)

Una solución de ácido (3S)-1-amino-3-(4-bromofenil)ciclopentancarboxílico (10.2 g, 35.9 mmol) en MeOH (100 ml) se enfrió en un baño de hielo y luego se agregó por goteo $SOCl_2$ (15.72 ml, 215 mmol). Una vez que se completó la adición, la solución se sometió a reflujo durante 3 h, en cuyo momento se determinó que la reacción estaba completa,

según EA-HPLC. La solución se concentró para retirar el metanol y obtener un sólido. El sólido se absorbió en 50 ml de H_2O al 3% en EtOAc y se agitó bien durante 30 min. El sólido blanco formado se recolectó mediante filtración, y el sólido blanco húmedo se absorbió en 50 ml de 4% de H_2O en 1,2-dimetoxietano y se calentó a 50°C durante 3 h, luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido blanco resultante se recolectó mediante filtración y se secó para obtener el producto 1-amino-3-(4-bromofenil)ciclopentancarboxilato de (1R,3S)-metilo, clorhidrato (3.5 g, 10.35 mmol). Tiempo de retención de HPLC = 6.6 min (condición H) LC/MS M^{+1} = 298/300. RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (br. s, 3H) 7.50-7.53 (m, 2H), 7.35-7.37 (m, 2H), 3.81 (s, 3H) 3.17-3.28 (m, 1H), 2.57 (dd, J=14, 7 Hz, 1H), 2.0 – 2.28 (m, 5H).

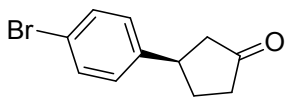
Intermediario 2

1-amino-3-(4-bromofenil)ciclopentancarboxilato de (1R,3R)-metilo



(I-2)

Intermediario 2A: (R)-3-(4-bromofenil)ciclopentanona



(2A)

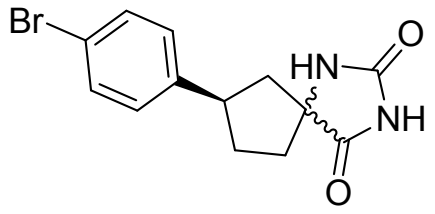
Una solución de ácido 4-bromofenilborónico (20 g, 100 mmol) en 1,4-dioxano (120 ml) se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se agregaron secuencialmente (R)-BINAP (0.992 g, 1.593 mmol) y tetrafluoroborato de bis(norbornadieno)rodio (I) (0.559 g, 1.494 mmol), y la suspensión se sometió a ultrasonido durante 5 min. La mezcla se agitó durante 20 min. Se agregó agua (20 ml), y la mezcla de reacción se volvió homogénea. Después de 10 minutos, se agregó ciclopent-2-enona (8.06 ml, 100 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El análisis mediante HPLC y LCMS indicó que la reacción había continuado, pero había más material de inicio que producto. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, y el Celite se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se diluyó con más acetato de etilo (150 ml), se lavó con agua (2 x) y con salmuera, y se secó en sulfato de sodio anhidro. La mezcla de producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice usando una mezcla de acetato de etilo y hexano para obtener (R)-3-(4-bromofenil)ciclopentanona (6.09 g, 25.5 mmol) como un sólido blanco. El producto fue 98% puro, según HPLC, con un tiempo de retención = 2.11 min. – (condición J). LC/MS M^{+1} = 241. RMN-^{1}H (400MHz, CLOROFORMOd) δ 7.57-7.39 (m, 2H), 7.22-7.06 (m, 2H), 3.39 (ddd, *J*=10.9, 6.8, 4.1 Hz, 1H), 2.67 (dd, *J*=18.2, 7.4 Hz, 1H), 2.57-2.38

(m, 2H), 2.38-2.21 (m, 2H), 1.99-1.85 (m, 1H).

La HPLC quiral indicó que el compuesto era 90-95% enantioméricamente puro.

El compuesto (6.03 g) se volvió a purificar mediante SFC quiral en las condiciones que se enumeran a continuación. El enantiómero deseado se aisló y se denominó "PK1" en función del orden de elución. Se determinó que la pureza enantiomérica del isómero aislado era mayor de 99.9% en el área SFC/UV en% a 220 nm. Se recuperó el enantiómero deseado (5.45 g) después de la concentración. Detalles experimentales: Instrumento: Berger SFC MGIII; condiciones preparativas; columna: ChiralPak AD-H 25 X 3 cm, 5μm; temperatura de columna: 40°C; velocidad de flujo: 180 ml/min; fase móvil: CO_2/ MeOH = 87/13; longitud de onda del detector: 225 nm; volumen de inyección: 0.5 ml; preparación de la muestra: 6.03 g en 100 ml de MeOH (conc. 60 mg/ml). Condiciones analíticas: Columna: ChiralPak AD 25 X 0.46 cm, 10 μm; temperatura de columna: 40°C; velocidad de flujo: 2.0 min; fase móvil: CO_2/ MeOH = 70/30; longitud de onda del detector: 220 nm; volumen de inyección: 5 μl.

Intermediario 2B: (7R)-7-(4-bromofenil)-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-2,4-diona

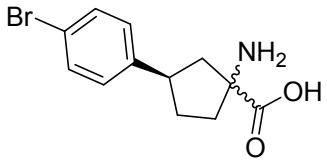


(I-2B)

A una mezcla de (R)-3-(4-bromofenil)ciclopentanona (5.4 g, 22.58 mmol) y cianuro de potasio (2.132 g, 32.7 mmol) en EtOH (40 ml) y agua (20 ml) en un recipiente de vidrio a presión, se agregó carbonato de amonio (5.42 g, 56.5 mmol). El recipiente de reacción se selló y se colocó en un baño de aceite calentado a 80°C durante 20 horas. Se formó una gran cantidad de sólido blanco fluido en la solución de color amarillo pálido. El análisis mediante LCMS indicó restos del material de inicio, por lo que la reacción continuó durante 24 horas más. Debido a que la conversión estaba incompleta, se aumentó la temperatura del baño de aceite a 120°C. El sólido blanco se disolvió por completo a una mayor temperatura. Después de 3 horas, la solución se enfrió a temperatura ambiente. La solución se siguió enfriando en un baño de hielo, se agregó agua (30 ml), y el sólido blanco resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con agua, se secó al aire y luego se colocó al alto vacío para obtener el compuesto diana (6.9 g, 22.32 mmol) que se usó para la reacción posterior sin purificación adicional. Tiempo de retención de HPLC = 0.81 min (condición G); LC/MS M^{+1} =

309/ 311; $2M^{+H}$ = 619.

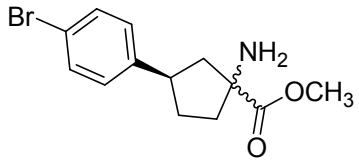
Intermediario 2C: Ácido (3R)-1-amino-3-(4-bromofenil)ciclopentancarboxílico



(I-2C)

Una solución de (7R)-7-(4-bromofenil)-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-2,4-diona (6.80 g, 22 mmol) en dioxano (20 ml) y NaOH (acuoso 2 N) (120 ml, 240 mmol) se calentó en un baño de aceite a 95°C. La solución resultante de color amarillo pálido transparente se agitó durante el fin de semana. La solución se enfrió en un baño de hielo y se neutralizó aproximadamente a pH 7 con HCl 6 N, lo cual generó la formación de un precipitado. Los sólidos se recolectaron y se secaron al aire durante la noche. El sólido blanco se suspendió en etanol caliente (~100 ml) y se volvió a recolectar mediante filtración, y el sólido se secó al aire y luego se colocó al alto vacío. (5.8 g, 20.41 mmol). Tiempo de retención de HPLC = 0.64 min (condición G) LC/MS M^{+1} = 284/ 286. RMN-^{1}H (500MHz, METANOL-d_4) δ 7.52-7.38 (m, 2H), 7.31-7.17 (m, 2H), 3.55-3.40 (m, 1H), 2.68 (dd, *J*=13.3, 6.7 Hz, 1H del único diastereómero), 2.58-2.39 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.98-1.81 (m, 1H), 1.70 (dd, *J*=13.2, 11.8 Hz, 1H del único diastereómero).

Intermediario 2D: 1-amino-3-(4-bromofenil)ciclopentancarboxilato de (3R)-metilo

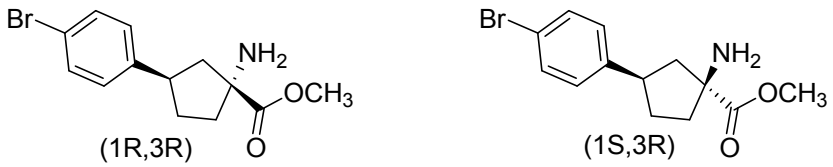


(I-2D)

En un matraz de fondo redondo de 500 ml que contenía una barra agitadora, se suspendió ácido (3R)-1-amino-3-(4-bromofenil)ciclopentancarboxílico (5.4 g, 19,00 mmol) en metanol (100 ml) para obtener una suspensión blanca. Se cargó cloruro de tionilo (13.87 ml, 190 mmol) en un embudo de goteo, y el reactivo se agregó por goteo a una velocidad tal que evitase que la mezcla alcanzara temperatura de reflujo. Una vez que se completó la adición, la solución lechosa de color amarillo pálido se colocó en un baño de aceite a 70°C y se equipó con un condensador de reflujo enfriado con aire. La solución se calentó durante varias horas y luego se enfrió a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con NaOH 1 N (ac.) y con agua y luego se secó en $MgSO_4$ antes de filtrarlo y concentrarlo. El sólido amarillo resultante se suspendió en acetato de etilo caliente, se sometió a ultrasonido y luego se filtró. El sólido se secó al aire y se colocó al vacío, y el filtrado se evaporó para obtener el sólido 1: sólido blanco, 4.28 g; la LCMS mostró >98% AP. El

filtrado se evaporó para obtener un sólido amarillo (1.89 g). El sólido del filtrado se suspendió en una cantidad mínima de acetato de etilo caliente, se sometió a ultrasonido, luego se enfrió (baño de hielo) y se filtró frío. El sólido se secó al aire y se colocó al vacío para obtener el sólido 2: 1.44 g de sólido blanco. Sólidos combinados (5.7g).

Intermediario 2: 1-amino-3-(4-bromofenil)ciclopentancarboxilato de (1R,3R)-metilo



(I-2)

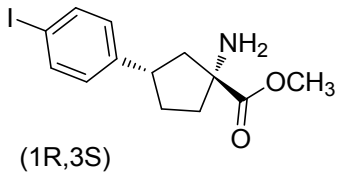
Los sólidos combinados de 1-amino-3-(4-bromofenil) ciclopentancarboxilato de (3R)-metilo (4 g) se separaron mediante separación de SFC quiral de los diastereómeros. La asignación estereoquímica absoluta del Intermediario 2 y su diastereómero se describió previamente (Wallace, G. A. et al. *J. Organic Chem.* 2009, *74*, 4886-4889). Detalles experimentales: Instrumento: Preparativo: Thar SFC350; analítico: MDS analítico Thar. Condiciones preparativas: Columna: ChiralPak AD-H 25 X 5 cm, 5 μm; temperatura de columna: 35°C; velocidad de flujo: 300 ml/min; fase móvil: CO_2/ (MeOH con 0.1% de DEA) = 82/18; longitud de onda del detector: 230 nm; volumen de inyección: 0.4-0.5 ml;

preparación de la muestra: 4 g en 120 ml de MeOH (conc. 33 mg/ml). Condiciones analíticas: Columna: ChiralPak AD-H 25 X 0.46 cm, 5 μm; temperatura de columna: 35°C; velocidad de flujo: 3 ml/min; fase móvil: CO_2/ (MeOH con 0.1% de DEA) = 80/20; longitud de onda del detector: 222 nm; volumen de inyección: 5 μL. El Intermediario 2 fue el Pico 1: 1.56 g (99.3% de pureza óptica a 222 nm); tiempo de retención = 7.18 min en SFC quiral analítica. RMN-^{1}H (500MHz, METANOL-d_4) δ 7.45-7.39 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.40-3.48 (m, 1H), 2.40 (ddd, *J*=13.0, 8.9, 3.6 Hz, 1H), 2.28-2.21 (m, 1H), 2.18 (dd, *J*=13.0, 11.7 Hz, 1H), 2.04 (dd, *J*=13.0, 7.2 Hz, 1H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.79-1.70 (m, 1H). Pico 2: 1.8 g (97.2% de pureza óptica a 222 nm). Tiempo de retención = 7.71 min en SFC quiral analítica. RMN-^{1}H (500MHz, METANOL-d_4) δ 7.45-7.38 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.25 (ddd, *J*=12.8, 11.0, 7.2 Hz, 1H), 2.10 (dt, *J*=12.2, 6.8 Hz, 1H), 2.03-1.93 (m, 1H), 1.84 (ddd, *J*=13.0, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 1.65 (dd, *J*=13.3, 11.1 Hz, 1H).

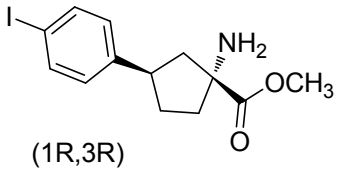
Intermediarios 3-I y 3-II

Clorhidrato de 1-amino-3-(4-iodofenil)ciclopentancarboxilato de (1R,3S)-metilo (I-3I) y clorhidrato de 1-amino-3-(4-iodofenil)ciclopentancarboxilato

de (1R,3R)-metilo (I-3II)

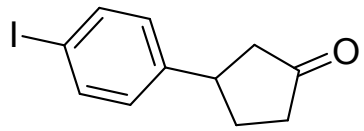


(1R,3S) (I-3I)



(1R,3R) (I-3II)

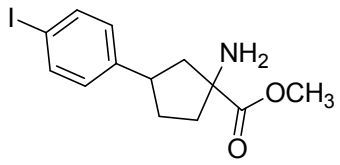
Intermediario 3A: 3-(4-iodofenil)ciclopentanona



(I-3A)

A una solución de ciclopent-2-enona (3.39 g, 0.0407 mol), acetato de sodio (6.659 g, 0.0813 mol) y ácido (4-iodofenil)borónico (10 g, 0.0407 mol) en ácido acético (325 ml) se agregaron acetato de paladio (II) (0.9728 g, 0.00406 mol) y cloruro de antimonio (III) (0.9279 g, 0.00406 mol) en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitarse durante 2 horas a 25°C, la precipitación negra se filtró, y el filtrado se diluyó con salmuera y luego se extrajo dos veces con diclorometano. La extracción orgánica se agitó con bicarbonato de sodio saturado durante 30 minutos, luego se lavó con salmuera y se secó en sulfato de sodio. La eliminación del solvente dio como resultado un aceite amarillo. La purificación adicional (columna flash, eluyente de cloroformo) produjo 6.5 g de 3-(4-iodofenil)ciclopentanona como un sólido blanco.

Etapa B: 1-amino-3-(4-iodofenil)ciclopentancarboxilato de metilo



A una solución de 3-(4-iodofenil)ciclopentanona (10 g, 0.03496 mol) en amoníaco metanólico (7 M, 105 ml), se agregó cianuro de sodio (3.42 g, 0.06993 mmol) y cloruro de amonio (3.74 g, 0.06993 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Se agregó bicarbonato de sodio acuoso, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se evaporó en sulfato de sodio en presencia de destilación al vacío, y el compuesto crudo obtenido se usó como tal para la siguiente reacción. La mezcla cruda de 1-amino-3-(4-iodofenil) ciclopentancarbonitrilo se disolvió en ácido clorhídrico concentrado y se sometió a reflujo a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se destiló y luego se codestiló con agua. Se agregó acetona a la reacción, que se agitó durante 30 minutos, y los sólidos resultantes (7 g) se filtraron. Los sólidos se usaron directamente en la siguiente etapa. Los sólidos se disolvieron en metanol (140 ml), y se agregó cloruro de tionilo (19.9 g, 0.169184 mol) en nitrógeno, en

presencia del enfriamiento por baño de agua helada. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante la noche. El metanol se retiró mediante destilación, y se agregó bicarbonato de sodio acuoso. La solución se extrajo con acetato de etilo. La solución se secó en sulfato de sodio y se concentró para obtener el producto (4.5 g) como un aceite marrón.

Etapa C: Intermediarios 3I y 3II

Se purificó 1-amino-3-(4-iodofenil)ciclopentancarboxilato) de metilo (aproximadamente 5 g) mediante SFC quiral en las condiciones descritas anteriormente. Los 4 isómeros se aislaron y se denominaron "Pk1", "Pk2","Pk3"y "Pk4" en el orden de elución. La pureza diastereoisomérica de cada isómero aislado se determinó en el área SFC/ UV/ en% a 220 nm y se resumió a continuación. El metanol se evaporó para obtener los cuatro isómeros individuales como aceites marrones rojizos. En función de los datos de RMN de protón, los picos 1 y 4 eran enantioméricos, y los picos 2 y 3 eran enantioméricos. La configuración absoluta se estableció mediante correlación con el Intermediario 1A e Intermediario 1B después de la conversión en productos comunes. Instrumento: Berger SFC MGIII. Condiciones preparativas: Columna: ChiralPak AD-H 25 X 5 cm, 5μm; temperatura de columna 35°C; velocidad de flujo: 135

ml/min; fase móvil: CO_2/(MeOH +0.5% de DEA)=65/35; volumen de inyección 0.7 ml; longitud de onda del detector de 220 nm. Concentración de muestra (mg/ml) 30 mg/ml.

Pureza diastereoisomérica (% de área) de cada isómero

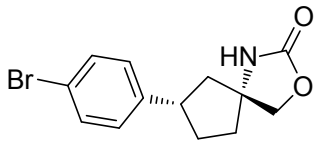
	Pk1	Pk2	Pk3	Pk4
Pureza diastereoisomérica (% de área)	97.5%	96.3%	95.6%	95.6%
Peso	1.178 g	1.372 g	1.312 g	1.216 g

Intermediario 3I (Pk1): Tiempo de retención de HPLC = 10.62 min (condición I); LC/MS M^{+1} = 346.0. RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.71-7.55 (m, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.16-7.02 (m, *J*=8.1 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.28-3.10 (m, 1H), 2.61 (dd, *J*=13.2, 7.9 Hz, 1H), 2.31-2.19 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.03-1.91 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.64 (dd, *J*=13.1, 11.3 Hz, 1H).

Intermediario 3II (Pk3): Tiempo de retención de HPLC = 10,64 min (condición I); LC/MS M^{+1} = 346.0. RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.71-7.56 (m, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.18-7.01 (m, *J*=8.1 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.49-3.36 (m, 1H), 2.40 (ddd, *J*=12.7, 8.8, 3.4 Hz, 1H), 2.29-2.13 (m, 2H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.90-1.69 (m, 2H).

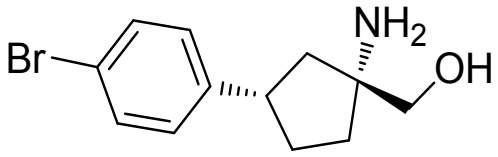
Intermediario 4

(5R,7S)-7-(4-bromofenil)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona



(I-4)

Intermediario 4A: ((1R,3S)-1-amino-3-(4-bromofenil)ciclopentil)metanol



(I-4A)

A una mezcla de 1-amino-3-(4-bromofenil)ciclopentancarboxilato de (1R,3S)-metilo, HCl (15 g, 44.8 mmol) en MeOH (100 ml) a 0°C, se agregó borohidruro de sodio (4 g, 106 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, y se agregó en porciones borohidruro de sodio hasta que se determinó que la reacción se había completado, según el análisis de HPLC. Se agregó agua para inactivar la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaCl saturado. La capa orgánica se volvió a extraer varias veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto (11 g) se recuperó después de la concentración. Tiempo de retención de HPLC = 0.65 min (condición G); LC/MS M^{+1} = 272: RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.51-7.40 (m, 2H), 7.27 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 3.32-3.20 (m, 2H),

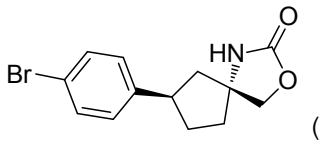
3.09-2.92 (m, 1H), 2.11 (dd, *J*=12.9, 8.7 Hz, 1H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.80 (qd, *J*=11.1, 7.9 Hz, 1H), 1.69-1.58 (m, 1H), 1.48 (ddd, *J*=12.4, 7.9, 2.2 Hz, 1H), 1.32 (dd, *J*=12.8, 10.1 Hz, 1H).

Intermediario 4:

A una mezcla de ((1R,3S)-1-amino-3-(4-bromofenil)ciclopentil)metanol (11 g, 40.7 mmol) y piridina (3.29 ml, 40.7 mmol) en dioxano (300 ml), se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (19.81 g, 122 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 1 M, salmuera y $NaHCO_3$ saturado. La mezcla se volvió a extraer varias veces. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener 10.5 g del producto deseado como un sólido blancuzco. Tiempo de retención de HPLC = 0.87 min (condición G). LC/MS M^{+1} = 297.9; RMN-^{1}H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.45 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.12 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.42 (br. s., 1H), 4.41-4.21 (m, 2H), 3.17-2.91 (m, 1H), 2.34 (dd, *J*=13.3, 7.4 Hz, 1H), 2.23-2.11 (m, 2H), 2.01-1.90 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 1H).

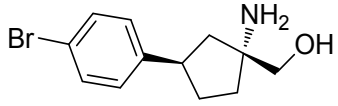
Intermediario 5

(5R,7R)-7-(4-bromofenil)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona



(I-5)

Intermediario 5A: ((1R,3R)-1-amino-3-(4-bromofenil)ciclopentil)metanol



(I-5A)

Se disolvió 1-amino-3-(4-bromofenil)ciclopentancarboxilato de (1R,3R)-metilo (3.88 g, 13.01 mmol) en MeOH (65,1 ml), y se agregó borohidruro de sodio (1.477 g, 39.0 mmol) en porciones. Se agregó borohidruro de sodio adicional (0.5 equiv. cada 1 h) en porciones hasta que se determinó que la reacción se había completado, según el análisis de HPLC. Se descubrió que la reacción estaba completa después de 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se diluyó con acetato de etilo. La capa acuosa se volvió a extraer tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaCl saturado, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para obtener ((1R,3R)-1-amino-3-(4-bromofenil)ciclopentil)metanol (3.19 g, 11.81 mmol). Tiempo de retención de HPLC = 0.68 min (cond); LC/MS M^{+1} = 272: RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.32-3.41 (m, 1H), 2.19-2.25 (m, 1H),

1.98-2.07 (m, 1H), 1.90-1.95 (m, 1H), 1.66-1.74 (m, 2H), 1.52-1.60 (m, 1H).

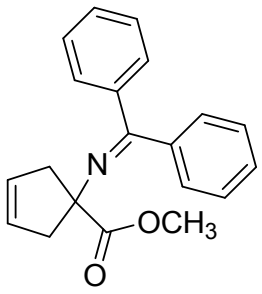
Intermediario 5:

Se disolvió ((1R,3R)-1-amino-3-(4-bromofenil)ciclopentil)metanol (3.19 g, 11.81 mmol) en THF (59.0 ml). Se agregaron piridina (0.955 ml, 11.81 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (5.74 g, 35.4 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h y luego se sometió a LCMS. Una vez que se completó la reacción, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 M. La capa acuosa se volvió a extraer dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaCl saturado, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para obtener (5R,7R)-7-(4-bromofenil)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (2.5 g, 8.44 mmol) después de la cromatografía flash (columna de gel de sílice de 24 g; eluyente: hexano 2 CV seguido de un gradiente a 100% de EtOAc en 15 CV)

Tiempo de retención de HPLC = 0.91 min (cond); LC/MS M^{+1} = 298. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.09 (d, J=8.5 Hz, 2H), 5.72- 5.81 (m, 1H), 4.35 (dd, J=13Hz, 8Hz, 2H), 3.19-3.24 (m, 1H), 2.38-2.44 (m, 1H), 2.15-2.26 (m, 1H), 2.11-2.14 (m, 1H), 1.99-2.05 (m, 1H), 1.79-1.85 (m, 1H), 1.65-1.72 (m, 1H).

Intermediario 6

1-((difenilmetilen)amino)ciclopent-3-encarboxilato de metilo



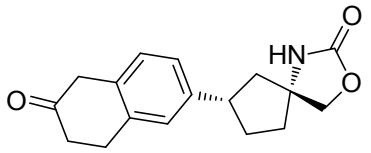
(I-6)

A una mezcla de etiléster de (N,N-difenilmetilgen)glicina (4 g, 14.96 mmol) en THF (3 ml) a 0°C, se agregó por goteo bis(trimetilsilil)amida de litio (16.46 ml, 16.46 mmol) durante 30 minutos. Luego de agitarse durante 30 minutos, la solución resultante se agregó por goteo a cis-1,4-dicloro-2-buteno (1.823 ml, 16.46 mmol) en THF (1 ml). Después de 1 hora, se agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (14.96 ml, 14.96 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas antes de inactivarse mediante una solución acuosa saturada de NH_4Cl (30 ml) y agua (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El material crudo se filtró a través de un tapón corto de sílice y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice. Tiempo de retención de HPLC = 5.06 min (condición H); LC/MS M^{+1} = 320. RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.23-7.18 (m, 2H), 7.17-7.10 (m, 2H), 3.72-3.56

(m, 2H), 3.24-3.08 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.60 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.44 (ddd, J=13.4, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 2.18 (t, J=7.6 Hz, 3H), 2.03-1.89 (m, 3H), 1.75 (t, J=12.8 Hz, 1H), 1.69-1.56 (m, 4H), 1.45-1.27 (m, 2H).

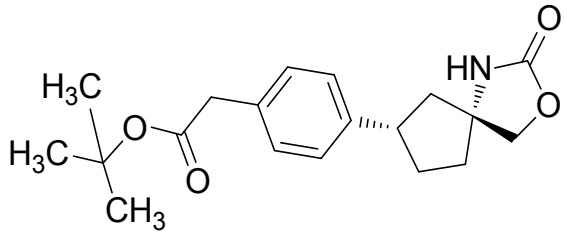
Intermediario 7

(5R,7S)-7-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona



(I-7)

Intermediario 7A: 2-(4-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il) fenil)acetato de *terc*-butilo

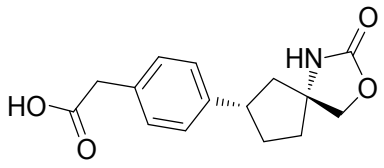


(I-7A)

A una mezcla de (5R,7S)-7-(4-bromofenil)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (1 g, 3.38 mmol) en dioxano (10 ml) a temperatura ambiente, se agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (3.71 ml, 3.71 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos, y luego se agregaron 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-t-butilfosfino)ferroceno (0.121 g, 0.169 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0.155 g, 0.169 mmol) y cloruro de (2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (8.10 ml, 4.05 mmol). La mezcla de reacción

se calentó a 80°C durante 2 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 1 M. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó en un cartucho de gel de sílice (40 g) usando un gradiente de EtOAc/hexano (0-100% de EtOAc en 20 minutos) para obtener 950 mg de trifluorometansulfonato de 2-(4-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)fenil)acetato de terc-butilo. Tiempo de retención de HPLC = 0.93 min (condición G); LC/MS M^{+1} = 332.

Intermediario 7B: Ácido 2-(4-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)fenil)acético



(I-7B)

A una mezcla de 2-(4-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il) fenil)acetato de terc-butilo (1 g, 3.02 mmol) en DCM (20 ml), se agregó TFA (10 ml). Después de 2 h, la solución se concentró al vacío y se usó como tal para la siguiente etapa sin purificación adicional. Tiempo de retención de HPLC = 0.65 min (condición G); LC/MS M^{+1} = 276.

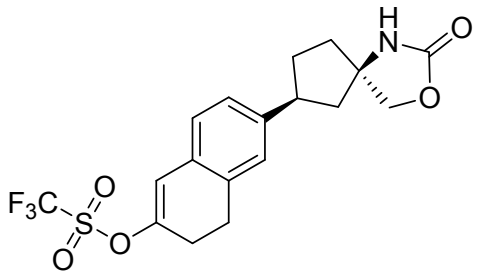
Intermediario 7:

A una mezcla de ácido 2-(4-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)fenil) acético (800 mg, 2.91 mmol) en

DCM (20 ml), se agregó cloruro de oxalilo (1 ml, 11.42 mmol) y unas pocas gotas de DMF. Después de una hora, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se volvió a disolver en DCM (20 ml) en un recipiente de vidrio a presión. Se agregó cloruro de aluminio granular (1550 mg, 11.62 mmol), y la mezcla de reacción se enfrió a -78°C. Se hizo burbujear etileno a través de la solución durante 5 minutos, y luego el recipiente de reacción se selló. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla se vertió en hielo, se diluyó con diclorometano y se lavó con HCl 1 M. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó en un cartucho de gel de sílice (80 g) usando un gradiente de MeOH/DCM (0-10% de MeOH en 13 CV). Las fracciones que contenían el producto se recolectaron y se secaron al vacío para obtener 770 mg de (5R,7S)-7-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona. Tiempo de retención de HPLC = 0.74 min (condición G); LC/MS M^{+1} = 286: RMN-^{1}H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.20-7.00 (m, 3H), 5.49 (br. s., 1H), 4.45-4.25 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.08 (t, J=6.8 Hz, 3H), 2.58 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.38 (dd, J=13.2, 7.3 Hz, 1H), 2.27-2.11 (m, 2H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.92-1.74 (m, 1H).

Intermediario 8

Trifluorometansulfonato de 6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-3,4-dihidronaftalen-2-ilo



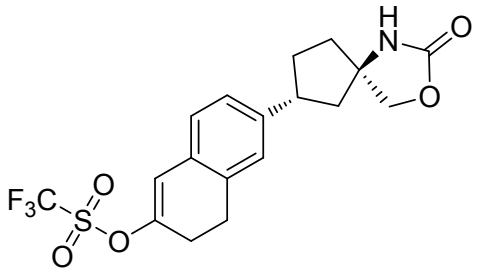
(I-8)

A una mezcla de (5R,7S)-7-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (340 mg, 1.192 mmol) y DMPU (0.431 ml, 3.57 mmol) en THF (10 ml) a -78°C, se agregó LDA (1.456 ml, 2.62 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, y luego se agregó 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometil)sulfonilmetansulfonamida (639 mg, 1.787 mmol) en THF (10 ml) . La mezcla de reacción se calentó a 0°C. Después de 1 h, la reacción se inactivó con agua. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaCl acuoso saturado. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó en un cartucho de gel de sílice (40 g) usando un gradiente de EtOAc/hexano (0-100% de EtOAc en 20 minutos) para obtener 400 mg de trifluorometansulfonato de 6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4] nonan-7-il)-3,4-dihidronaftalen-2-ilo. Tiempo de retención de HPLC = 1.01 min (condición G); LC/MS M^{+1} =

418. RMN-^{1}H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.17-6.95 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.48-4.20 (m, 2H), 3.17-2.95 (m, 3H), 2.81-2.60 (m, 2H), 2.33 (dd, *J*=13.3, 7.2 Hz, 1H), 2.24-2.08 (m, 2H), 2.05-1.74 (m, 3H).

Intermediario 9

Trifluorometansulfonato de 6-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-3,4-dihidronaftalen-2-ilo



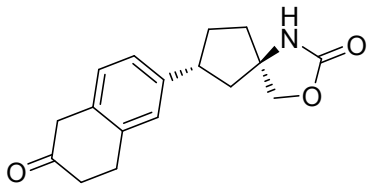
(I-9)

A una mezcla de (5R,7R)-7-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (250 mg, 0.876 mmol) y DMPU (317 µl, 2.63 mmol) en THF (10 ml) a -78°C, se agregó LDA (1071 µl, 1.928 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, y luego se agregó 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometil)sulfonilmetansulfonamida (470 mg, 1.314 mmol) en THF (4381 µl). La mezcla de reacción se calentó a 0°C y se agitó durante 1 hora. La LCMS mostró que la conversión estaba completa. La reacción se inactivó con agua. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaCl saturado. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El material

crudo se purificó en un cartucho de gel de sílice (80 g) usando un gradiente de EtOAc/Hex (0-100% de EtOAc en 12 CV). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener trifluorometansulfonato de 6-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-3,4-dihidronaftalen-2-ilo (200 mg, 0.479 mmol). Tiempo de retención de HPLC = 1.12 min (condición G) LC/MS M^{+1} = 418.3.

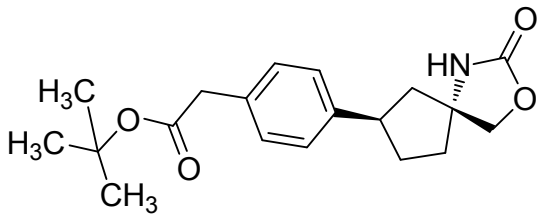
Intermediario 10

(5R,7R)-7-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona



(I-10)

Intermediario 10A: 2-(4-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il) fenil)acetato de terc-butilo



(I-10A)

A una solución de (5R,7R)-7-(4-bromofenil)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (Intermediario 4, 2.1 g, 7.09 mmol) en THF (25.3 ml) a temperatura ambiente, se agregó LiHMDS (7,80 ml, 7.80 mmol). La solución se agitó durante 15 min. Luego se agregaron secuencialmente $Pd_2(dba)_3$ (0.195

g, 0.213 mmol), 1.2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-t-butilfosfino)ferroceno (0.151 g, 0.213 mmol) y bromuro de (2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II), tetrahidrofurano (7.07 g, 21.27 mmol). La suspensión se agitó a 24°C durante 2 h. El análisis de LCMS mostró que el material de inicio se había consumido por completo. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 1 M. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó en un cartucho de gel de sílice (40 g) usando hexano: acetona 100:0 a 0:100 en 25 CV. Se aisló 2-(4-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)fenil)acetato de terc-butilo (2.35 g, 7.09 mmol). Tiempo de retención de HPLC = 0.95 min (condición I): LC/MS M^{+1} = 332: RMN-^{1}H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.27-7.21 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 5.11 (br. s., 1H), 4.40-4.26 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.22-3.01 (m, 1H), 2.36 (dd, J=13.2, 7.3 Hz, 1H), 2.25-2.10 (m, 2H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.91-1.76 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

Intermediario 10:

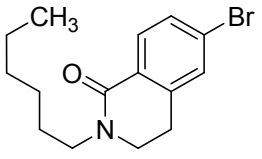
El 2-(4-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)fenil)acetato de terc-butilo líquido marrón (2.35 g, 7.09 mmol) se disolvió en DCM (60 ml) y luego se agregó ácido trifluoroacético (20 ml, 260 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, en

cuyo momento el solvente se retiró a presión reducida. El material resultante se diluyó en DCM (60 ml), se purificó mediante la extracción de ácido/base y se colocó al vacío durante 1 h. El ácido 2-(4-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)fenil)acético gomoso marrón resultante (1.952 g, 7.09 mmol) se disolvió en DCM (60 ml), y luego se agregaron cloruro de oxalilo (1.862 ml, 21.27 mmol) y DMF (0.027 ml, 0.355 mmol). La solución resultante se agitó hasta que la evolución de gas cesó (alrededor de 30 min) a temperatura ambiente. La LCMS de una alícuota inactivada con MeOH mostró el consumo completo del ácido (RT = 0.65 min, condición I) y la aparición del supuesto metiléster debido a la inactivación con metanol (RT = 0.77 min, condición I) como el único producto. El solvente se retiró a presión reducida, y el producto se colocó en vacío. La goma marrón se transfirió a un tubo sellado con DCM (60 ml) (no se disolvió por completo; se obtuvo una suspensión marrón). La mezcla de reacción se enfrió a -78°C y luego se agregó cloruro de aluminio granular (2.84 g, 21.27 mmol). Se hizo burbujear etileno a través de la solución durante 7 min, y el tubo se selló. Se formó un precipitado, y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 min y luego se llevó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura

ambiente y luego se despresurizó. El análisis de LCMS mostró la desaparición del material de inicio y la aparición del producto de tetralona. La mezcla de reacción se vertió en hielo, se diluyó con DCM y se agitó hasta que se derritió el hielo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. La purificación en gel de sílice produjo (5R,7R)-7-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (1.05 g, 3.68 mmol). Tiempo de retención de HPLC = 0.74 min (condición I); LC/MS M^{+1} =286; RMN-^{1}H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.23-7.11 (m, 3H), 5.68 (br. s., 1H), 4.45-4.30 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.31-3.18 (m, 1H), 3.08 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.58 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.42-2.39 (m, 1H), 2.32-2.15 (m, 2H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 1H).

Intermediario 12

6-bromo-2-hexil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona



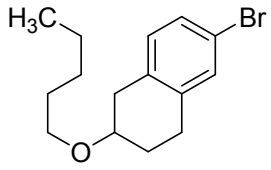
(I-12)

A una solución turbia agitada de 6-bromo-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (0.6 g, 2.65 mmol) y 1-iodohexano (0.783 ml, 5.31 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml), se agregó una dispersión al 60% en aceite mineral de hidruro de sodio

en porciones (0.212 g, 5.31 mmol) durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 1 h y a 65°C durante 3 h. Se agregaron hidruro de sodio (0.25 g) y 1-iodohexano (1 ml) adicionales. La mezcla se agitó a 65°C durante 1 h. Luego de que se agregó DMF anhidro (3 ml) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 días. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (6 ml) y agua (3 ml). Se agregaron hexanos (20 ml). La solución orgánica se separó y se lavó con agua (10 ml). Las soluciones acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron. La purificación mediante cromatografía flash (columna de gel de sílice de 24 g, elución del gradiente de 0 a 50% de acetato de etilo en hexanos) produjo 6-bromo-2-hexil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (667 mg, 2.150 mmol) como un sólido amarillento. LC/MS M^{+1} = 310, 312. RMN-^{1}H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.94 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J*=8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 3.60-3.46 (m, 4H), 2.96 (t, *J*=6.6 Hz, 2H), 1.68-1.57 (m, 2H), 1.32 (br. s., 6H), 0.93-0.83 (m, 3H).

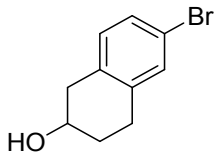
Intermediario 13

6-bromo-2-(pentiloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno



(I-13)

Etapa A: 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol



(I-13A)

A una solución agitada de 6-bromo-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona (2.00 g, 8.89 mmol) en etanol (15 ml) y diclorometano (5 ml), se agregó en porciones borohidruro de sodio (0.336 g, 8.89 mmol) a temperatura ambiente en nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con acetona (2 ml). Luego de agitarse a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla se concentró. El residuo se dividió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml), agua (3 ml) y acetato de etilo (10 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 3 ml). Las soluciones combinadas de acetato de etilo se secaron (sulfato de sodio anhidro) y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash (columna de gel de sílice de 40 g, elución del gradiente de 5 a 100% de acetato de etilo en hexanos) produjo 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (1.55 g, 6.83 mmol) como un líquido. LC/MS $[M- H_2O]^{+1}$ = 209,

211. La separación mediante SFC quiral (AD-H (5 x 25 cm), 15% de MeOH en CO_2, 300 ml/min, 220 nm, 35 °C) produjo PK1 (560 mg) y PK2 (580 mg) como líquidos amarillos. Ambos isómeros se convirtieron en sus amiléteres, como se muestra a continuación.

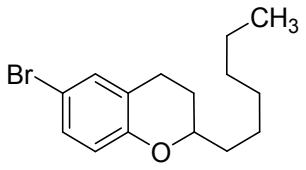
Etapa B: Intermediario 13

A una solución agitada de 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (0.58 g, 2.55 mmol) (PK2) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml), se agregó en porciones una dispersión al 60% en aceite mineral de hidruro de sodio (0.511 g, 12.77 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, antes de que se agregara yoduro de n-amilo (1.340 ml, 10,22 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante dos días. Se agregó más dispersión al 60% en aceite mineral de hidruro de sodio (0.511 g, 12.77 mmol), yoduro de n-amilo (1.340 ml, 10,22 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos días. Se agregó lentamente una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (9 ml). La mezcla se concentró. El residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo (4 x 5 ml). Los extractos combinados de acetato de etilo se secaron (sulfato de sodio anhidro) y se concentraron a presión reducida para obtener un líquido. La purificación mediante cromatografía flash (columna de gel de

sílice de 120 g, elución del gradiente de 0 a 5% de acetato de etilo en hexanos) produjo 6-bromo-2-(pentiloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (0.61 g, 2.052 mmol) como un líquido amarillo. RMN-^{1}H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.24 -7.18 (m, 2H), 6.93 (d, J=7.9 Hz, 1H), 3.75-3.66 (m, 1H), 3.57-3.45 (m, 2H), 3.04-2.85 (m, 2H), 2.79-2.66 (m, 2H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.64-1.55 (m, 2H), 1.39-1.25 (m, 4H), 0.95-0.85 (m, 3H).

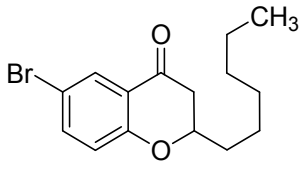
Intermediario 14

6-bromo-2-hexilcromano



(I-14)

Etapa A: 6-bromo-2-hexilcroman-4-ona



A una solución agitada de 5'-bromo-2'-hidroxiacetofenona (3.2 g, 14.88 mmol) y n-heptaldeído (2.199 ml, 16.37 mmol) en metanol (50 ml), se agregó pirrolidina (2.484 ml, 29.8 mmol) a temperatura ambiente en nitrógeno. La mezcla se agitó a 70°C durante 2 h y a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó. La purificación mediante cromatografía flash (columna de gel de sílice de 330 g,

elución del gradiente de 0 a 10% de acetato de etilo en hexanos) produjo 6-bromo-2-hexilcroman-4-ona (3.58 g, 11.50 mmol) como un líquido.

Etapa B: Intermediario 14

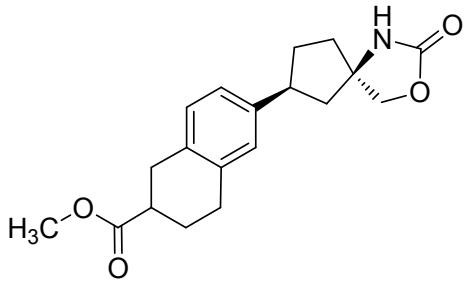
A una solución agitada de 6-bromo-2-hexilcroman-4-ona (1.8 g, 5.78 mmol) en etanol (10 ml), se agregó borohidruro de sodio (0.109 g, 2.89 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 2 h antes de que se concentrara. El residuo se mezcló con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml), agua (3 ml) y acetato de etilo (6 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 3 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener un líquido.

El líquido se mezcló con trietilsilano (4.62 ml, 28.9 mmol). Se agregó por goteo ácido trifluoroacético (2.228 ml, 28.9 mmol) a temperatura ambiente en nitrógeno. La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 h antes de que se agregara agua (10 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con una mezcla de acetato de etilo y hexanos (1:1; 3 x 3 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y luego con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, hasta que se tornó básica, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. La purificación mediante

cromatografía flash usando ISCO (columna de gel de sílice de 40 g, 0% a 30% de acetato de etilo en hexanos durante 15 min) produjo 6-bromo-2-hexilcromano (1.4 g, 4.71 mmol) como un líquido amarillo. RMN-^{1}H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.18-7.11 (m, 2H), 6.67 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 3.95 (dddd, *J*=9.8, 7.3, 5.1, 2.2 Hz, 1H), 2.85-2.66 (m, 2H), 1.97 (dddd, *J*=13.6, 5.9, 3.5, 2.3 Hz, 1H), 1.79-1.21 (m, 11H), 0.93-0.85 (m, 3H). La separación mediante SFC quiral (Chiralcel OJ-H 3 x 250 cm, 5 um; CO_2/IPA=95/5; 180 ml/min; 220 nm) del líquido produjo el Isómero 1 (0.37 g) y el Isómero 2 (0.4 g) como líquidos amarillos.

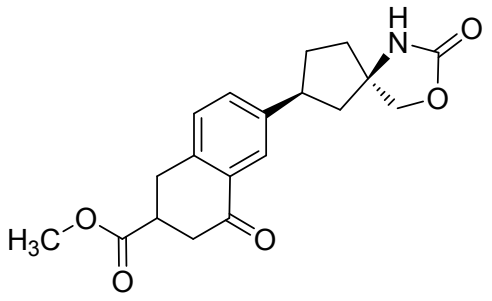
INTERMEDIARIO 15

6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxilato de metilo



(I-15)

Intermediario 15A: 4-oxo-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxilato de metilo



(I-15A)

A una mezcla de carbonato de potasio (523 mg, 3.78 mmol), (5R,7S)-7-(4-bromofenil)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (800 mg, 2.70 mmol), ácido itacónico (457 mg, 3.51 mmol) y acetonitrilo (8 ml), se agregó agua (2.4 ml). La mezcla se agitó hasta que la evolución de dióxido de carbono se detuvo, y luego se hizo burbujear con nitrógeno durante 3 min. Después de que se agregaron acetato de paladio(II) (30.3 mg, 0.135 mmol) y tri-o-tolilfosfina (82 mg, 0.270 mmol), la mezcla se hizo burbujear con nitrógeno durante 3 min más. La mezcla se agitó a 80°C durante 20 h y luego se concentró. El residuo se mezcló con agua (40 ml), se basificó con carbonato de potasio y se filtró. El filtrado se lavó con dietiléter (2 x 15), luego se acidificó a un pH de aproximadamente 2 con ácido clorhídrico acuoso 6 N. El sólido se separó, y la solución acuosa se extrajo con una mezcla de THF/EtOAc (3:1) (4 x 10 ml). El sólido y los extractos se combinaron y se concentraron. LC/MS $[M- H_2O]^{+1}$ = 328.

El residuo se mezcló con THF (5 ml), acetato de etilo (5 ml), metanol (20 ml) y 10% de Pd/C (400 mg, 0.376 mmol), y se

hidrogenó en un globo de hidrógeno durante la noche. El catalizador se filtró a través de un filtro de membrana y se lavó con metanol. El filtrado se concentró y se liofilizó para obtener un sólido. LC/MS $[M- H_2O]^{+1}$ = 330.

El sólido se mezcló con 98% de ácido sulfúrico (15 ml, 281 mmol). La solución transparente se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se agregó lentamente metanol (8 ml, 198 mmol) con enfriamiento en baño de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de verterse en hielo (150 g). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (4 x 40 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash (columna de gel de sílice de 24 g, elución del gradiente de 10 a 100% de acetato de etilo en hexanos) produjo 4-oxo-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxilato de metilo (440 mg, 1.281 mmol). LC/MS M^{+1} = 344.

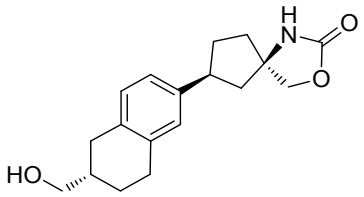
Intermediario 15:

Una mezcla de 4-oxo-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxilato de metilo (440 mg, 1.281 mmol), MeOH (15 ml), ácido acético (1.5 ml) y 10% de Pd/C (200 mg, 0.188 mmol) se

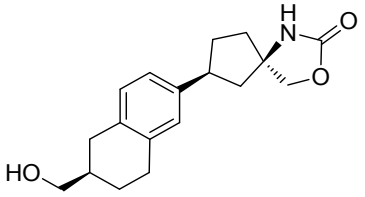
hidrogenó en un globo de hidrógeno durante un fin de semana. La mezcla se filtró a través de un filtro de membrana. El filtrado se concentró para obtener 6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4] nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxilato de metilo (337 mg, 1.023 mmol) como un sólido blanco. LC/MS M^{+1} = 330.

Intermediarios 16-I y 16-II

(5R,7S)-7-((S)-6-(hidroximetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (I-16-I) y (5R,7S)-7-((R)-6-(hidroximetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (I-16-II)



(I-16-I)



(I-16-II)

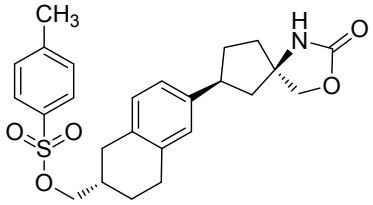
Una mezcla de 6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxilato de metilo (337 mg, 1.023 mmol), tetrahidrofurano anhidro (3 ml) y una solución en THF 2 N de borohidruro de litio (2.56 ml, 5.12 mmol) se agitó a 70°C durante 4 h. Se agregó lentamente una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a 0°C para inactivar la reacción. Se agregaron agua y acetato de etilo. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las soluciones de acetato de etilo combinadas se

secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener (5R,7S)-7-(6-(hidroximetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (300 mg, 0.995 mmol). LC/MS M^{+1} = 302.

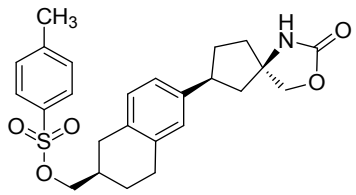
La separación mediante SFC quiral (AD-H (.46 x 25 cm), 45% de MeOH en CO_2, 3 ml/min, 220 nm, 35 °C) produjo los enantiómeros 1 y 2 como sólidos blancos. Isómero 1: Intermediario 16-I (5R,7S)-7-((S)-6-(hidroximetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona. Tiempo de retención de HPLC = 2.87 min (condición C); LC/MS M^{+1} = 330. RMN-^{1}H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.06 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.96 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.22 (br. s., 1H), 4.38-4.18 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.07-2.91 (m, 3H), 2.89-2.79 (m, 2H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.31 (dd, *J*=13.3, 7.3 Hz, 1H), 2.25-2.16 (m, 1H), 2.16-2.07 (m, 2H), 2.01-1.76 (m, 4H). Isómero 2: Intermediario 16-II (5R,7S)-7-((R)-6-(hidroximetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona; Tiempo de retención de HPLC = 2.88 min (condición C); LC/MS M^{+1} = 330; RMN-^{1}H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.06 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.96 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.05 (br. s., 1H), 4.35-4.24 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.08-2.92 (m, 3H), 2.90-2.79 (m, 2H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.32 (dd, *J*=13.3, 7.2 Hz, 1H), 2.25-2.06 (m, 3H), 2.01-1.74 (m, 4H).

INTERMEDIARIO 17-I Y 17-II

4-metilbencensulfonato de ((S)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metilo (I-17-I) y 4-metilbencensulfonato de ((R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metilo (I-17-II)



(I-17-I)



(I-17-II)

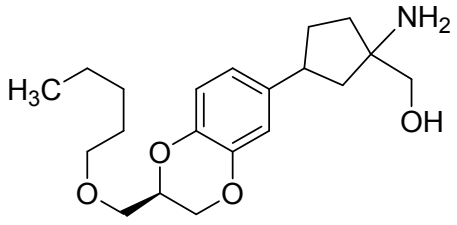
Int-17-II: Se disolvió (5R,7S)-7-((R)-6-(hidroximetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (enantiómero 2; 690 mg, 2.289 mmol) en piridina seca (5 ml) y se agregó cloruro de p-toluensulfonilo (1309 mg, 6.87 mmol) en una porción. La mezcla resultante se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 4 h. El solvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y metanol. La purificación mediante cromatografía flash (columna de gel de sílice de 40 g, elución del gradiente de

20 a 100% de acetato de etilo en hexanos) produjo 4-metilbencensulfonato de ((R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metilo (860 mg, 1.888 mmol) como un sólido blanco. LC/MS M^{+1} = 456.

El Intermediario 17-I se preparó de acuerdo con el procedimiento general como el Intermediario 17-II usando (5R,7S)-7-((S)-6-(hidroximetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona para obtener 4-metilbencensulfonato de ((S)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metilo.

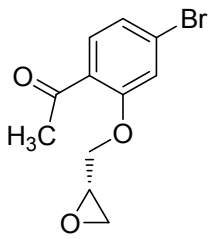
Ejemplos 1 a 4

(1-amino-3-((R)-2-((pentiloxi)metil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)ciclopentil)metanol



(1 a 4)

Preparación 1A: (S)-1-(4-bromo-2-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)etanona

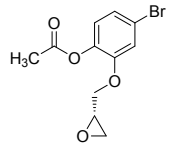


(1A)

A una solución agitada de 4-bromo-2-hidroxiacetofenona (2.54 g, 11.81 mmol) en DMF anhidro (10 ml), se agregó hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.520 g, 12.99 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 min antes de que se agregara por goteo una solución de (2S)-glicidil-3-nitrobencensulfonato (3.37 g, 12.99 mmol) en DMF anhidro (5 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. La mezcla se agitó a 70°C durante 3.5 h. La mezcla de reacción se concentró para retirar la DMF, y el residuo se inactivó con 10% de ácido cítrico acuoso a un pH de aproximadamente 3. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 10 ml). Los extractos combinados se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron. La purificación mediante cromatografía flash (columna de gel de sílice de 80 g, elución del gradiente de 0 a 40% de acetato de etilo en hexanos) produjo (S)-1-(4-bromo-2-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)etanona (2.68 g, 9.89 mmol) como un sólido blanco. LC/MS M^{+23} = 293, 295. RMN-^{1}H (400MHz,

CLOROFORMO-d) δ 7.64 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J*=8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.12 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J*=10.9, 2.8 Hz, 1H), 4.00 (dd, *J*=11.0, 6.2 Hz, 1H), 3.45-3.38 (m, 1H), 3.00-2.93 (m, 1H), 2.78 (dd, *J*=4.8, 2.6 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H).

Preparación 1B: acetato de (S)-4-bromo-2-(oxiran-2-ilmetoxi)fenilo

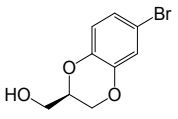


(1B)

A una solución agitada de (S)-1-(4-bromo-2-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)etanona (0.76 g, 2.80 mmol) en cloruro de metileno (30 ml), se agregaron bicarbonato de sodio (1.6 g, 19.05 mmol) y *m*-CPBA (1.257 g, 5.61 mmol). La mezcla se agitó a 40°C durante 5 h a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con una mezcla de bicarbonato de sodio y soluciones acuosas de tiosulfato, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash (columna de gel de sílice de 24 g, elución del gradiente de 0 a 40% de acetato de etilo en hexanos) produjo acetato de (S)-4-

bromo-2-(oxiran-2-ilmetoxi)fenilo (0.72 g, 2.508 mmol) como un líquido incoloro. LC/MS M^{+23} = 309, 311.

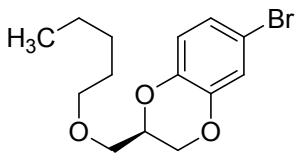
Preparación 1C: (R)-(6-bromo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metanol



(1C)

Se disolvió acetato de (S)-4-bromo-2-(oxiran-2-ilmetoxi)fenilo (0.72 g, 2.508 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) y se agregó una solución acuosa 2M de hidróxido de sodio (1.442 ml, 2.88 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2.5 días. Se agregaron hexanos (7 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 2 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron. La purificación mediante cromatografía flash (columna de gel de sílice de 40 g, elución del gradiente de 0 a 40% de acetato de etilo en hexanos) produjo (R)-(6-bromo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metanol (0.54 g, 2.203 mmol) como un sólido blanco. RMN-^{1}H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.04 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J*=8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.77 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J*=11.3, 2.3 Hz, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 4.10 (dd, *J*=11.3, 7.7 Hz, 1H), 3.95-3.80 (m, 2H).

Preparación 1D: (R)-6-bromo-2-((pentiloxi)metil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina

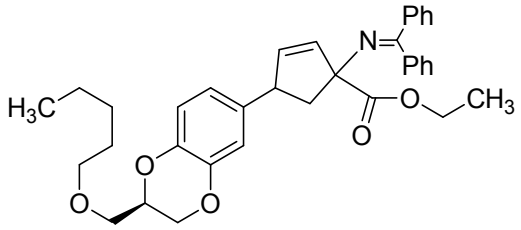


(1D)

A una solución agitada de (R)-(6-bromo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il) metanol (0.38 g, 1.551 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml), se agregó en porciones hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.310 g, 7.75 mmol) a temperatura ambiente en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de que se agregara yoduro de n-amilo (1.017 ml, 7.75 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se agregaron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (4 ml) y hexanos (10 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 3 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron. La purificación mediante cromatografía flash (columna de gel de sílice de 12 g, elución del gradiente de 0 a 20% de acetato de etilo en hexanos) produjo (R)-6-bromo-2-((pentiloxi)metil)-2,3-dihidrobenzo [b][1,4]dioxina (0.39 g, 1.237 mmol) como un líquido incoloro. RMN-^{1}H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.01 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J*=8.6, 2.2 Hz, 1H), 6.74 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.31-4.23 (m, 2H), 4.07-3.98 (m, 1H), 3.71-3.63 (m, 1H), 3.58 (dd, *J*=10.3, 5.9 Hz, 1H), 3.48 (t, *J*=6.6 Hz, 2H), 1.64-1.51 (m, 2H), 1.37-1.27 (m, 4H),

0.93-0.86 (m, 3H).

Preparación 1E: 1-((difenilmetilen)amino)-4-((R)-2-((pentiloxi)metil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)ciclopent-2-encarboxilato de etilo



(1E)

Un vial para microondas secado en el horno con una barra agitadora se cargó con (R)-6-bromo-2-((pentiloxi)metil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (390 mg, 1.237 mmol), 1-((difenilmetilen)amino)ciclopent-3-encarboxilato de etilo (593 mg, 1.856 mmol), trifenilfosfina (64.9 mg, 0.247 mmol), acetato de paladio(II) (27.8 mg, 0.124 mmol), acetato de potasio (243 mg, 2.475 mmol) y DMA (3 ml). La mezcla se roció con nitrógeno durante 3 minutos. La mezcla se procesó en un microondas Personal Chemistry (60 minutos a 140°C). La mezcla se mezcló con agua (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5 x 5 ml). Los extractos combinados de acetato de etilo se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash (columna de gel de sílice de 40 g, elución del gradiente de 5 a 100% de acetato de etilo en hexanos) produjo 1-((difenilmetilen)amino)-4-((R)-2-((pentiloxi)metil)-2,3-

dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)ciclopent-2-encarboxilato de etilo (300 mg, 0.542 mmol) como un líquido pegajoso. LC/MS M^{+1} = 554.

Ejemplo 1

A una solución agitada de 1-((difenilmetilen)amino)-4-((R)-2-((pentiloxi)metil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)ciclopent-2-encarboxilato de etilo (300 mg, 0.542 mmol) y agua (0.27 ml) en dietiléter (8 ml), se agregó ácido clorhídrico acuoso 6 N (0.542 ml, 3.25 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se basificó con carbonato de potasio sólido y agua (1 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (4 x 4 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener un líquido. El líquido se disolvió en EtOH (10 ml). Se agregó borohidruro de sodio (123 mg, 3.25 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, se agregó lentamente ácido clorhídrico acuoso 6 N (2 ml) para que el pH fuera de aproximadamente 2. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se basificó a pH de aproximadamente 12 con una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N. Luego de agitarse a temperatura ambiente durante 30 min, la mezcla se concentró. El residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo (4 x 4 ml). Los

extractos de acetato de etilo combinados se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener un sólido.

El material sólido se disolvió en MeOH (10 ml) y ácido acético (1 ml). Luego, se agregó 10% de Pd/C (100 mg, 0.094 mmol) en nitrógeno. La mezcla se hidrogenó en un globo de hidrógeno durante la noche. El catalizador se filtró y se lavó con metanol. El filtrado se concentró. El residuo se mezcló con agua (3 ml), se basificó con carbonato de potasio sólido y se extrajo con acetato de etilo (5 x 3 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron. La purificación mediante cromatografía flash (columna de gel de sílice de 4 g, elución del gradiente de 0->20% de solución de amoníaco 2 M en metanol en EtOAc) produjo (1-amino-3-((R)-2-((pentiloxi)metil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)ciclopentil)metanol (180 mg, 0.515 mmol) como un semisólido. LC/MS M^{+1} = 350.

El semisólido se separó en tres fracciones mediante SFC quiral (Cell-4 (25 X 3 cm, 5μm), CO_2/(MeOH +0.5% de DEA)=60/40, 130 ml/min, 284 nm, 35°C). Las fracciones 1 y 3 se concentraron individualmente y se purificaron mediante HPLC de fase inversa (Phenomenex Luna 5u 30 x 100 mm (Axia), solvente A: 10% de MeOH: 90% de H_2O: 0.1% de TFA, solvente

B: 90% de MeOH, 10% de H_2O, 0.1% de TFA). La concentración, la basificación con carbonato de potasio y la extracción con acetato de etilo produjo los compuestos correspondientes. La fracción 2 se concentró y se separó mediante SFC quiral (Cell-2 -H (3 x 25 cm), 40% de IPA con 0.1% de DEA y 0.1% de agua en CO_2, 150 ml/min, 220 nm, 50°C) para obtener fracción 2-A y fracción 2-B como sólidos vidriosos. Los cuatro isómeros tienen los mismos pesos moleculares. LC/MS M^{+1} = 350.

Ejemplo 1 (fracción 1): RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 6.77 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 6.75-6.73 (m, 2H), 4.30-4.21 (m, 2H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.71-3.57 (m, 2H), 3.53-3.40 (m, 4H), 2.97 (tt, *J*=11.3, 7.1 Hz, 1H), 2.19 (dd, *J*=13.1, 7.6 Hz, 1H), 2.04-1.63 (m, 4H), 1.63-1.54 (m, 2H), 1.54-1.43 (m, 1H), 1.40-1.29 (m, 4H), 0.96-0.87 (m, 3H).

Ejemplo 2 (fracción 3): RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 6.77 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 6.75-6.73 (m, 2H), 4.29-4.21 (m, 2H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.70-3.57 (m, 2H), 3.54-3.40 (m, 4H), 2.97 (tt, *J*=11.3, 7.1 Hz, 1H), 2.19 (dd, *J*=12.8, 7.3 Hz, 1H), 2.04-1.63 (m, 4H), 1.63-1.54 (m, 2H), 1.54-1.45 (m, 1H), 1.39-1.30 (m, 4H), 0.95-0.87 (m, 3H).

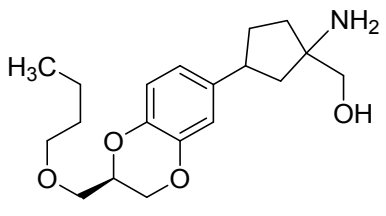
Ejemplo 3 (fracción 2-A): RMN-^{1}H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 6.77-6.68 (m, 3H), 4.29-4.20 (m, 2H), 4.03-3.96 (m, 1H), 3.71-3.55 (m, 2H), 3.53-3.44 (m, 4H), 3.26-3.17 (m, 1H),

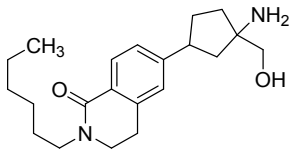
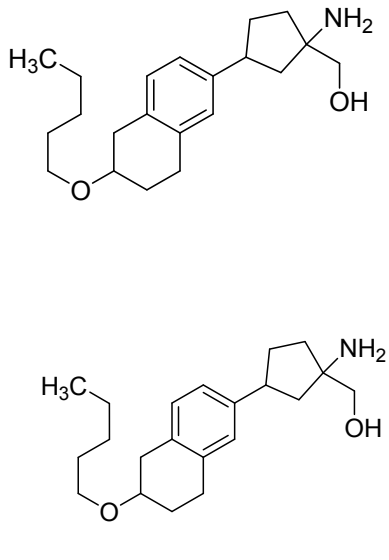
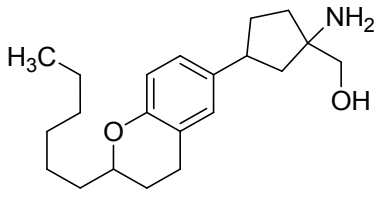
2.16-2.05 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.74-1.53 (m, 4H), 1.41-1.23 (m, 5H), 0.95-0.88 (m, 3H).

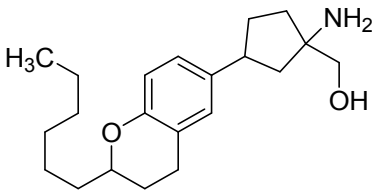
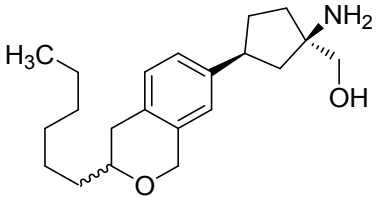
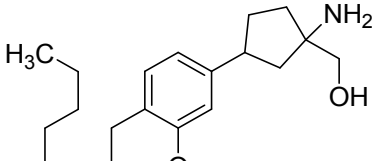
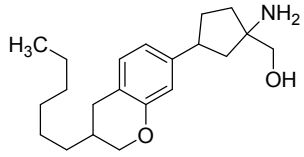
Ejemplo 4 (fracción 2-B): RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 6.78-6.68 (m, 3H), 4.29-4.21 (m, 2H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.71-3.57 (m, 2H), 3.56-3.46 (m, 4H), 3.22 (q, J=7.3 Hz, 1H), 2.17-1.87 (m, 3H), 1.75-1.53 (m, 4H), 1.41-1.23 (m, 5H), 0.97-0.86 (m, 3H).

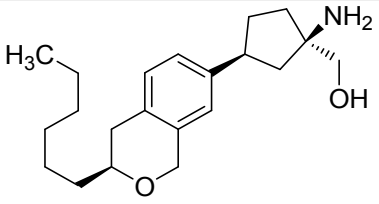
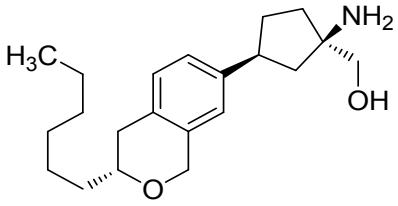
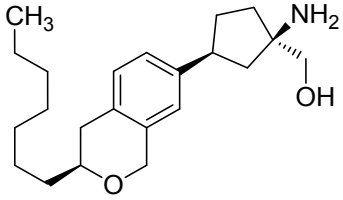
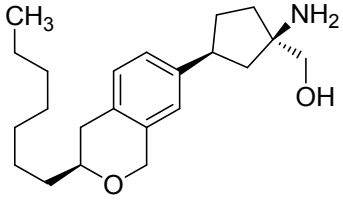
Los siguientes compuestos se prepararon a partir de los intermediarios de bromuro de arilo correspondientes, de acuerdo con los procedimientos generales para la preparación de los Ejemplos 1 a 4. Los compuestos se analizaron mediante condición C de HPLC.

Tabla 1

Ej. N.°	Estructura	MW	Tiempo de retención de HPLC (min)	MS (M+1)	Comentario
5		335.4	2.50	336	Cis-ciclopentilo Isómero 1
6		335.4	2.49	336	Cis-ciclopentilo Isómero 2

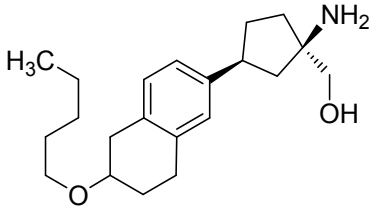
7		344.5	2.61	345	Isómero 1
8		344.5	2.63	345	Isómero 2
9		344.5	2.61	345	Isómero 3
10		344.5	2.63	345	Isómero 4
11		331.5	3.09	332	Isómero 1 de ciclohexano Mezcla de 2 isómeros trans de ciclopentilo
12		331.5	3.08	332	Isómero 1 de ciclohexano Mezcla de 2 isómeros cis de ciclopentilo
13		331.5	3.05	332	Isómero 2 de ciclohexano Mezcla de 2 isómeros trans de ciclopentilo
14		331.5	3.05	332	Isómero 2 de ciclohexano Mezcla de 2 isómeros cis de ciclopentilo
15		331.5	3.38	332	isómero 1 de pirano isómero 1 de cis-ciclopentilo
16		331.5	3.36	332	isómero 1 de pirano isómero 2 de cis-ciclopentilo

17		331.5	3.35	332	isómero 2 de pirano isómero 1 de cis-ciclopentilo
18		331.5	3.36	332	isómero 2 de pirano isómero 2 de cis-ciclopentilo
19		331.5	3.31	332	Mezcla de 2 diastereómeros
20		331.5	3.41	332	isómero 1 de pirano isómero 1 de cis-ciclopentilo
21		331.5	3.51	332	isómero 1 de pirano isómero 2 de cis-ciclopentilo
22	 	331.5	3.38	332	isómero 2 de pirano isómero 1 de cis-ciclopentilo
23		331.5	3.52	332	isómero 2 de pirano isómero 1 de cis-ciclopentilo

24		331.5	3.22	332	
25		331.5	3.23	332	
26		345.5	3.43	346	
27		345.5	3.52	346	

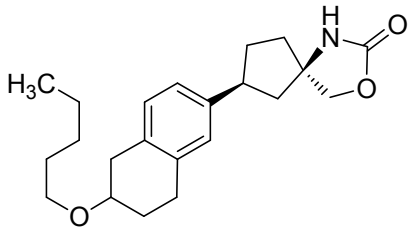
Ejemplos 28 y 29

((1R,3S)-1-amino-3-(6-(pentiloxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) ciclopentil)metanol



(28 y 29)

Preparación 28A: (5R,7S)-7-(6-(pentiloxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona



(28A)

Una mezcla de 1-pentanol (10 ml, 92 mmol), ácido p-toluensulfónico monohidrato (8.00 mg, 0.042 mmol) y trimetoximetano (0.613 ml, 5.61 mmol) se agitó a 100°C durante 2 h con un flujo lento de nitrógeno para retirar el subproducto del metanol. El líquido residual se mezcló con (5R,7S)-7-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (400 mg, 1.402 mmol) y se agitó a 100°C en nitrógeno durante 2.5 h. Luego, se agregó 10% de Pd/C (400 mg) a temperatura ambiente y acetato de etilo (5 ml). La mezcla se agitó vigorosamente en un globo de hidrógeno durante 4 h. La mezcla se filtró a través de un filtro de membrana, y el filtrado se concentró. La purificación mediante cromatografía flash (columna de gel de sílice de 12 g, elución del gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en hexanos) produjo (5R,7S)-7-(6-(pentiloxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (350 mg, 0.979 mmol) como un sólido pegajoso. LC/MS M^{+1} = 358. La separación quiral (Lux-Amy-2 (3 x 25 cm), 25% de MeOH, 120 ml/min, 220 nm, 45°C) del sólido produjo dos isómeros. Cada isómero se hidrolizó de la siguiente manera.

Ejemplo 28 (Isómero 1)

Una mezcla de (5R,7S)-7-(6-(pentiloxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (110 mg, 0.308 mmol), hidróxido de litio monohidrato (155 mg, 3.69 mmol), dioxano (1 ml) y agua (1 ml) se agitó a 90°C en nitrógeno durante 15 h. La mezcla se enfrió y se extrajo con acetato de etilo (4 x 1 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante HPLC de fase inversa (Phenomenex Luna 5u 30 x 100 mm (Axia); gradiente durante 8 min de 30 a 100% de solvente B; solvente A: 10% de MeOH: 90% de H_2O: 0.1% de TFA, solvente B: 90% de MeOH, 10% de H_2O, 0.1% de TFA), la concentración, la basificación con carbonato de potasio y la extracción con acetato de etilo produjeron ((1R,3S)-1-amino-3-(6-(pentiloxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil) metanol (61 mg, 0.173 mmol) como un sólido blanco. LC/MS M^{+1} = 332. RMN-^{1}H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.03-6.95 (m, 3H), 3.73-3.63 (m, 1H), 3.57-3.42 (m, 4H), 3.09-2.97 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.82-2.68 (m, 2H), 2.27 (dd, *J*=13.3, 7.8 Hz, 1H), 2.13-2.01 (m, 2H), 1.97-1.46 (m, 7H), 1.37-1.29 (m, 4H), 0.94-0.87 (m, 3H).

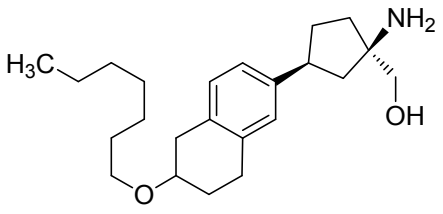
Ejemplo 29 (Isómero 2)

RMN-^{1}H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.03-6.95 (m, 3H), 3.73-

3.64 (m, 1H), 3.57-3.49 (m, 2H), 3.48-3.40 (m, 2H), 3.09-2.96 (m, 2H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.81-2.69 (m, 2H), 2.25 (dd, *J*=13.2, 7.9 Hz, 1H), 2.13-2.00 (m, 2H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.82-1.55 (m, 5H), 1.48 (dd, *J*=13.2, 11.0 Hz, 1H), 1.37-1.29 (m, 4H), 0.93-0.87 (m, 3H).

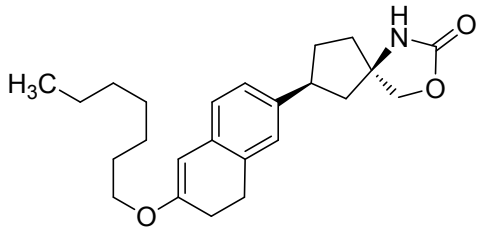
Ejemplos 30 y 31

((1R,3S)-1-amino-3-(6-(heptiloxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol



(30 y 31)

Preparación 30A: (5R,7S)-7-(6-(heptiloxi)-7,8-dihidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona

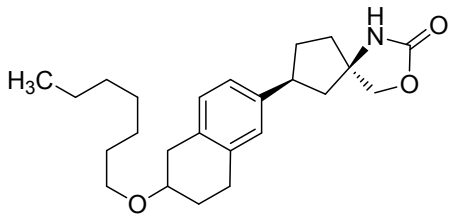


(30A)

A una mezcla de (5R,7S)-7-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (100 mg, 0.350 mmol) y 1-heptanol (500 µl, 3.54 mmol) en tolueno (2 ml), se agregó ácido p-toluensulfónico monohidrato (5 mg, 0.026 mmol). Se agregaron tamices moleculares de 3 angstrom secados en el horno, y la mezcla se calentó a

reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaCl saturado. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó en un cartucho de gel de sílice (40 g) usando un gradiente de EtOAc/Hex (0-100% de EtOAc durante 20 minutos) para obtener 55 mg de (5R,7S)-7-(6-(heptiloxi)-7,8-dihidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona. Tiempo de retención de HPLC = 1.26 min (condición G); LC/MS M^{+1} = 384. RMN-^{1}H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.00-6.86 (m, 3H), 5.79 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.41-4.24 (m, 2H), 3.86 (t, *J*=6.6 Hz, 2H), 2.94-2.82 (m, 2H), 2.41 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.36-2.25 (m, 1H), 2.20-2.07 (m, 2H), 2.05-1.90 (m, 2H), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.51-1.21 (m, 10H), 0.98-0.83 (m, 3H).

Preparación 30B: (5R,7S)-7-(6-(pentiloxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona



(30B)

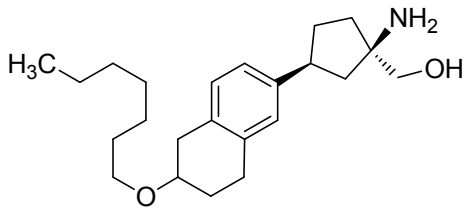
A una mezcla de (5R,7S)-7-(6-(heptiloxi)-7,8-dihidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (53 mg, 0.138 mmol) en MeOH (10 ml), se agregó catalizador de Pearlman (19.41 mg, 0.138 mmol). La mezcla de reacción se

hidrogenó en un globo de H_2 durante 2 horas. El catalizador se filtró, luego se concentró al vacío. Los isómeros individuales se separaron usando una columna CHIRALPAK® AS-H en condiciones de SFC (30% de MeOH en CO_2).

Isómero 1 (30-B-i, 9 mg) Tiempo de retención de HPLC quiral = 8.55 min; LC/MS M^{+1} = 386. RMN-^{1}H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.10-7.03 (m, 1H), 7.00-6.91 (m, 2H), 5.29 (br. s., 1H), 4.40-4.26 (m, 2H), 3.78-3.67 (m, 1H), 3.55 (qd, *J*=6.6, 2.4 Hz, 2H), 3.13-2.98 (m, 2H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.84-2.71 (m, 2H), 2.33 (dd, *J*=13.2, 7.3 Hz, 1H), 2.23-2.04 (m, 3H), 1.96 (dd, *J*=13.1, 10.9 Hz, 2H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.61 (quin, *J*=6.9 Hz, 4H), 1.43-1.21 (m, 6H), 0.95-0.85 (m, 3H).

Isómero 2 (30-B-ii, 9 mg) Tiempo de retención de HPLC quiral = 9.81 min; LC/MS M^{+1} = 386. RMN-^{1}H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.09-7.03 (m, 1H), 7.00-6.90 (m, 2H), 5.25 (s, 1H), 4.40-4.24 (m, 2H), 3.80-3.67 (m, 1H), 3.55 (qd, *J*=6.6, 2.4 Hz, 2H), 3.14-2.99 (m, 2H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.84-2.69 (m, 2H), 2.33 (dd, *J*=13.2, 7.3 Hz, 1H), 2.22-2.04 (m, 3H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.60 (q, *J*=7.0 Hz, 4H), 1.43-1.20 (m, 6H), 0.95-0.85 (m, 3H). No se determinó la estereoquímica absoluta de los isómeros.

Ejemplo 30: ((1R,3S)-1-amino-3-(6-(heptiloxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) ciclopentil)metanol



(30C)

A una mezcla de (5R,7S)-7-(6-(heptiloxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona, Isómero 1 (30B-i, 9 mg, 0.023 mmol) en dioxano (4 ml), se agregó NaOH 1 N. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante la noche, y luego se enfrió y acidificó con TFA. La mezcla se concentró al vacío, luego se trituró con MeOH y se filtró. El filtrado se purificó mediante HPLC. Condiciones de HPLC: Columna Phenomenex Luna 5 micrómetros C18 (30 x 100 mm); MeCN (0.1% de TFA)/agua (0.1% de TFA); 20%-100% de gradiente durante 15 minutos; 30 ml/min. Las fracciones con la masa correcta se aislaron y se liofilizaron durante la noche. Se recuperaron 5 mg de ((1R,3S)-1-amino-3-(6-(heptiloxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol (Ejemplo 30): Tiempo de retención de HPLC = 9.31 min (condición H); LC/MS M^{+1} = 360. RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.07-6.98 (m, 3H), 3.83-3.73 (m, 1H), 3.71-3.51 (m, 4H), 3.18-3.08 (m, 1H), 3.04 (dd, J=16.6, 5.0 Hz, 1H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.82-2.68 (m, 2H), 2.42 (ddd, J=13.3, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 2.17-2.01 (m, 2H), 2.00-1.89 (m, 3H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.73 (t, J=12.8 Hz, 1H), 1.59 (quin,

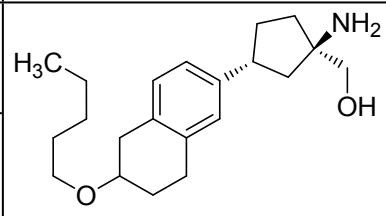
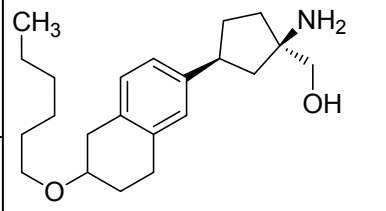
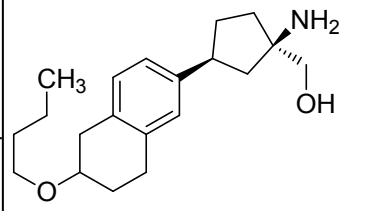
J=6.9 Hz, 2H), 1.45-1.22 (m, 8H), 0.96-0.86 (m, 3H).

Ejemplo 31: ((1R,3S)-1-amino-3-(6-(heptiloxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) ciclopentil)metanol

A una mezcla de (5R,7S)-7-(6-(heptiloxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona, Isómero 2 (30-B-ii, 8 mg, 0.021 mmol) en dioxano (4 ml), se agregó NaOH 1 N. La mezcla se calentó a 100°C durante la noche, luego se enfrió y se acidificó con TFA. La mezcla se concentró al vacío, luego se trituró con MeOH y se filtró. El filtrado se purificó mediante HPLC. Condiciones de HPLC: Columna Phenomenex Luna 5 micrómetros C18 (30 x 100 mm); MeCN (0.1% de TFA)/agua (0.1% de TFA); 20%-100% de gradiente durante 15 minutos; 30 ml/min. Las fracciones con la masa correcta se aislaron y se liofilizaron durante la noche. Se recuperaron 5 mg de ((1R,3S)-1-amino-3-(6-(heptiloxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol (Ejemplo 31). Tiempo de retención de HPLC = 9.34 min (condición H); LC/MS M^{+1} = 360. RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.03 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 3.83-3.73 (m, 1H), 3.70-3.61 (m, 2H), 3.61-3.50 (m, 2H), 3.18-3.08 (m, 1H), 3.04 (dd, J=16.4, 4.7 Hz, 1H), 2.97-2.84 (m, 1H), 2.81-2.66 (m, 2H), 2.42 (ddd, J=13.4, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 2.19-2.01 (m, 2H), 2.00-1.89 (m, 3H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.73 (t, J=12.8 Hz, 1H), 1.59 (quin, J=6.9 Hz, 2H), 1.44-1.23 (m, 8H), 0.97-0.87 (m, 3H).

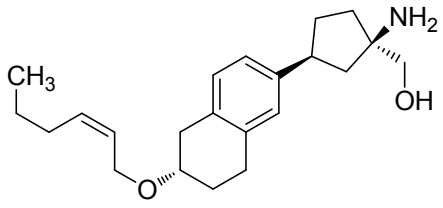
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos generales de los Ejemplos 28 y 29.

Tabla 2

Ej. N.°	Estructura	MW	Tiempo de retención de HPLC (min)	Condición de HPLC	MS (M^{+1})	Comentario
32		331.5	3.23	K	332	Isómero 1
33		331.5	3.23	K	332	Isómero 2
34		345.5	3.29	C	346	Isómero 1
35		345.5	3.26	C	346	Isómero 2
36		317.5	7.59	H	318	Isómero 1
37		317.5	7.59	H	318	Isómero 2

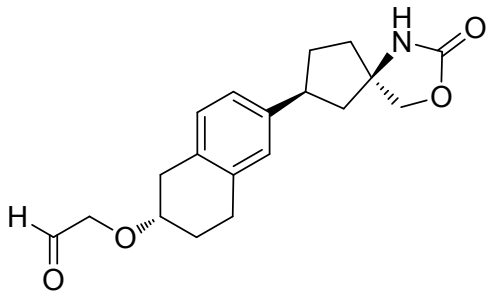
Ejemplo 38

((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-((Z)-hex-2-en-1-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) ciclopentil)metanol



(38)

Preparación 38A: 2-(((S)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)oxi)acetaldehído

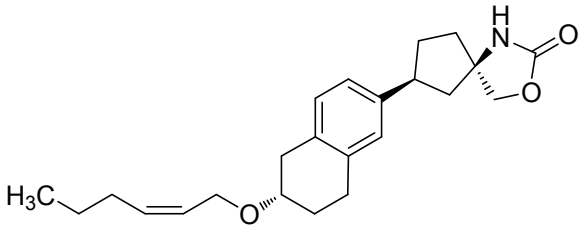


(38A)

Una solución de dicloruro de oxalilo (68.9 mg, 0.543 mmol) en DCM (3 ml) se agitó en N_2 y se enfrió a -78°C. Luego, se agregó por goteo DMSO (64.2 µl, 0.905 mmol) y se agitó durante 1 h a esa temperatura, se agregó por goteo una solución de (5R,7S)-7-((S)-6-(2-hidroxietoxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (150 mg, 0.453 mmol) en DCM (3 ml) (se agregaron varias gotas de DMSO para ayudar a disolver el compuesto), y la mezcla se agitó durante 30 min a -78°C. Luego, se agregó por goteo TEA (252 µl, 1.810 mmol), y la mezcla se agitó durante 15 min a -78°C, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. La mezcla se inactivó con agua (1 ml) a 0°C, se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con NH_4Cl saturado (2 x 30 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para obtener 2-(((S)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)oxi)acetaldehído (150 mg) como un

sólido blanco. LC/MS M^{+1} = 330.

Preparación 38B (Isómero 1) (Condición 1): (5R,7S)-7-((S)-6-((Z)-hex-2-en-1-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona

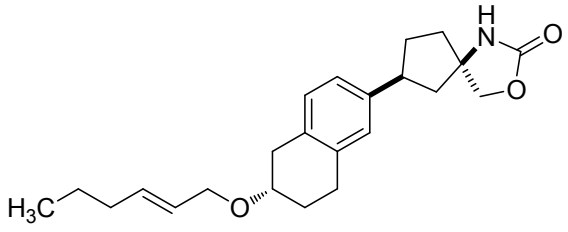


(38B-Isómero 1)

A una solución de bromuro de butiltrifenilfosfonio (116 mg, 0.364 mmol) en THF (3 ml) a -78°C y en nitrógeno, se agregó lentamente n-butil litio en hexano (239 µl, 0.383 mmol). La solución se agitó a -78°C durante 15 min y luego se agitó a 0°C durante 30 min (color naranja claro). A la solución, se agregó 2-(((S)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)oxi)acetaldehído (60 mg, 0.182 mmol) en THF (3 ml) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 min y a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con NH_4Cl saturado (3 x 20 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para obtener el producto deseado como un sólido blanco, (5R,7S)-7-((S)-6-((Z)-hex-2-en-1-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-

2-ona, LC/MS M^{+1} = 370.

Preparación 38B (Isómero 2) (Condición 2): (5R,7S)-7-((S)-6-((E)-hex-2-en-1-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona



(38B-Isómero 2)

Se agregó por goteo KHMDS (683 µl, 0.683 mmol) a una solución de 5-(butilsulfonil)-1-fenil-1H-tetrazol (80 mg, 0.301 mmol) y 2-(((S)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)oxi) acetaldehído (90 mg, 0.273 mmol) en THF (15 ml) a -78°C. La solución resultante se agitó a esa temperatura durante 2 h, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Luego, se agregó agua (1 ml) con enfriamiento en acetona-hielo seco, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente, luego se agregó agua (10 ml), se extrajo con EtOAc (30 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturado (2 x 15 ml), salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para obtener el producto deseado que se purificó mediante cromatografía flash usando una columna ISCO (12 g, EtOAc/Hexano =0%-40%) para obtener (5R,7S)-7-((S)-6-((E)-hex-2-en-1-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona,

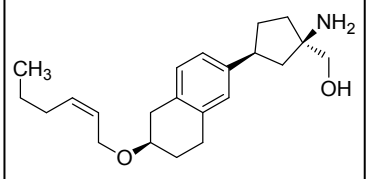
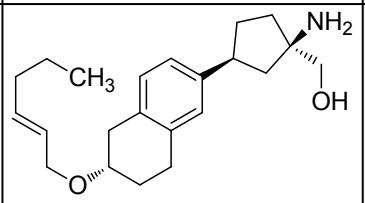
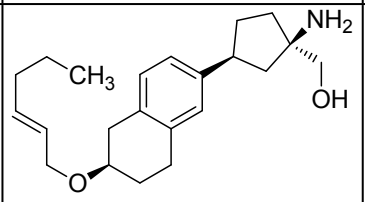
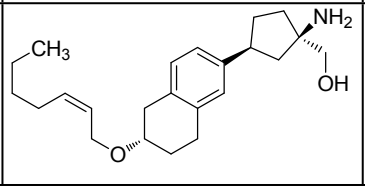
mg, LC/MS M^{+1} = 370.

Ejemplo 38:

A una solución de (5R,7S)-7-((S)-6-((Z)-hex-2-en-1-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (90 mg, 0.244 mmol) en dioxano (2 ml), se agregó hidróxido de litio (58.3 mg, 2.436 mmol) en agua (1 ml) y se agitó a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se recolectó, se secó en Na_2SO_4, se concentró en el rotavapor para obtener el producto crudo que se purificó mediante HPLC preparativa: columna Phenomenex Luna C18 5u 21,2 x 100 mm. Solvente A: 10% de MeOH - 90% de H_2O - 0.1% de TFA; Solvente B: 90% de MeOH-10% de H_2O-0.1% de TFA. Tiempo de gradiente = 15 min. Inicio B =0%, Final B 100%. Tiempo de detención 25 min. para obtener ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-((Z)-hex-2-en-1-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol, LC/MS M^{+1} = 344. Tiempo de retención de HPLC = 8.20 min. (Condición L). RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.10-6.90 (m, 3H), 5.70-5.60 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.25-2.72 (m, 5H), 2.40 (m, 1H), 2.15 (m, 3H), 2.10-1.72 (m, 6H), 1.44 (m, 3H), 0.92 (t, J=7.5 Hz, 3H).

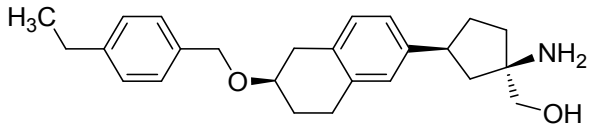
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 38.

Tabla 3

Ej. N.°	Estructura	MW	Tiempo de retención de HPLC (min)	Condición de HPLC	MS (M^{+1})	Comentario
39		343.5	8.21	L	344	Etapa B Condición 1
40		343.5	7.23	L	344	Etapa B Condición 2
41		343.5	7.25	L	344	Etapa B Condición 2
42		357.5	7.62	L	358	Etapa B Condición 1

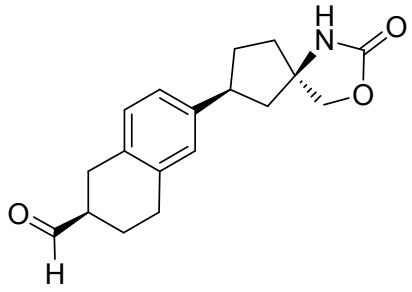
Ejemplo 43

((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-((4-etilbencil)oxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol



(43)

Preparación 43A: (R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carbaldehído

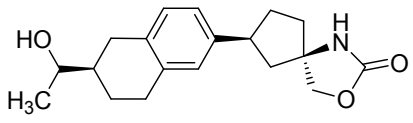


(43A)

Una solución de cloruro de oxalilo (261 µl, 2.99 mmol) en DCM (5 ml) se agitó en N_2 y se enfrió a -78°C. Luego, se agregó por goteo DMSO (424 µl, 5.97 mmol) y se agitó durante 1 h a esa temperatura, se agregó por goteo una solución de (5R,7S)-7-((R)-6-(hidroximetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (Preparación 51C, 600 mg, 1.991 mmol) en DCM (3 ml)/1 ml de DMSO, y la mezcla se agitó durante 30 min a la misma temperatura. Luego, se agregó por goteo TEA (1110 µl, 7.96 mmol), y la mezcla se agitó durante 15 min, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante otros 15 min. La mezcla se inactivó con agua (1 ml) a

0°C, se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con NH_4Cl saturado (2 x 30 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (25 g, EtOAc/Hexano =0-100%, tiempo de gradiente =15 min) para recuperar 500 mg del producto deseado (R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carbaldehído (500 mg). LC/MS M^{+1} = 300.

Preparación 43B: (5R,7S)-7-((R)-6-((S)-1-hidroxietil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona

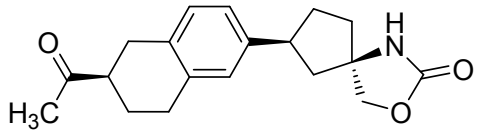


(43B)

A una mezcla agitada de (R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carbaldehído (500 mg, 1.670 mmol) y THF (5 ml), se agregó por goteo una solución de bromuro de metilmagnesio (2227 µl, 6.68 mmol) (3 M en dietiléter) a -78°C. La solución se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche en nitrógeno. La reacción se inactivó con agua a 0°C. La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml), se lavó con NH_4Cl saturado (2 x 30 ml), salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se purificó mediante cromatografía flash (25 g, EtOAc/Hexano = 0-100%, tiempo de gradiente =12.5 min) para recuperar (5R,7S)-7-((R)-6-((S)-1-hidroxietil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona

(460 mg). LC/MS M^{+1} = 316.

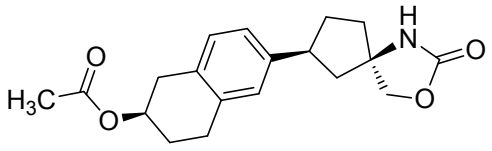
Preparación 43C: (5R,7S)-7-((R)-6-acetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona



(43)

Una solución de cloruro de oxalilo (511 µl, 5.83 mmol) en DCM (5 ml) se agitó en N_2 y se enfrió a -78°C. Luego, se agregó por goteo DMSO (621 µl, 8.75 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 h a -78°C. Se agregó por goteo una solución de (5R,7S)-7-((R)-6-((S)-1-hidroxietil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (460 mg, 1.458 mmol) en DCM (3 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min a -78°C. Luego, se agregó por goteo TEA (1220 µl, 8.75 mmol), y la mezcla se agitó durante 15 min, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. La mezcla se inactivó con agua (1 ml) a 0°C, se diluyó con EtOAc (50 ml), que se lavó con NH_4Cl saturado (2 x 30 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (25 g, EtOAc/hexano =0-100%, tiempo de gradiente =15 min) para recuperar el compuesto deseado (5R,7S)-7-((R)-6-acetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (239 mg). LC/MS M^{+1} = 314.

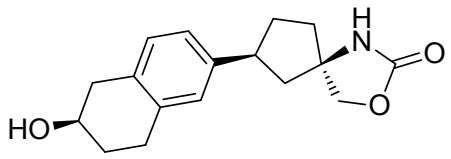
Preparación 43D: Acetato de (R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilo



(43D)

A una solución de (5R,7S)-7-((R)-6-acetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (220 mg, 0.702 mmol) en DCM (4 ml), se agregó 77% de m-CPBA (315 mg, 1.404 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 h antes de lavarse con NaOH acuoso 0.2 N (10 ml). La solución de lavado se volvió a extraer con DCM (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4, y el solvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (12 g, EtOAc/Hexano = 0-60%, tiempo de gradiente =15 min) para recuperar el producto deseado acetato de (R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilo (220 mg). LC/MS M^{+1} = 330.

Preparación 43E: (5R,7S)-7-((R)-6-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona

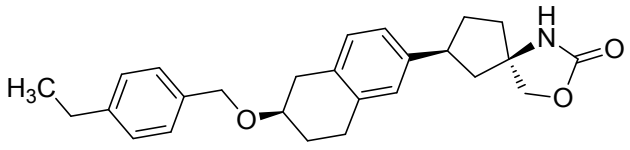


(43E)

A la solución de acetato de (R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-

azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilo (200 mg, 0.607 mmol) en MeOH (2 ml), se agregó hidróxido de sodio (1822 µl, 1.822 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se absorbió en EtOAc (20 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturado (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para obtener el producto deseado, que se usó en la siguiente etapa en el estado en que se encontraba, (5R,7S)-7-((R)-6-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (165 mg). LC/MS M^{+1} = 288.

Preparación 43F: (5R,7S)-7-((R)-6-((4-etilbencil)oxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona



(43F)

Se disolvió el (5R,7S)-7-((R)-6-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (15 mg, 0.052 mmol) en nitrometano anhidro (1.5 ml) en un tubo seco de 8 ml. Se agregaron cloruro de hierro(III) anhidro (2 mg, 0.012 mmol), 4-etilbenzaldehído (14.01 mg, 0.104 mmol) y trietilsilano (12.14 mg, 0.104 mmol), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h.

Luego, se agregaron 10 ml de agua, y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron (Na_2SO_4). La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gradiente (0-60% de EtOAc en hexanos, columna ISCO de 12 g) para obtener el producto deseado (5R,7S)-7-((R)-6-((4-etilbencil)oxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (18 mg). LC/MS M^{+1} = 406.

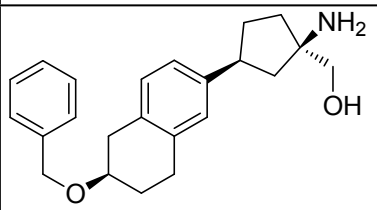
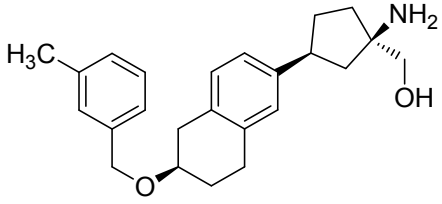
Ejemplo 43:

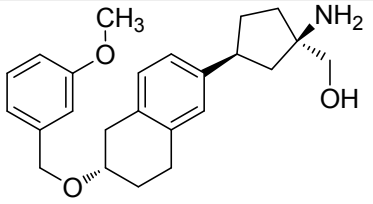
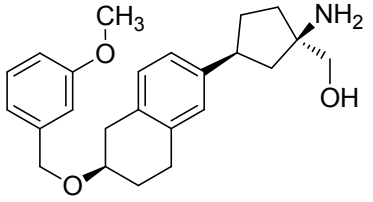
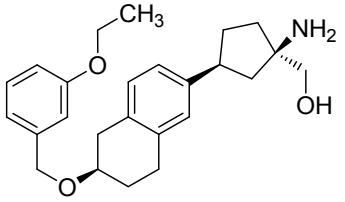
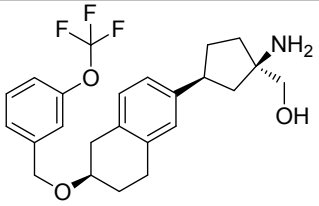
(5R,7S)-7-((R)-6-((4-etilbencil)oxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (20 mg, 0.049 mmol) se mezcló con hidróxido de litio hidrato (31.0 mg, 0.740 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0.5 ml), la mezcla se agitó a 100°C durante la noche en N_2. La solución se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en DCM (40 ml), se lavó con agua (15 ml) y salmuera (10 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El sólido se mezcló con MeCN (2 ml), el solvente se retiró, y el sólido se secó al vacío durante la noche para obtener el producto crudo, que se purificó mediante HPLC preparativa. Phenomenex Luna C 18 5u (21.2 x 150 mm), solvente A: 10% de MeOH-90% de H_2O -0.1% de TFA; solvente B: 90% de MeOH-10% de H_2O-0.1% de TFA,% de inicio de

B = 0.% final de B = 100. Tiempo de gradiente 15 min, tiempo de detención 20 min, para obtener ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-((4-etilbencil)oxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) ciclopentil) metanol (15 mg). LC/MS M^{+1} = 380. Rt de HPLC =7.61 (condición L). RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.35-7.25 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 7.06-6.94 (m, 3H), 4.66-4.55 (m, 2H), 3.94-3.83 (m, 1H), 3.57-3.41 (m, 2H), 3.12-2.88 (m, 3H), 2.84-2.59 (m, 4H), 2.26-1.66 (m, 7H), 1.59-1.46 (m, 1H), 1.29-1.17 (m, 3H).

Los ejemplos en la Tabla 4 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 43.

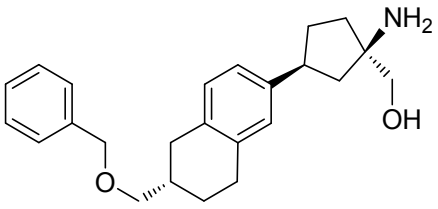
Tabla 4

Ej. N.°	Estructura	MW	Tiempo de retención de HPLC (min)	Condición de HPLC	MS (M^{+1})
44		351.49	6.70	L	352
45		365.51	8.17	L	366

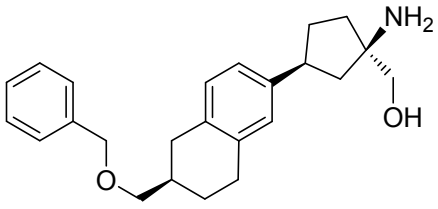
46		381.51	6.82	L	382
47		381.51	6.82	L	382
48		395.54	7.10	L	396
49		435.48	8.82	L	436

Ejemplos 50 y 51

((1R,3S)-1-amino-3-(6-((benciloxi)metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) ciclopentil)metanol

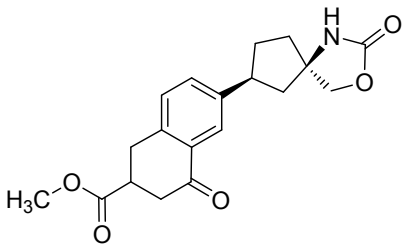


(50)



(51)

Preparación 50A: 4-oxo-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxilato de metilo



(50A)

A una mezcla de carbonato de potasio (523 mg, 3.78 mmol), (5R,7S)-7-(4-bromofenil)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (800 mg, 2.70 mmol), ácido itacónico (457 mg, 3.51 mmol) y acetonitrilo (8 ml), se agregó agua (2.4 ml). La mezcla se agitó hasta que la evolución de dióxido de carbono se detuvo, y luego se hizo burbujear con nitrógeno durante 3 min. Después de que se agregaron acetato de paladio(II) (30.3 mg, 0.135 mmol) y tri-o-tolilfosfina (82 mg, 0.270 mmol), la mezcla se hizo burbujear con nitrógeno durante 3 min más. La mezcla se agitó a 80°C durante 20 h y luego se concentró. El residuo se mezcló con agua (40 ml), se basificó con carbonato de potasio y se filtró. El filtrado se lavó con dietiléter (2 x 15) y se acidificó a un pH de aproximadamente 2 con ácido clorhídrico acuoso 6 N. El sólido se separó, y la solución acuosa se extrajo con una mezcla de THF/EtOAc (3:1) (4 x 10 ml). El sólido y los extractos se combinaron y se concentraron. LC/MS $[M-H_2O]^{+1}$ = 328.

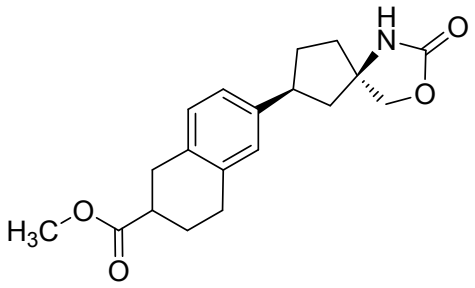
El residuo se mezcló con THF (5 ml), acetato de etilo

(5 ml), metanol (20 ml) y 10% de Pd/C (400 mg, 0.376 mmol), y se hidrogenó en un globo de hidrógeno durante la noche. El catalizador se filtró a través de un filtro de membrana y se lavó con metanol. El filtrado se concentró y se liofilizó para obtener un sólido. LC/MS $[M- H_2O]^{+1}$ = 330.

El sólido se mezcló con 98% de ácido sulfúrico (15 ml, 281 mmol). La solución transparente se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se agregó lentamente metanol (8 ml, 198 mmol) con enfriamiento en baño de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de verterse en hielo (150 g). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (4 x 40 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash (columna de gel de sílice de 24 g, elución del gradiente de 10 a 100% de acetato de etilo en hexanos) produjo 4-oxo-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxilato de metilo (440 mg, 1.281 mmol). LC/MS M^{+1} = 344.

Preparación 50B: 6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-

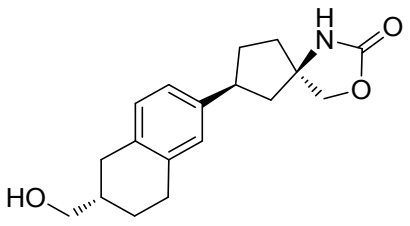
azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxilato de metilo



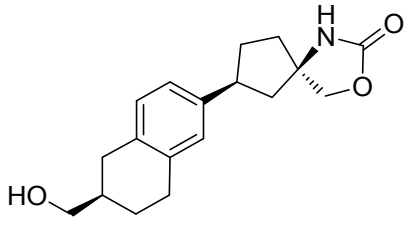
(50B)

Una mezcla de 4-oxo-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxilato de metilo (440 mg, 1.281 mmol), MeOH (15 ml), ácido acético (1.5 ml) y 10% de Pd/C (200 mg, 0.188 mmol) se hidrogenó en un globo de hidrógeno durante un período de dos días. La mezcla se filtró a través de un filtro de membrana. El filtrado se concentró para obtener 6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxilato de metilo (337 mg, 1.023 mmol) como un sólido blanco. LC/MS M^{+1} = 330.

Preparaciones 50C y 51C: (5R,7S)-7-(6-(hidroximetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona



(50C)

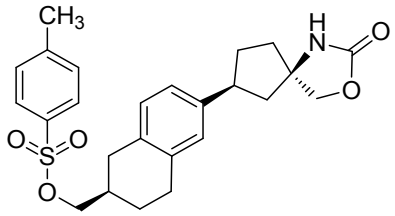


(51C)

Una mezcla de 6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxilato de metilo (337 mg, 1.023 mmol), tetrahidrofurano anhidro (3 ml) y una solución en THF 2 N de borohidruro de litio (2.56 ml, 5.12 mmol) se agitó a 70°C durante 4 h. Se agregó lentamente una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a 0°C para inactivar la reacción. Se agregaron agua y acetato de etilo. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las soluciones de acetato de etilo combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener (5R,7S)-7-(6-(hidroximetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (300 mg, 0.995 mmol). LC/MS M^{+1} = 302. La separación mediante SFC quiral (AD-H (.46 x 25 cm), 45% de MeOH en CO_2, 3 ml/min, 220 nm, 35°C) produjo los enantiómeros 50C y 51C como sólidos blancos. Isómero 50C: (5R,7S)-7-((S)-6-(hidroximetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona. Isómero 51C: (5R,7S)-7-((R)-6-(hidroximetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona. Cada enantiómero se convirtió de manera independiente en derivados, como se ilustra a continuación.

Preparación 51D: 4-metilbencensulfonato de ((R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-

tetrahidronaftalen-2-il)metilo



(51D)

Se disolvió (5R,7S)-7-((R)-6-(hidroximetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (enantiómero 51C; 690 mg, 2.289 mmol) en piridina seca (5 ml) y se agregó cloruro de p-toluensulfonilo (1309 mg, 6.87 mmol) en una porción. La mezcla resultante se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 4 h. El solvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y metanol. La purificación mediante cromatografía flash (columna de gel de sílice de 40 g, elución del gradiente de 20 a 100% de acetato de etilo en hexanos) produjo 4-metilbencensulfonato de ((R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metilo (860 mg, 1.888 mmol) como un sólido blanco. LC/MS M^{+1} = 456.

Ejemplo 51:

A una mezcla agitada de bencilalcohol (0.031 ml, 0.296 mmol) y una solución de terc-butóxido de potasio en THF 1 N (0.263 ml, 0.263 mmol), se agregó 4-metilbencensulfonato de ((R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-

azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metilo (15 mg, 0.033 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70°C en nitrógeno durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se mezcló con agua (0.5 ml), hidróxido de litio monohidrato (28 mg, 0.66 mmol) y dioxano (1 ml). La mezcla resultante se agitó a 100°C en nitrógeno durante 7 h y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (4 x 1 ml), y los extractos de acetato de etilo combinados se secaron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa en las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, partículas de 5 µm; columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 15-100% de B durante 15 minutos, luego un mantenimiento de 5 minutos a 100% de B; flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron para obtener ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-((benciloxi)metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol (8.0 mg, 0.022 mmol) como un sólido. Tiempo de retención de HPLC = 1.66 min (condición A) LC/MS M^{+1} = 366. RMN-^{1}H (500MHz,

METANOL-d_4) δ 7.38-7.34 (m, 4H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.03-6.96 (m, 3H), 4.56 (s, 2H), 3.56-3.44 (m, 4H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.87 (dd, *J*=15.9, 4.5 Hz, 1H), 2.83-2.77 (m, 2H), 2.47 (dd, *J*=16.3, 10.9 Hz, 1H), 2.26 (dd, *J*=12.9, 7.4 Hz, 1H), 2.16-1.98 (m, 3H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.84-1.69 (m, 2H), 1.61-1.53 (m, 1H), 1.51-1.40 (m, 1H).

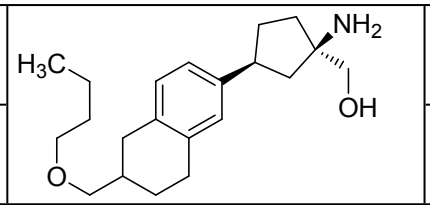
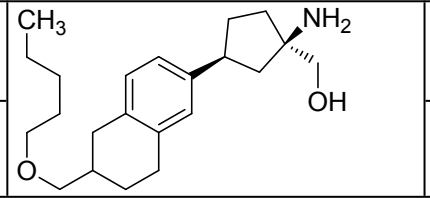
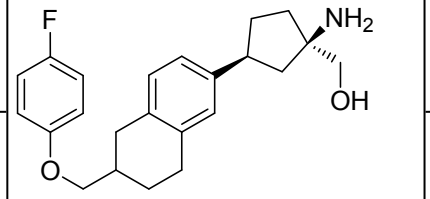
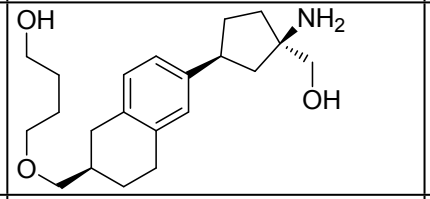
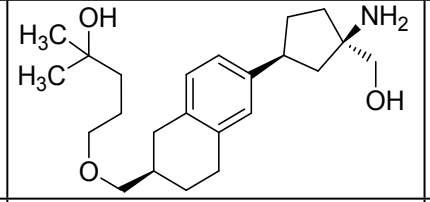
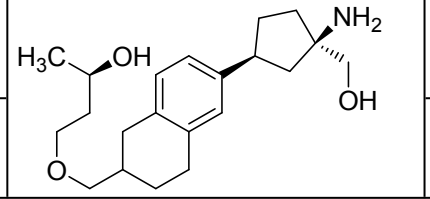
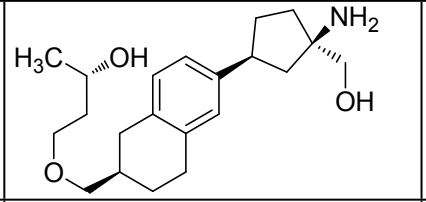
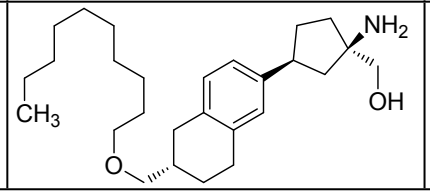
Ejemplo 50:

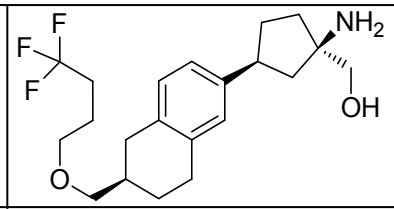
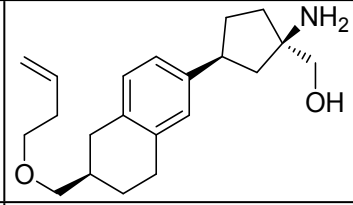
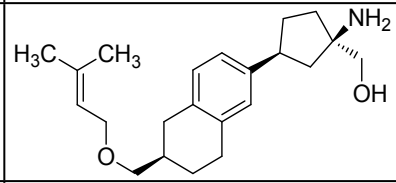
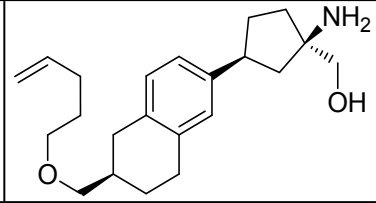
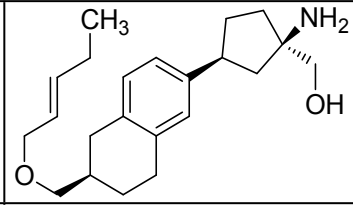
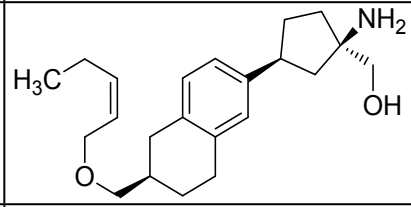
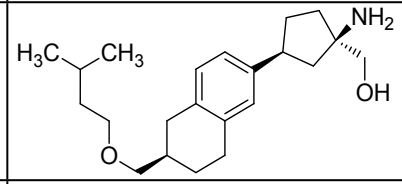
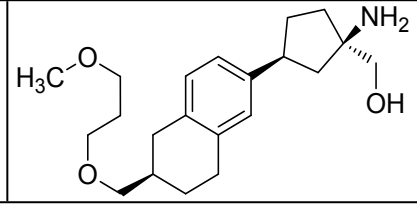
El Ejemplo 50 se preparó del Isómero 50C: (5R,7S)-7-((S)-6-(hidroximetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona usando los procedimientos de la Etapa D y la Etapa E. Tiempo de retención de HPLC = 1.65 min (condición A); LC/MS M+1 = 366. RMN-^{1}H (500MHz, METANOL-d_4) δ 7.62 (s, 1H), 7.34-7.38 (m, 3H), 7.30 (dq, *J*=8.8, 4.2 Hz, 1H), 7.04-6.96 (m, 3H), 4.56 (s, 2H), 3.61-3.50 (m, 2H), 3.48 (d, *J*=6.9 Hz, 2H), 3.10-2.98 (m, 1H), 2.88 (dd, *J*=16.3, 4.5 Hz, 1H), 2.83-2.76 (m, 2H), 2.47 (dd, *J*=16.3, 10.4 Hz, 1H), 2.33 (dd, *J*=13.4, 7.4 Hz, 1H), 2.17-1.99 (m, 3H), 1.99-1.79 (m, 3H), 1.66 (t, *J*=12.4 Hz, 1H), 1.51-1.39 (m, 1H).

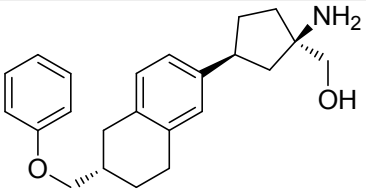
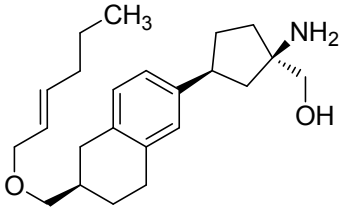
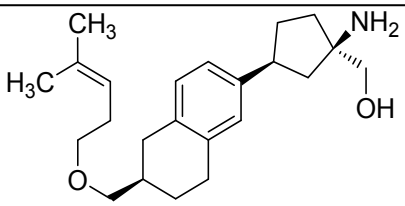
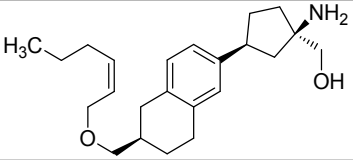
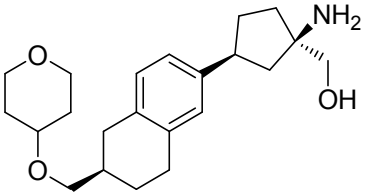
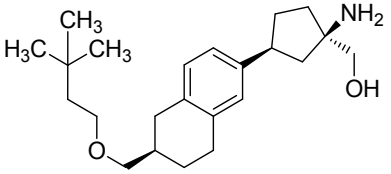
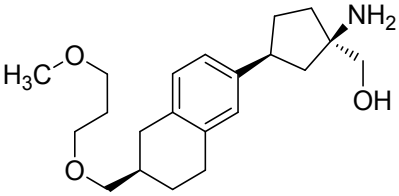
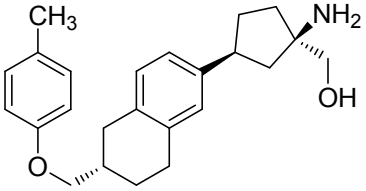
Los ejemplos en la Tabla 5 se prepararon de acuerdo con los procedimientos generales de los Ejemplos 50 y 51.

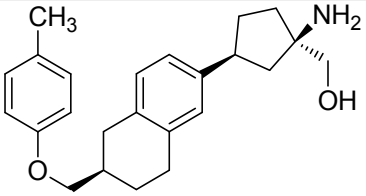
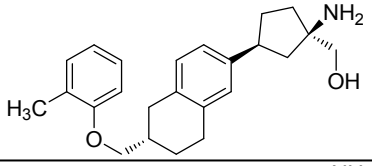
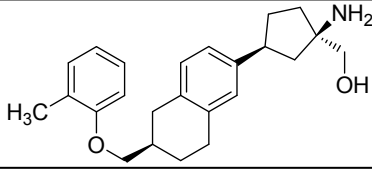
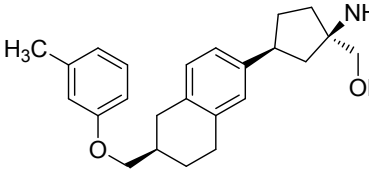
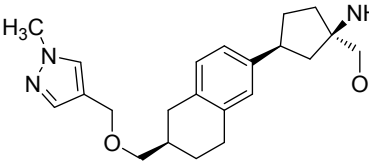
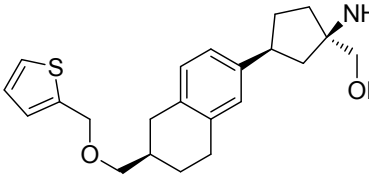
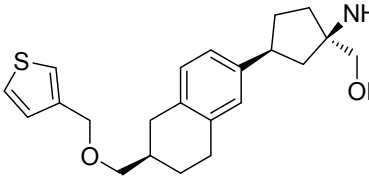
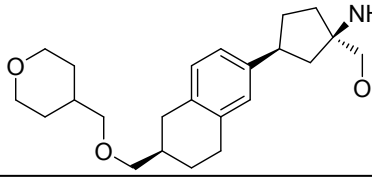
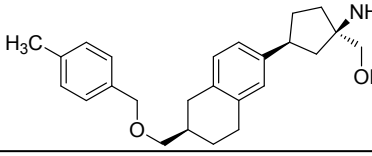
Tabla 5

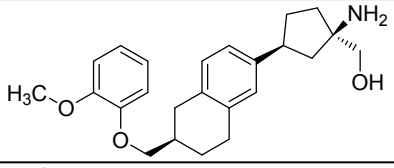
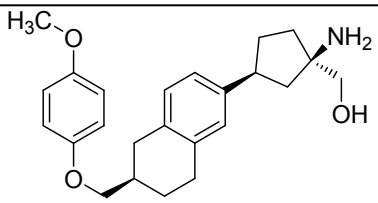
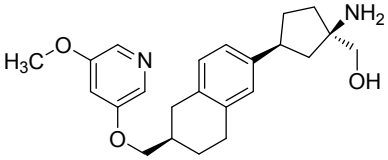
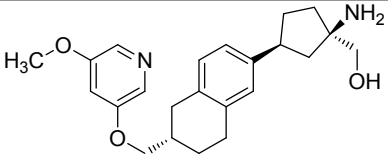
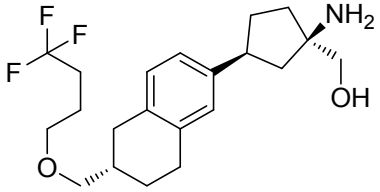
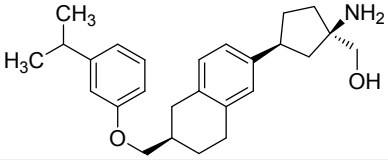
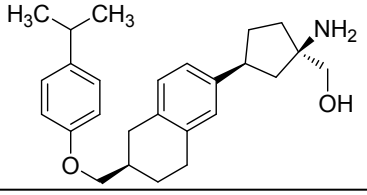
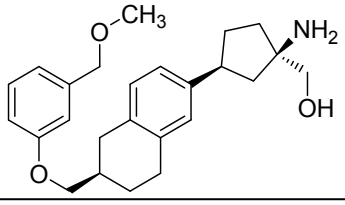
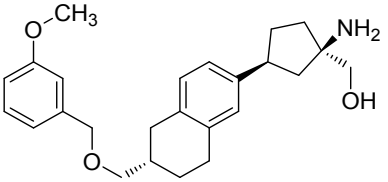
Ej. N.º	Estructura	MW	Tiempo de retención de HPLC (min)	Condición de HPLC	MS (M^{+1})	Comentario

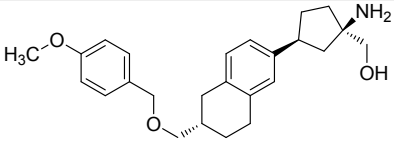
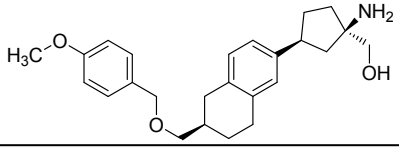
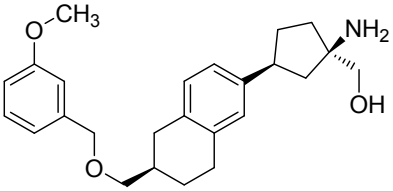
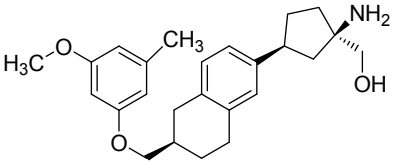
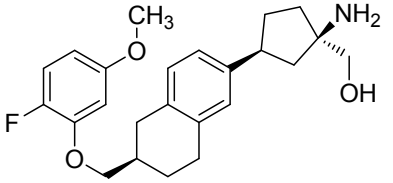
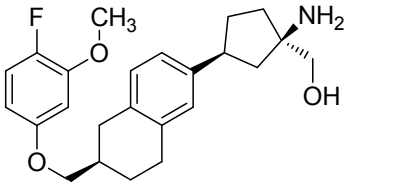
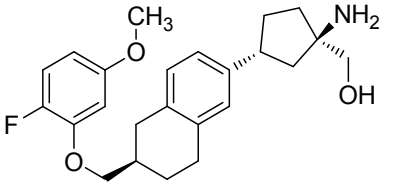
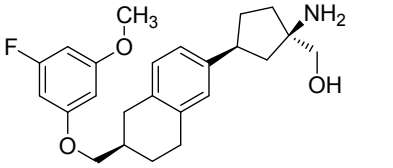
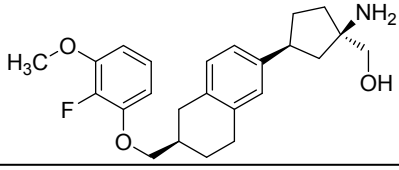
52		331.5	1.68	A	332	Isómero 1
53		331.5	3.09	A	332	Isómero 2
54		345.5	1.85	A	346	Isómero 1
55		345.5	1.85	A	346	Isómero 2
56		369.5	1.68	A	370	Isómero 1
57		369.5	3.18	A	370	Isómero 2
58		347.5	1.06	A	348	Isómero 1
59		361.5	1.18	A	362	Isómero 1
60		347.5	1.07	A	348	Isómero 1
61		347.5	1.07	A	348	Isómero 2
62		347.5	1.07	A	348	Isómero 1
63		415.7	2.51	A	416	

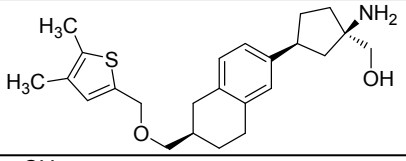
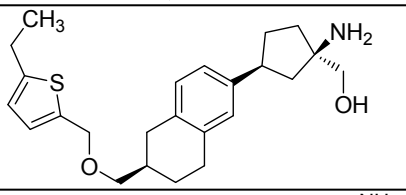
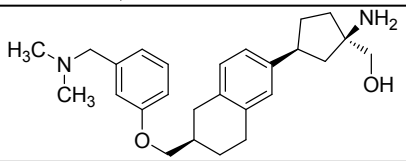
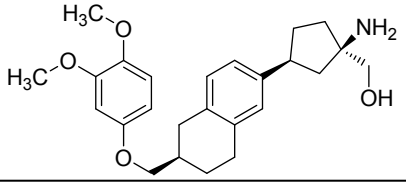
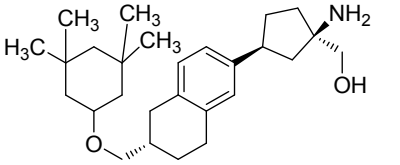
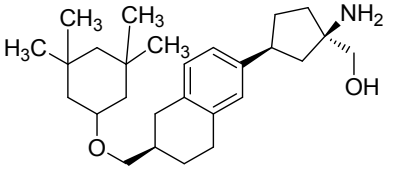
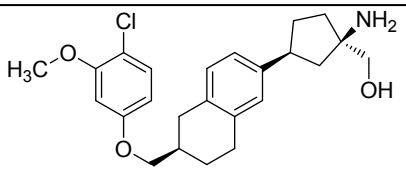
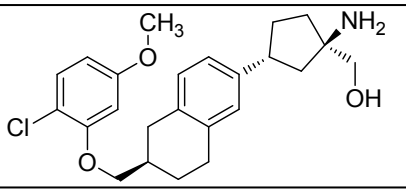
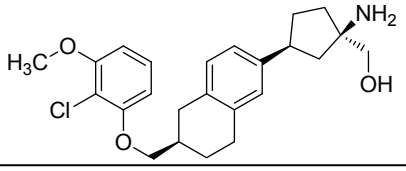
64		385.5	1.39	A	386	
65		329.5	6.62	L	330	
66		343.5	6.97	L	344	
67		343.5	7.15	L	344	
68		343.5	7.17	L	344	
69		343.5	7.11	L	344	
70		345.5	3.25	C	346	
71		347.5	5.60	L	348	

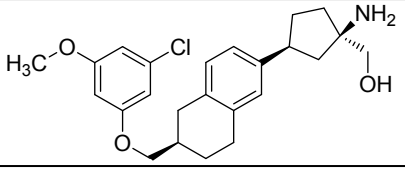
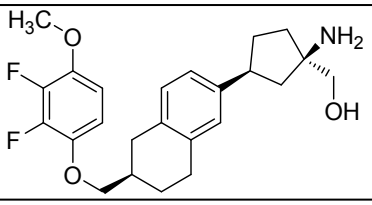
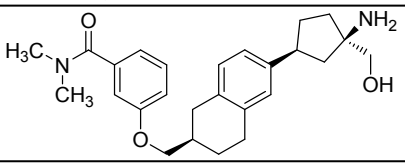
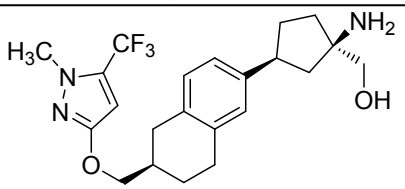
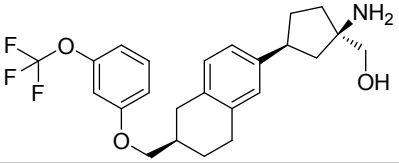
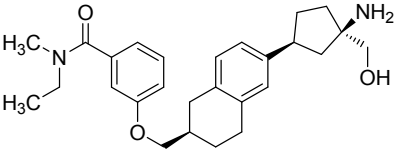
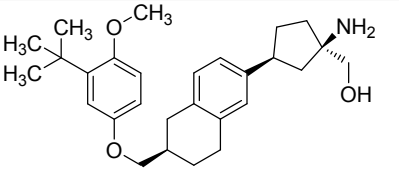
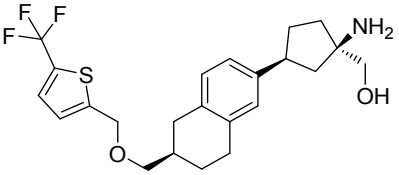
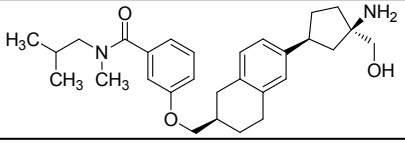
72		351.5	8.26	L	353	Se usó la Preparación (6*S*)-50D
73		357.5	7.83	L	358	
74		357.5	7.65	L	358	
75		357.5	7.73	L	358	
76		359.5	6.50	L	360	
77		359.6	3.33	C	360	
78		361.5	5.97	L	362	
79		365.5	7.64	L	366	Se usó la Preparación (6*S*)-50D

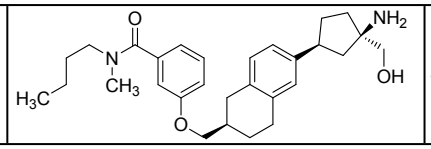
80		365.5	8.78	L	366	
81		365.5	7.76	L	366	Se usó la Preparación (6*S*)-50D
82		365.5	8.84	L	366	
83		365.5	8.75	L	366	
84		369.5	5.09	L	370	
85		371.5	6.89	L	372	
86		371.5	6.80	L	372	
87		373.5	6.97	L	374	
88		379.5	7.51	L	380	

89		381.5	2.88	C	382	
90		381.5	3.01	C	382	
91		382.5	4.23	L	383	
92		382.5	4.22	L	383	Se usó la Preparación (6*S*)-50D
93		385.5	2.96	C	386	
94		393.6	8.49	L	394	
95		393.6	8.58	L	394	
96		395.5	6.98	L	396	
97		395.5	7.11	L	396	Se usó la Preparación (6*S*)-50D

98		395.5	7.03	L	396	Se usó la Preparación (6*S*)-50D
99		395.5	6.97	L	396	
100		395.5	7.07	L	396	
101		395.5	7.56	L	396	
102		399.5	6.50	L	360	
103		399.5	8.21	L	400	
104		399.5	7.12	L	400	
105		399.5	7.56	L	400	
106		399.5	7.04	L	400	

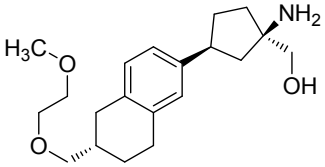
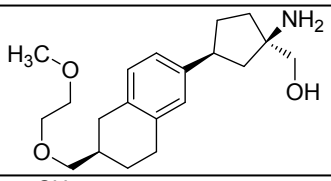
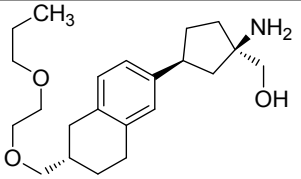
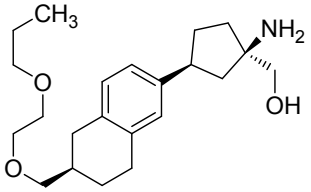
107		399.6	7.72	L	400	
108		399.6	7.82	L	400	
109		408.6	5.50	L	409	
110		411.5	2.86	C	412	
111		413.6	2.34	A	414	
112		413.6	2.15	A	414	
113		416.0	8.77	L	416	
114		416.0	7.63	L	416	
115		416.0	7.25	L	416	

116		415.9	8.02	L	416	
117		417.5	3.11	C	418	
118		422.6	5.88	L	523	
119		423.5	7.14	L	424	
120		435.5	8.26	L	436	
121		436.6	6.21	L	437	
122		437.6	3.64	C	438	
123		439.5	7.89	L	440	
124		464.7	6.93	L	465	

125		464.7	6.99	L	465	

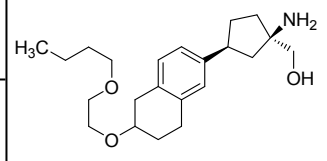
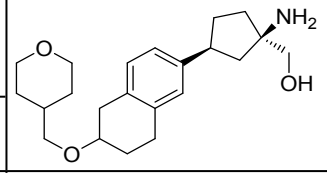
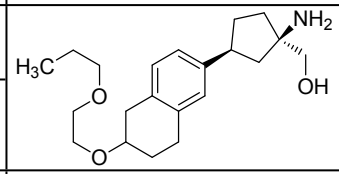
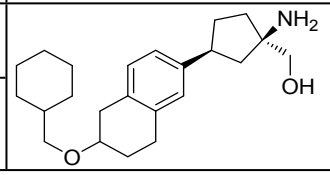
Los ejemplos en la Tabla 6 se prepararon de acuerdo con los procedimientos generales de los Ejemplos 50 y 51.

Tabla 6

Ej. N.º	Estructura	MW	Tiempo de retención de HPLC (min)	Condición de HPLC	MS (M^{+1})	Comentario
126		333.5	0.28	A	334	Isómero 1
127		333.5	0.25	A	334	Isómero 2
128		361.5	0.44	A	362	Isómero 1
129		361.5	0.66	A	362	Isómero 2

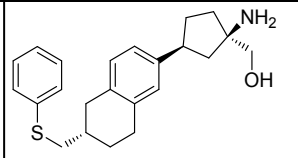
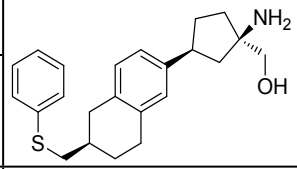
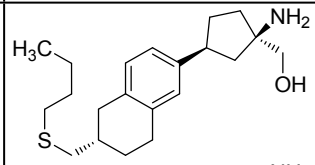
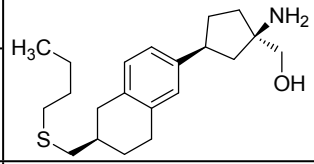
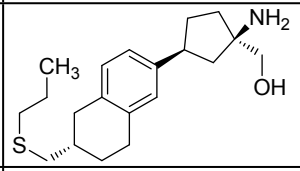
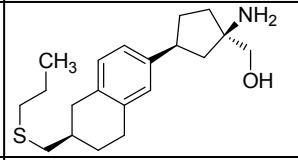
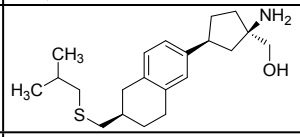
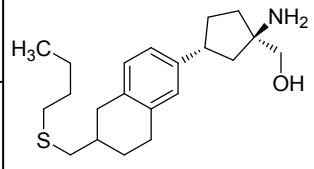
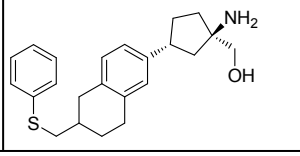
Los ejemplos en la Tabla 7 se prepararon de acuerdo con los procedimientos generales de los Ejemplos 30 y 31.

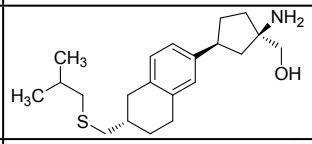
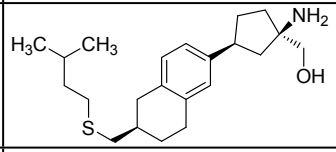
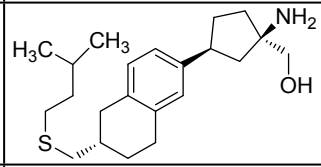
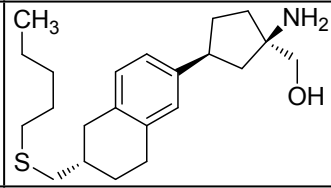
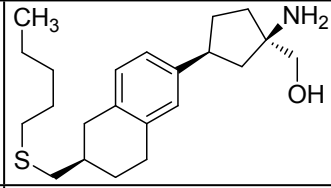
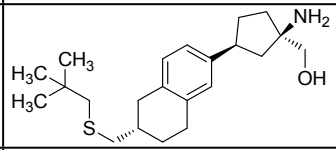
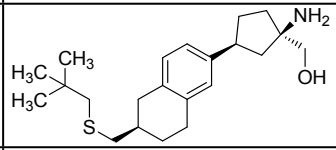
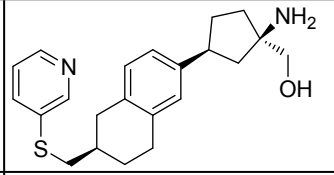
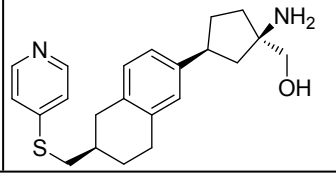
Tabla 7

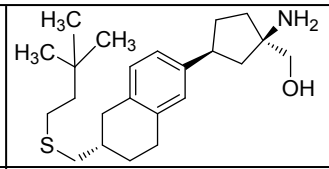
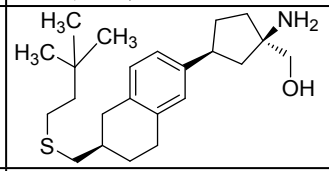
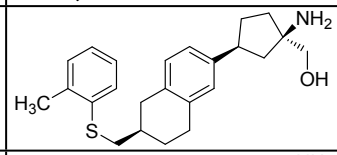
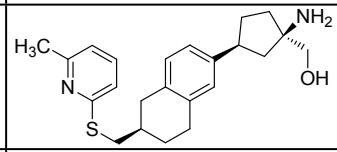
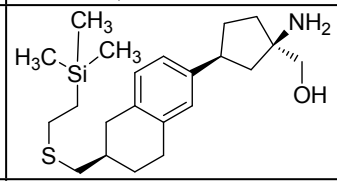
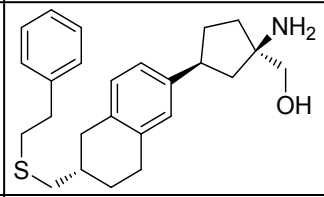
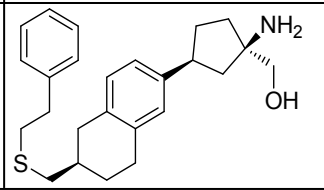
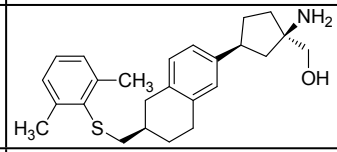
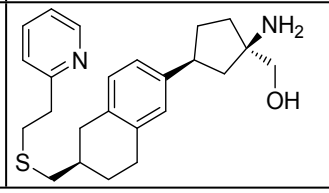
Ej. N.º	Estructura	MW	Tiempo de retención de HPLC (min)	Condición de HPLC	MS (M^{+1})	Comentario
130		361.5	7.41	L	362	Isómero 1
131		361.5	7.46	L	362	Isómero 2
132		359.2	6.18	L	360	Isómero 1
133		359.2	6.20	L	360	Isómero 2
134		347.5	7.14	L	348	Isómero 1
135		347.5	6.80	L	348	Isómero 2
136		357.5	8.07	L	358	Isómero 1
137		357.5	8.97	L	358	Isómero 2

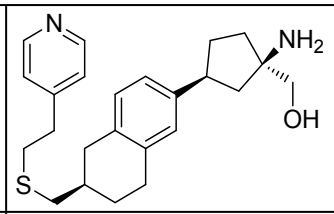
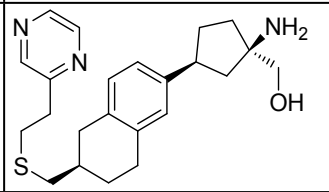
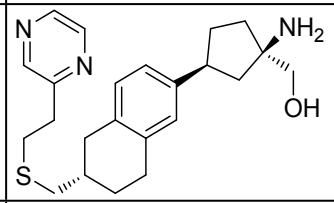
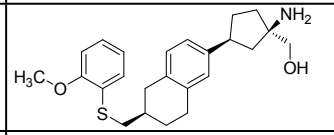
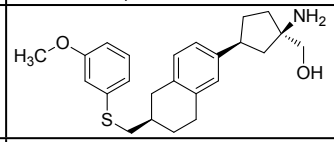
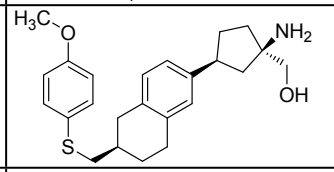
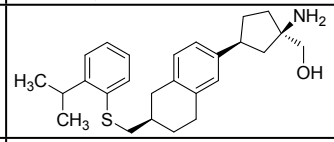
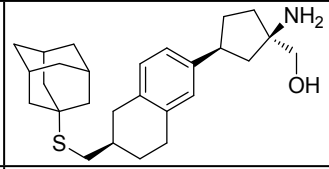
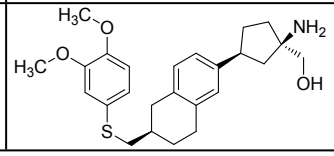
Los ejemplos en la Tabla 8 se prepararon de acuerdo con los procedimientos generales de los Ejemplos 50 y 51.

Tabla 8

Ej. N.º	Estructura	MW	Tiempo de retención de HPLC (min)	Condición de HPLC	MS (M^{+1})	Comentario
138		367.5	1.72	A	368	Isómero 1
139		367.5	1.73	A	368	Isómero 2
140		347.6	1.53	A	348	Isómero 1
141		347.6	1.53	A	348	Isómero 2
142		333.5	3.15	C	334	
143		333.5	3.12	C	334	
144		347.6	3.30	C	348	
145		347.6	8.91	L	348.1	Isómero 1
146		347.6	8.90	L	348.1	Isómero 2
147		367.6	8.56	L	368.1	Isómero 1

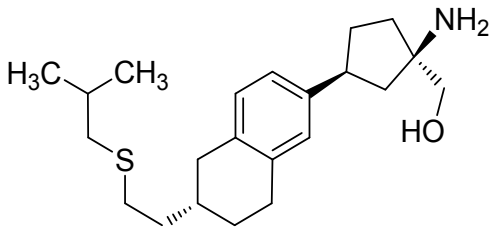
148		367.6	8.55	L	368.1	Isómero 2
149		347.6	3.26	C	348	
150		361.6	2.05	A	362	
151		361.6	3.43	C	362	
152		361.6	3.43	C	362	
153		361.6	3.49	C	362	
154		361.6	3.47	C	362	
155		361.6	3.40	C	362	
156		368.5	2.42	C	369	
157		368.5	1.66	C	369	

158		375.6	3.59	C	376	
159		375.6	3.49	C	376	
160		381.6	3.40	C	382	
161		382.6	2.13	C	283	
162		391.7	2.03	A	392	
163		395.6	3.38	C	396	
164		395.6	3.36	C	396	
165		395.6	3.63	C	396	
166		396.6	0.99	A	397	

167		396.6	1.79	C	397	
168		397.6	1.36	A	398	
169		397.6	2.56	C	398	
170		397.6	3.05	C	398	
171		397.6	3.21	C	398	
172		397.6	3.21	C	398	
173		409.6	3.58	C	410	
174		425.7	2.16	A	426	
175		427.6	3.03	C	428	

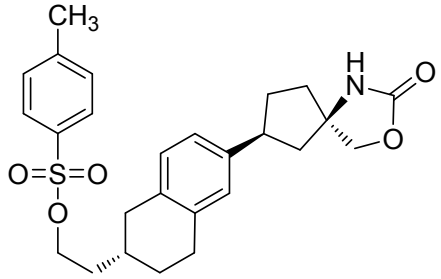
Ejemplo 176

((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(2-(isobutiltio)etil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) ciclopentil)metanol



(176)

Preparación 176A: 4-metilbencensulfonato de 2-((S)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)etilo



(176A)

Se disolvió (5R,7S)-7-((S)-6-(2-hidroxietil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (130 mg, 0.412 mmol) en piridina seca (1 ml), y se agregó en una porción cloruro de p-toluensulfonilo (236 mg, 1.236 mmol). La mezcla resultante se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en DCM y se cargó en una columna. La purificación mediante cromatografía flash (0->100% de acetato de etilo en DCM) produjo 4-metilbencensulfonato de 2-((S)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-

tetrahidronaftalen-2-il) etilo (169 mg, 0.360 mmol) como un sólido. Tiempo de retención de HPLC = 3.46 min (condición C); LC/MS M^{+1} = 470.

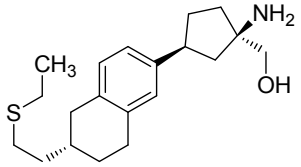
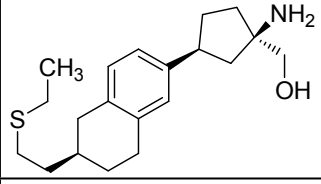
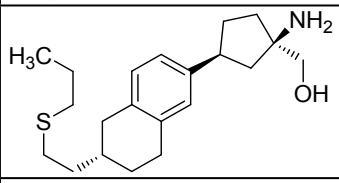
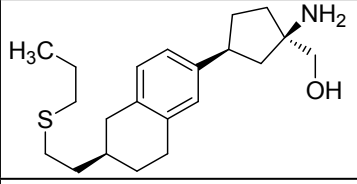
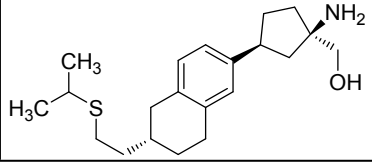
Ejemplo 176:

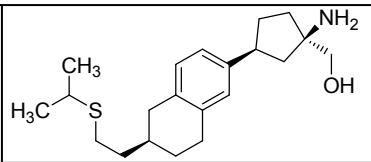
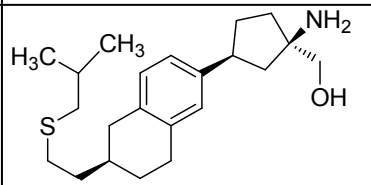
A una mezcla agitada de isobutilmercaptano (0.021 ml, 0.192 mmol), 4-metilbencensulfonato de 2-((S)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)etilo (30 mg, 0.064 mmol) y dioxano (0.5 ml), se agregó NaOH acuoso 2 N (0.096 ml, 0.192 mmol) a 0°C en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 15 min y a 60°C durante 6 h. Luego, se agregó NaOH acuoso 2 N (0.639 ml, 1.278 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 90°C en nitrógeno durante la noche. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (4 x 1 ml), y los extractos de acetato de etilo combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La purificación mediante HPLC de fase inversa (Phenomenex Luna 5μ 30 x 100 mm (Axia); gradiente durante 8 min de 30 a 100% de solvente B; solvente A: 10% de MeOH: 90% de H_2O: 0.1% de TFA, solvente B: 90% de MeOH, 10% de H_2O, 0.1% de TFA), la concentración, la basificación con NaOH acuoso 2 N y la extracción con acetato de etilo produjeron ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(2-(isobutiltio)etil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol (22 mg, 0.057 mmol) como un sólido blanco. Tiempo de retención de HPLC =

3,39 min (condición C); LC/MS M^{+1} = 362. RMN-^{1}H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.10-6.87 (m, 3H), 3.57-3.38 (m, 2H), 3.15-2.96 (m, 1H), 2.92-2.75 (m, 3H), 2.68-2.58 (m, 2H), 2.48-2.37 (m, 3H), 2.29 (dd, *J*=13.1, 7.5 Hz, 1H), 2.15-2.02 (m, 1H), 2.00-1.37 (m, 10H), 1.02 (d, *J*=6.6 Hz, 6H).

Los ejemplos en la Tabla 9 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 176.

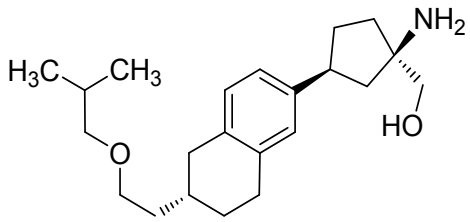
Tabla 9

Ej. N.º	Estructura	MW	Tiempo de retención de HPLC (min)	Condición de HPLC	MS (M^{+1})	Comentario
177		333.5	3.04	C	334	
178		333.5	3.12	C	334	
179		347.6	3.24	C	348	
180		347.6	3.25	C	348	
181		347.6	3.24	C	348	

182		347.6	3.29	C	348	
183		361.6	3.41	C	362	

Ejemplo 184

((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(2-isobutoxietil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) ciclopentil)metanol



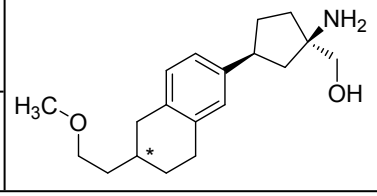
(184)

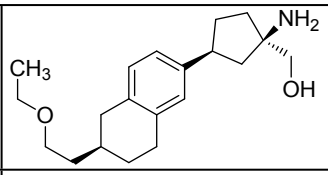
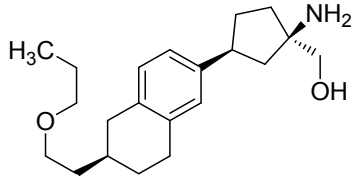
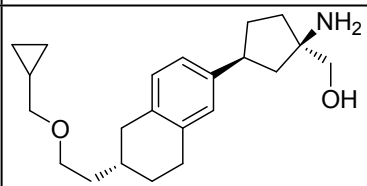
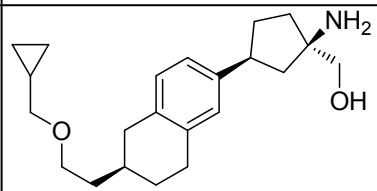
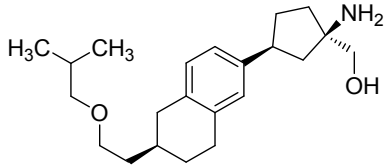
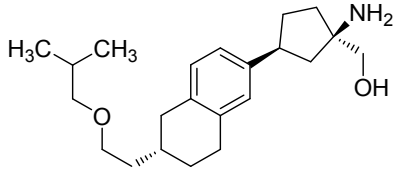
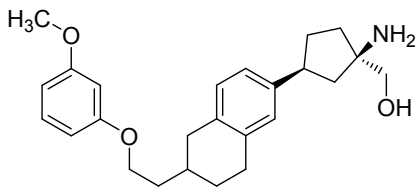
A una mezcla agitada de 2-metilpropan-1-ol (0.3 ml, 3.25 mmol) y 4-metilbencensulfonato de 2-((S)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)etilo (40 mg, 0.085 mmol), se agregó una solución de terc-butóxido de potasio en THF 1 N (0.852 ml, 0.852 mmol) a 0°C en nitrógeno. La mezcla resultante estuvo a 70°C durante 6 h antes de que se agregara NaOH acuoso 2 N (0.426 ml, 0.852 mmol). La mezcla se concentró para retirar el THF. Se agregó dioxano (0.5 ml), y la mezcla se agitó a 90°C en nitrógeno durante la noche. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (4 x 1 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La purificación mediante

HPLC de fase inversa (Phenomenex Luna 5u 30 x 100 mm (Axia); gradiente durante 8 min de 30 a 100% de solvente B; solvente A: 10% de MeOH: 90% de H_2O: 0.1% de TFA, solvente B: 90% de MeOH, 10% de H_2O, 0.1% de TFA), la concentración, la basificación con NaOH 2 N y la extracción con acetato de etilo produjeron ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(2-isobutoxietil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol (27 mg, 0.076 mmol) como un sólido. Tiempo de retención de HPLC = 3,41 min (condición C); LC/MS M^{+1} = 346. RMN-^{1}H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.00-6.94 (m, 3H), 3.52 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), 3.45 (br, 2H), 3.18 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.08-2.96 (m, 1H), 2.88-2.75 (m, 3H), 2.41 (dd, *J*=16.4, 10.5 Hz, 1H), 2.26 (dd, *J*=13.2, 7.9 Hz, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.99-1.34 (m, 10H), 0.90 (d, *J*=6.6 Hz, 6H).

Los ejemplos en la Tabla 10 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 184.

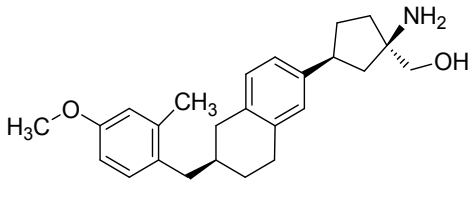
Tabla 10

Ej. N.º	Estructura	MW	Tiempo de retención de HPLC (min)	Condición de HPLC	MS (M^{+1})	Comentario
185		303.4	5.58	L	304	
186		303.4	5.57	L	304	

187		317.5	6.28	L	318	
188		331.5	7.11	L	332	
189		343.5	2.94	C	344	
190		343.5	2.83	C	344	
191		345.5	3.22	C	346	
192		345.5	3.41	C	346	
193		395.5	7.50	L	396	Isómero 1
194		395.5	7.50	L	396	Isómero 2

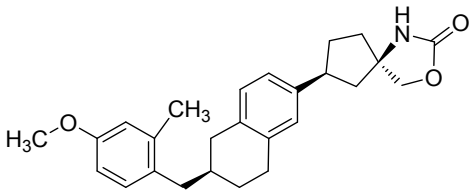
Ejemplo 195

((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(4-metoxi-2-metilbencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol



(195)

Preparación 195A: (5R,7S)-7-((S)-6-(4-metoxi-2-metilbencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona



(195A)

A una solución de 4-metilbencensulfonato de ((R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metilo (35 mg, 0.077 mmol) y bromuro de cobre(I) (33.1 mg, 0.230 mmol) en THF (3 ml), se agregó bromuro de (4-metoxi-2-metilfenil)magnesio (4610 µl, 2.305 mmol) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C y se calentó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl saturado y agua, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se recolectó, se secó en Na_2SO_4, se concentró en el rotavapor para obtener (5R,7S)-7-((S)-6-(4-metoxi-2-metilbencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (20 mg) como un sólido blanco. LC/MS M^{+1} = 406.

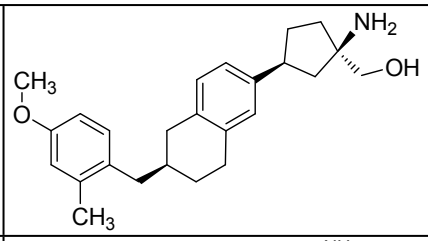
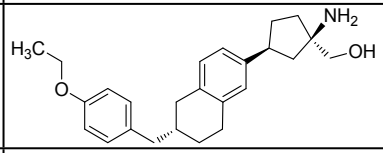
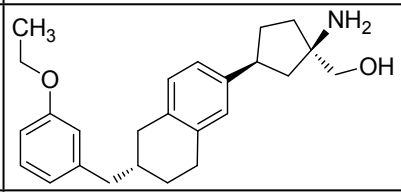
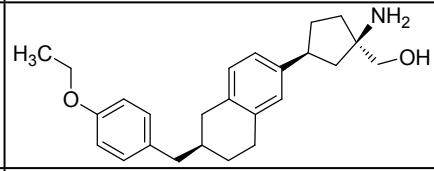
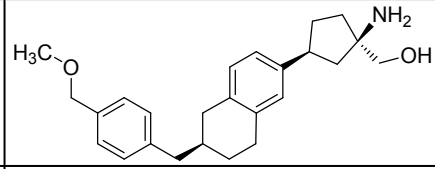
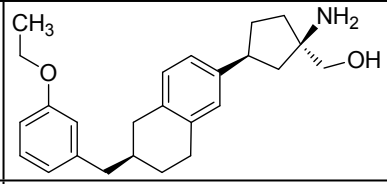
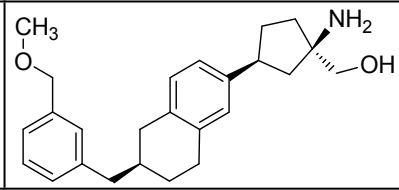
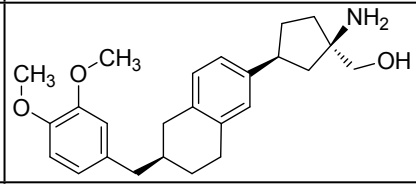
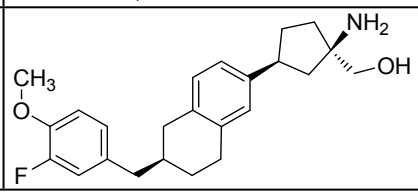
Ejemplo 195:

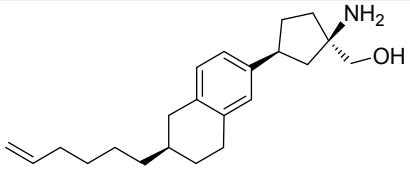
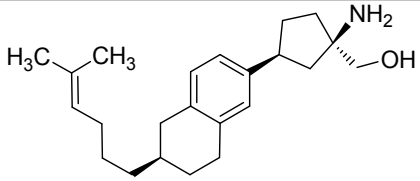
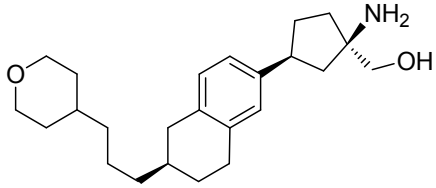
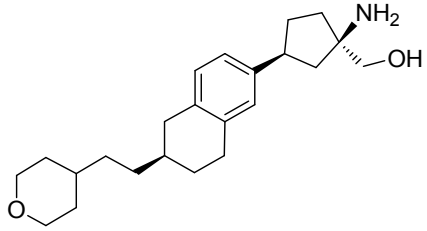
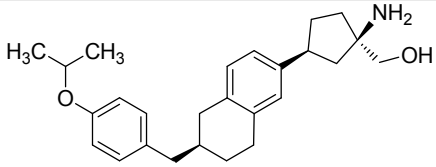
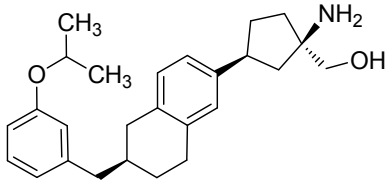
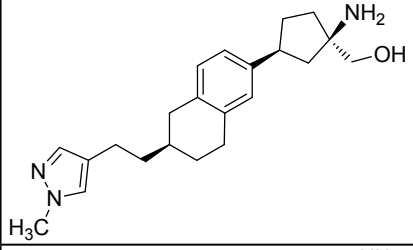
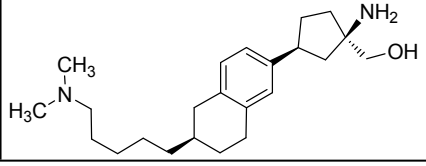
A una solución de (5R,7S)-7-((S)-6-(4-metoxi-2-metilbencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (20 mg, 0.049 mmol) en dioxano (3 ml) y agua (1 ml), se agregó LiOH (11.81 mg, 0.493 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 16 h para obtener el producto crudo que se purificó en una HPLC preparativa. Condiciones de HPLC: Columna Phenomenex Luna 5 micrómetros C18 (21.2 x 100 mm); MeOH (0.1% de TFA)/agua (0.1% de TFA); 0%-100% de gradiente durante 15 minutos; 20 ml/min. Se recolectaron fracciones aisladas con la masa correcta y se liofilizaron durante la noche. Se recuperaron 10 mg de ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(4-metoxi-2-metilbencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol, TFA. RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.20-6.35 (m, 6H), 3.6 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 3.2-2.6 (m, 5H), 2.4 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 2.2 (m, 1H), 2.2-1.5 (m, 7H). LC/MS M^{+1} = 380.

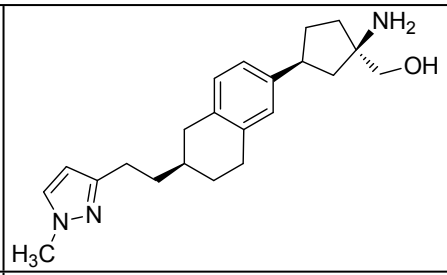
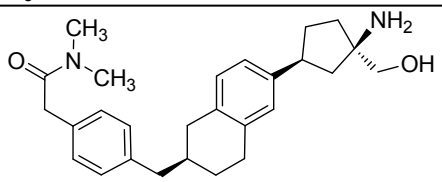
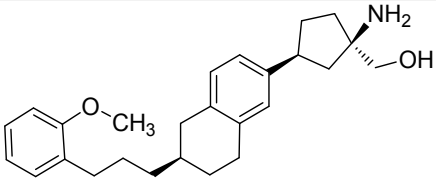
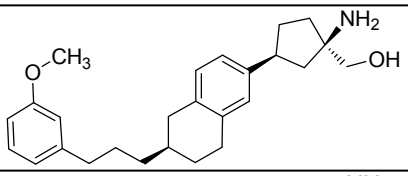
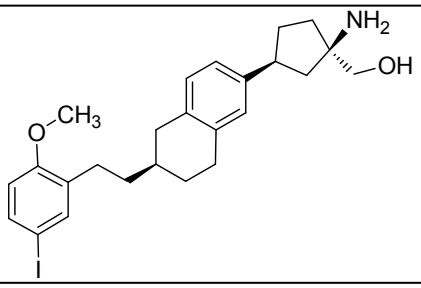
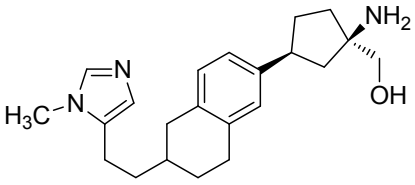
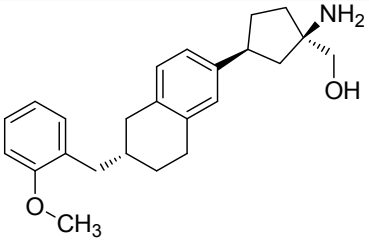
Los ejemplos en la Tabla 11 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 195.

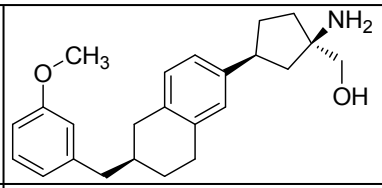
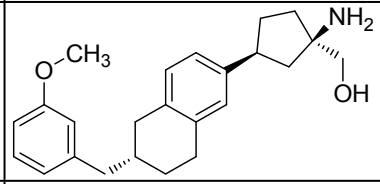
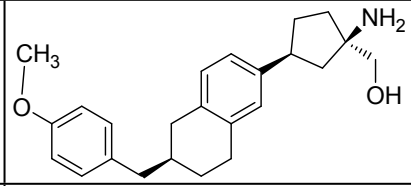
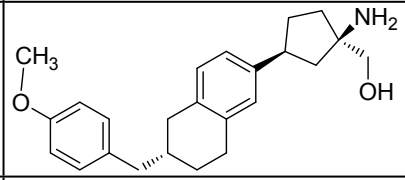
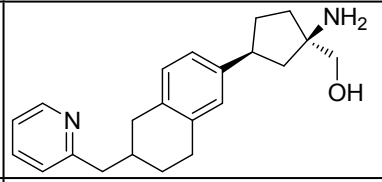
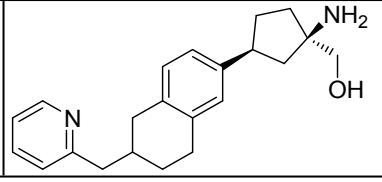
Tabla 11

Ej. N.°	Estructura	MW	Tiempo de retención de HPLC (min)	Método de HPLC	MS (M^{+1})	Comentario

195		379.5	7.52	L	380	
196		379.5	7.74	L	380	Se usó la Preparación (6*S*)-50D
197		379.5	8.80	L	380	Se usó la Preparación (6*S*)-50D
198		379.5	8.81	L	380	
199		379.5	7.13	L	380	
200		379.5	8.81	L	380	
201		379.5	7.12	L	380	
202		395.5	6.64	L	380	
203		383.5	7.28	L	384	

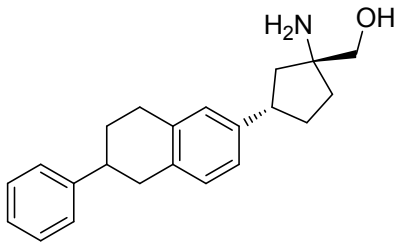
204		327.5	8.33	L	328	
205		341.5	8.80	L	342	
206		371.6	7.30	L	372	
207		357.5	6.73	L	358	
208		393.6	8.07	L	394	
209		393.6	8.01	L	394	
210		353.5	5.56	L	354	
211		358.6	4.28	L	359	

212		353.5	5.27	L	354	
213		420.6	6.12	L	421	
214		393.6	8.39	L	394	
215		393.6	8.19	L	394	
216		505.4	8.87	L	506	
217		353.5	3.77	L	354	
218		353.5	3.77	L	354	
219		365.5	7.45	L	366	

220		365.5	7.26	L	366	
221		365.5	7.25	L	366	
222		365.5	7.31	L	366	
223		365.5	7.24	L	366	
224		336.5	3.19	L	337	Isómero 1
225		336.5	3.20	L	337	Isómero 2

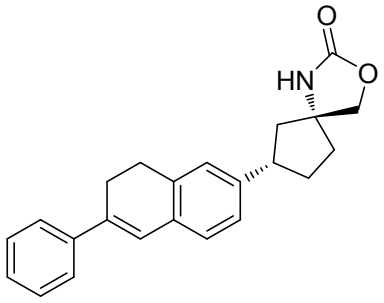
Ejemplos 226 y 227

((1R,3S)-1-amino-3-(2-hexil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)ciclopentil)metanol



(226 y 227)

Preparación 226A: (5R,7S)-7-(6-fenil-7,8-dihidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona



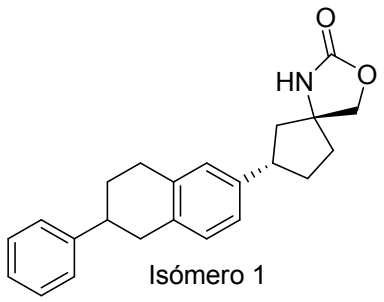
(226A)

A una mezcla de trifluorometansulfonato de 6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-3,4-dihidronaftalen-2-ilo (75 mg, 0.180 mmol), trifenilfosfina (10 mg, 0.038 mmol) y sal de acetilacetona cobalto(III) (4 mg, 0.011 mmol) en THF (5 ml), se agregó bromuro de fenilmagnesio (0.539 ml, 0.539 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y, durante este tiempo, se calentó a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua, y la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaCl saturado. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó en un cartucho de gel de sílice (24 g) usando un gradiente de EtOAc/Hex (0-100% de EtOAc en 13 CV) para obtener 55 mg de (5R,7S)-7-(6-fenil-7,8-dihidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona.

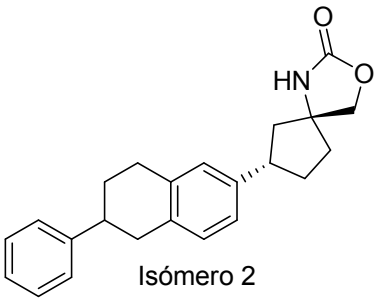
Tiempo de retención de HPLC = 1.06 min (condición G); LC/MS M^{+1} = 346.

Preparación 226B: (5R,7S)-7-(6-fenil-5,6,7,8-

tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona



Isómero 1



Isómero 2

A una mezcla de (5R,7S)-7-(6-fenil-7,8-dihidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (55 mg, 0.159 mmol) en MeOH (10 ml), se agregó catalizador de Pearlman (22,36 mg, 0.159 mmol). La mezcla se hidrogenó en un globo de H_2 durante 1 hora. La mezcla se filtró para retirar el catalizador y se concentró para obtener 38 mg de (5R,7S)-7-(6-fenil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona. Los isómeros individuales se separaron usando una columna CHIRALPAK® AD-H en condiciones de SFC (50% de MeOH en CO_2). Isómero 1 (226B, 12 mg), tiempo de retención en HPLC quiral, 10.3 min; MS (m+1) = 348. Isómero 2 (227B, 12 mg), tiempo de retención en HPLC quiral, 13.3 min; MS (m+1) = 348. No se determinó la estereoquímica absoluta de los isómeros.

Ejemplos 226 y 227:

A una mezcla de (5R,7S)-7-(6-fenil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (12 mg, 0.035 mmol, 226B, isómero 1) en dioxano (2 ml), se agregó NaOH 2 N. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante la noche, se enfrió y luego se acidificó con TFA. Los solventes se retiraron, se agregó MeOH (1.8 ml), y la mezcla se filtró para retirar los sólidos y se purificó mediante HPLC. Condiciones de HPLC: Columna Phenomenex Luna 5 micrómetros C18 (30 x 100 mm); MeCN (0.1% de TFA)/agua (0.1% de TFA); 20%-100% de gradiente durante 15 minutos; 30 ml/min. Se recuperaron 8 mg de ((1R,3S)-1-amino-3-(6-fenil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol (Isómero 1, Ejemplo 226). Tiempo de retención de HPLC = 8.22 min (condición H); LC/MS M^{+1} = 322; RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.40-7.25 (m, 4H), 7.25-7.15 (m, 1H), 7.11-6.97 (m, 3H), 3.81-3.55 (m, 2H), 3.24-3.06 (m, 1H), 3.03-2.79 (m, 5H), 2.45 (ddd, J=13.4, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 2.23-2.06 (m, 2H), 2.04-1.86 (m, 4H), 1.75 (t, J=12.7 Hz, 1H); MS (m+1) = 322.

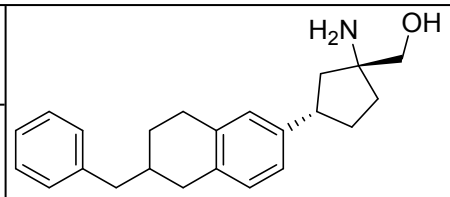
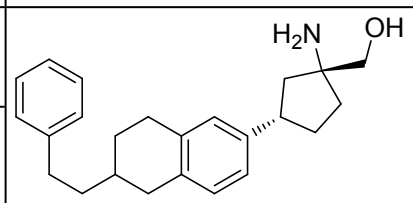
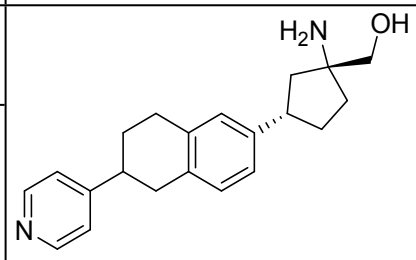
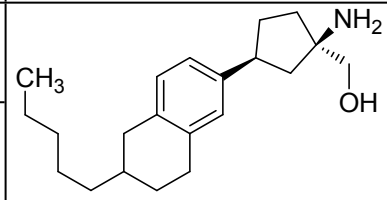
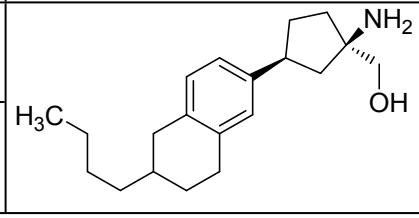
A una mezcla de (5R,7S)-7-(6-fenil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (12 mg, 0.035 mmol, 227B, isómero 2) en dioxano (2 ml), se agregó NaOH 2 N. La mezcla de reacción se

calentó a 100°C durante la noche, se enfrió y luego se acidificó con TFA. Los solventes se retiraron, se agregó MeOH (1.8 ml), y la mezcla se filtró para retirar los sólidos y se purificó mediante HPLC. Condiciones de HPLC: Columna Phenomenex Luna 5 micrómetros C18 (30 x 100 mm); MeCN (0.1% de TFA)/agua (0.1% de TFA); 20%-100% de gradiente durante 15 minutos; 30 ml/min. Se recuperaron 4.5 mg de ((1R,3S)-1-amino-3-(6-fenil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol (Ejemplo 227, Isómero 2). Tiempo de retención de HPLC = 8.24 min (condición H); LC/MS M^{+1} = 322; RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.36-7.27 (m, 4H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.05 (s, 3H), 3.73-3.58 (m, 2H), 3.21-3.08 (m, 1H), 3.05-2.82 (m, 5H), 2.44 (ddd, J=13.4, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 2.21-2.07 (m, 2H), 2.04-1.88 (m, 4H), 1.75 (t, J=12.7 Hz, 1H); MS (m+1) = 322.

Los ejemplos en la Tabla 12 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general de los Ejemplos 226 y 227.

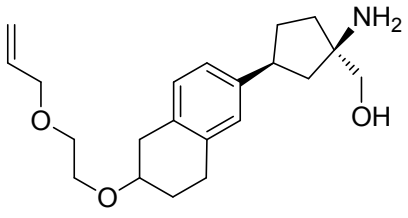
Tabla 12

Ej. N.°	Estructura	MW	Tiempo de retención de HPLC (min)	Condición de HPLC	MS (M^{+1})	Comentario

228		335.5	8.87	H	336	Isómero 1
229		335.5	8.92	H	336	Isómero 2
230		349.5	9.15	H	350	Isómero 1
231		349.5	9.16	H	350	Isómero 2
232		322.5	3.78	H	323	Isómero 1
233		322.5	0.5	G	323	Isómero 2
234		315.5	9.57	L	316	Isómero 1
235		315.5	9.67	L	316	Isómero 2
236		301.5	9.05	L	302	Isómero 1
237		301.5	9.02	L	302	Isómero 2

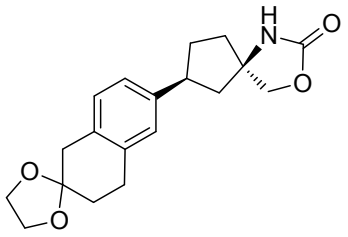
Ejemplos 238 y 239

((1R,3S)-3-(6-(2-(aliloxi)etoxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1-aminociclopentil)metanol



(238 y 239)

Preparación 238A: (5R,7S)-7-(3',4'-dihidro-1'H-spiro[[1,3]dioxolan-2,2'-naftalen]-6'-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona

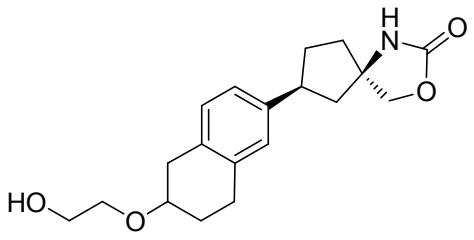


(238A)

A la mezcla de (5R,7S)-7-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (200 mg, 0.701 mmol) y etan-1,2-diol (870 mg, 14.02 mmol) en MeCN (5 ml), se agregó ácido *p*-toluensulfónico (26.7 mg, 0.140 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml), la capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado (3 x 20 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para obtener 205 mg de (5R,7S)-7-(3',4'-dihidro-1'H-spiro[[1,3]dioxolan-2,2'-naftalen]-6'-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona cruda. Tiempo

de retención de HPLC = 2.58 min (condición B); LC-MS M^{+1} = 330.

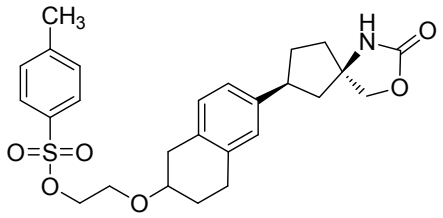
Preparación 238B: (5R,7S)-7-(6-(2-hidroxietoxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona



(238B)

A la mezcla de (5R,7S)-7-(3',4'-dihidro-1'H-spiro[[1,3]dioxolan-2,2'-naftalen]-6'-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (50 mg, 0.152 mmol) y $BF_3.OEt_2$ (192 µl, 1.52 mmol) en THF (5 ml), se agregó $NaCNBH_4$ (76 mg, 1.21 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con agua (1 ml) a 0°C. La mezcla se diluyó con EtOAc (40 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturado (2 x 20 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para obtener 50 mg de (5R,7S)-7-(6-(2-hidroxietoxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona. Tiempo de retención de HPLC = 2.42 min (condición B); LC-MS M^{+1} = 332.

Preparación 238C: 4-metilbencensulfonato de 2-((6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)oxi)etilo

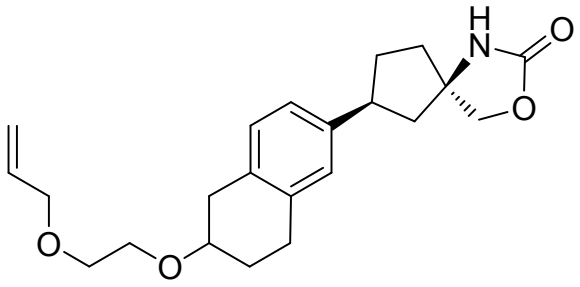


(238C)

A la mezcla de (5R,7S)-7-(6-(2-hidroxietoxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (300 mg, 0.905 mmol) en piridina seca (5 ml), se agregó en una porción cloruro de 4-metilbencen-1-sulfonilo (518 mg, 2.72 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla se diluyó con EtOAc (80 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturado (3 x 30 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con un cartucho de gel de sílice (40 g) usando un gradiente de EtOAc/Hex (0-65% de EtOAc durante 40 minutos) para obtener 360 mg de 4-metilbencensulfonato de 2-((6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)oxi)etilo. Tiempo de retención de HPLC = 3,33 min (condición B); LC-MS M^{+1} = 486. RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.77 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.40 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.04-6.94 (m, 3H), 4.42-4.26 (m, 2H), 4.17 (t, J=4.5 Hz, 2H), 3.73 (dt, J=9.5, 4.5 Hz, 3H), 3.08-2.81 (m, 3H), 2.74-2.60 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.09 (s, 2H),

1.95 (s, 3H), 1.82-1.75 (m, 2H).

Preparaciones 238D y 239D: (5R,7S)-7-(6-(2-(aliloxi)etoxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona



(238D y 239D)

A la mezcla de 4-metilbencensulfonato de 2-((6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)oxi)etilo (80 mg, 0.165 mmol) y prop-2-en-1-ol (28.7 mg, 0.494 mmol) en 2 ml de THF, se agregó KOtBu (92 mg, 0.824 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego a 65°C durante 1.5 h. La mezcla se inactivó con agua (1 ml) a 0°C, se diluyó con EtOAc (40 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturado (2 x 20 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para obtener 60 mg de (5R,7S)-7-(6-(2-(aliloxi)etoxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona. Los isómeros individuales se separaron usando Chiral OD-H 25 X 3 cm ID, 5um en condiciones de SFC (20% de MeOH en CO_2). Preparación 238D: Isómero 1 (10 mg), Tiempo de retención de HPLC = 3,20min (condición B); MS (m+1) = 372; RMN-^{1}H (400MHz,

METANOL-d_4) δ 7.05-6.94 (m, 3H), 6.00-5.82 (m, 1H), 5.33-5.08 (m, 2H), 4.43-4.26 (m, 2H), 4.03 (dt, J=5.6, 1.4 Hz, 2H), 3.89-3.58 (m, 5H), 3.12-2.85 (m, 3H), 2.83-2.69 (m, 2H), 2.29 (dd, J=13.0, 7.0 Hz, 1H), 2.18-2.02 (m, 3H), 2.01-1.74 (m, 4H).

Preparación 239D: Isómero 2 (8 mg), Tiempo de retención de HPLC = 3.19 min (condición B); MS (m+1) = 372. RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.11-6.94 (m, 3H), 6.01-5.84 (m, 1H), 5.35-5.11 (m, 2H), 4.47-4.25 (m, 2H), 4.03 (dt, J=5.6, 1.4 Hz, 2H), 3.88-3.56 (m, 5H), 3.13-2.87 (m, 3H), 2.83-2.67 (m, 2H), 2.29 (dd, J=13.0, 7.0 Hz, 1H), 2.17-1.71 (m, 7H). No se determinó la estereoquímica absoluta de los isómeros.

Ejemplos 238 y 239:

La mezcla de (5R,7S)-7-(6-(2-(aliloxi)etoxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (Preparación 238D, 10 mg, 0.027 mmol) y LiOH-H_2O (13.6 mg, 15 eq) en dioxano (1.5 ml) y agua (0.5 ml) se calentó a 100°C durante 16 h. Luego de enfriarse, la mezcla se diluyó con DCM (50 ml) y agua (20 ml), la capa orgánica se separó, y a la capa acuosa se agregó $NaHCO_3$ saturado (10 ml) y se extrajo con DCM (30 ml). La mezcla de DCM combinada se secó en Na_2SO_4, se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa: columna Phenomenex Luna C18 5u 21.2 x 100 mm. Solvente A: 10% de MeOH - 90% de H_2O - 0.1% de TFA; Solvente B: 90% de MeOH-

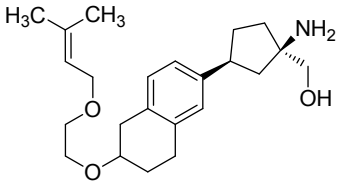
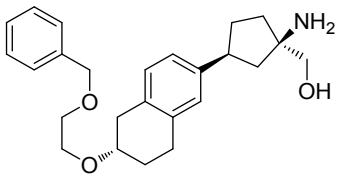
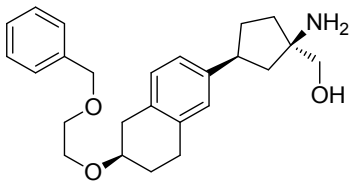
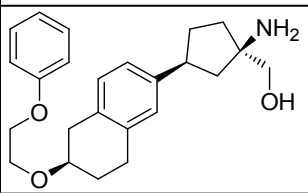
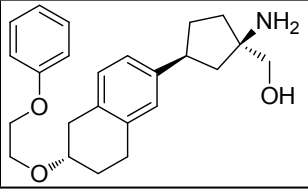
10% de H_2O-0.1% de TFA. Tiempo de gradiente = 15 min. Inicio B =0%, Final B 100%. Tiempo de detención 25 min. El pico deseado se recolectó, se basificó a un pH de aproximadamente 8 con $NaHCO_3$ saturado, el solvente se retiró a presión reducida, y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 ml), que se secó en Na_2SO_4, se concentró a presión reducida, se volvió a disolver en MeCN (2 ml) y agua (1 ml) y se liofilizó durante la noche para obtener el Ejemplo 238 (6 mg de isómero 1) ((1R,3S)-3-(6-(2-(aliloxi)etoxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1-aminociclopentil) metanol. Tiempo de retención de HPLC = 8.0 min (condición L); LC-MS M^{+1} = 346; RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.08-6.94 (m, 3H), 5.92 (ddt, J=17.2, 10.7, 5.4 Hz, 1H), 5.34-5.12 (m, 2H), 4.03 (dt, J=5.6, 1.5 Hz, 2H), 3.89-3.58 (m, 7H), 3.21-2.86 (m, 3H), 2.82-2.71 (m, 2H), 2.48-2.36 (m, 1H), 2.19-2.02 (m, 2H), 2.01-1.81 (m, 4H), 1.72 (t, J=12.7 Hz, 1H).

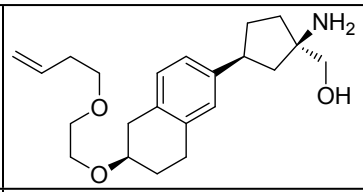
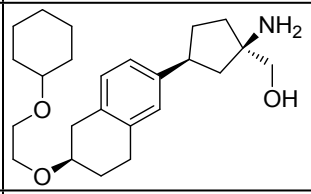
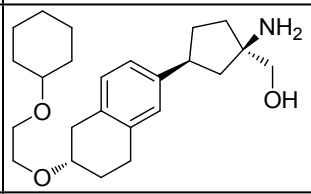
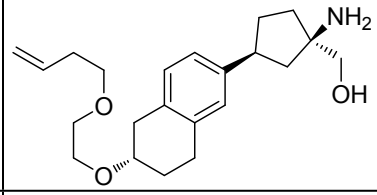
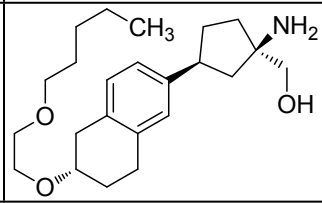
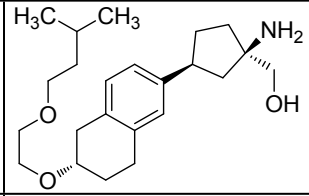
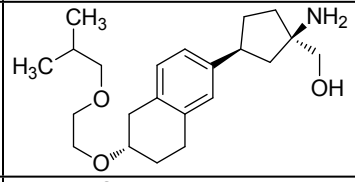
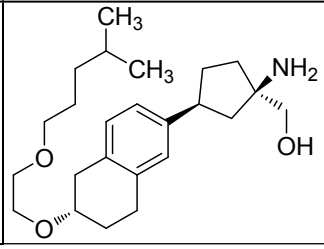
El Ejemplo 239 (5 mg de isómero 2) ((1R,3S)-3-(6-(2-(aliloxi)etoxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1-aminociclopentil)metanol se preparó de manera similar de 8 mg de la Preparación 239D de (5R,7S)-7-(6-(2-(aliloxi)etoxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona. Tiempo de retención de HPLC = 7.99 min (condición L); LC-MS M^{+1} = 346; RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.08-6.95 (m, 3H), 6.02-5.82 (m, 1H), 5.33-5.12 (m, 2H), 4.03 (dt, J=5.5,

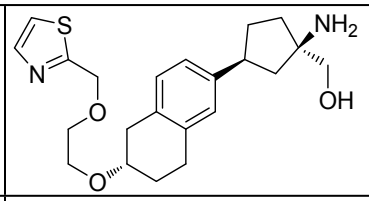
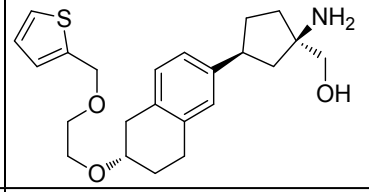
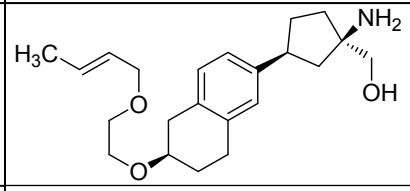
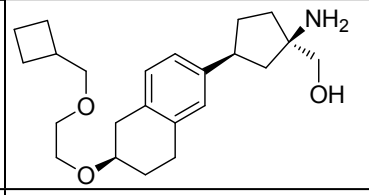
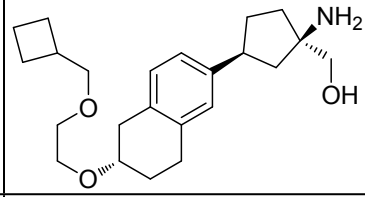
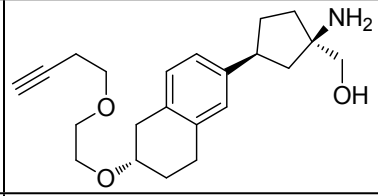
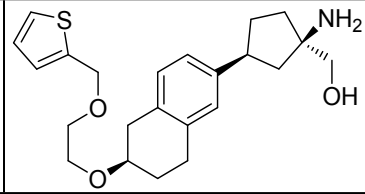
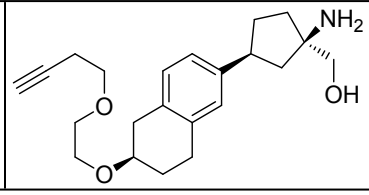
1.4 Hz, 2H), 3.88-3.54 (m, 7H), 3.14-2.87 (m, 3H), 2.82-2.66 (m, 2H), 2.33 (dd, J=13.2, 6.4 Hz, 1H), 2.15-2.02 (m, 2H), 1.98-1.80 (m, 4H), 1.65 (t, J=12.5 Hz, 1H).

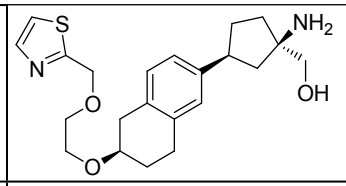
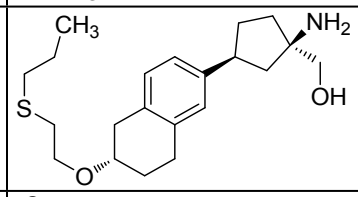
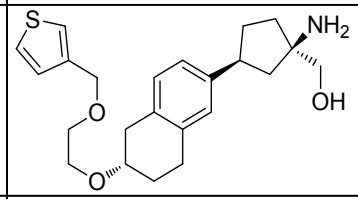
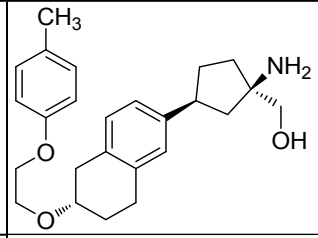
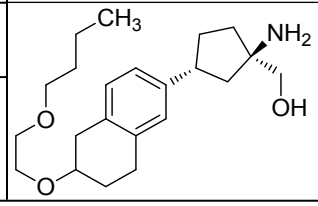
Los ejemplos en la Tabla 13 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general de los Ejemplos 238 y 239.

Tabla 13

Ej. N.º	Estructura	MW	Tiempo de retención de HPLC (min)	Método de HPLC	MS (M^{+1})	Comentario
240		373.5	8.71	L	374	Isómero 1
241		373.5	8.73	L	374	Isómero 2
242		395.5	8.94	L	396	Isómero 1
243		395.5	8.95	L	396	Isómero 2
244		395.5	8.94	L	396	Isómero 1
245		395.5	8.95	L	396	Isómero 2

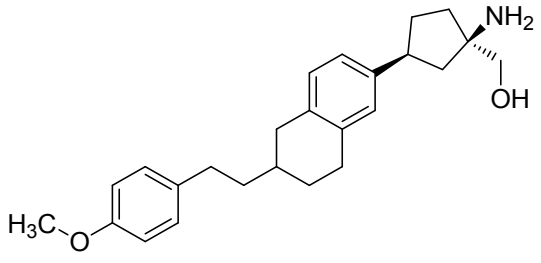
246		359.5	7.06	L	360	OH-Is#2
247		387.6	8.03	L	388	
248		387.6	6.87	L	388	
249		359.5	6.05	L	360	
250		375.6	7.00	L	376	
251		375.6	6.97	L	376	
252		361.5	6.51	L	362	
253		389.6	7.50	L	390	

254		402.6	5.08	L	403	
255		401.6	6.33	L	402	
256		359.5	5.88	L	360	
257		373.5	7.81	L	374	
258		373.5	6.58	L	374	
259		357.4	5.75	L	358	
260		401.5	6.37	L	402	
261		357.4	5.76	L	358	

262		402.5	5.09	L	403	
263		363.5	6.78	L	364	
264		401.5	6.29	L	402	
265		395.5	7.10	L	396	
266		361.5	8.73	L	362	Isómero 1
267		361.5	8.74	L	362	Isómero 2

Ejemplos 268 y 269

((1R,3S)-1-amino-3-(6-(4-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) ciclopentil)metanol



(268 y 269)

A una mezcla de trifluorometansulfonato de 6-((5R,7S)-2-

oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-3,4-dihidronaftalen-2-ilo (100 mg, 0.240 mmol), yoduro de cobre(I) (4.56 mg, 0.024 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (16.82 mg, 0.024 mmol) en TEA (3 ml), se agregó 1-etinil-4-metoxibenceno (63.3 mg, 0.479 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 1 M. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó en un cartucho de gel de sílice (24 g) usando un gradiente de EtOAc/Hex (0-100% de EtOAc en 13 CV) para obtener (5R,7S)-7-(6-((4-metoxifenil)etinil)-7,8-dihidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (68 mg, 0.170 mmol). LC/MS M^{+1} = 402.

A una mezcla de (5R,7S)-7-(6-((4-metoxifenil)etinil)-7,8-dihidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (62 mg, 0.155 mmol) en MeOH (5 ml), se agregó catalizador de Pearlman (10.90 mg, 0.078 mmol). El matraz se cargó con hidrógeno y se hidrogenó en un globo durante 2 horas. El catalizador se filtró, y la mezcla se concentró al vacío para obtener 45 mg de (5R,7S)-7-(6-(4-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona. Dos diastereómeros se separaron en condiciones de SFC en una columna Chiral AS-H 25 X 3 cm ID, de 5μm, que se eluyó con 60/40 de CO_2/MeOH a 85.0 ml/min. Cada isómero se usó en la

siguiente etapa. LC/MS M^{+1} = 406.

Ejemplo 268: A una mezcla de (5R,7S)-7-(6-(4-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (18 mg, 0.044 mmol) en DMSO (1 ml) y MeOH (1 ml), se agregó NaOH 1 N (0.5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla se acidificó con TFA, y luego se retiró la mayor parte del solvente. La mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC. Condiciones de HPLC: Columna Phenomenex Luna 5 micrómetros C18 (30 x 100 mm); MeCN (0.1% de TFA)/agua (0.1% de TFA); 20%-100% de gradiente durante 15 minutos; 30 ml/min. Las fracciones con la masa correcta se aislaron y se liofilizaron durante la noche para obtener ((1R,3S)-1-amino-3-(6-(4-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol, TFA (14 mg, 0.026 mmol). RMN-^{1}H en CD_3OD (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.13 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.04-6.96 (m, 3H), 6.84 (d, J=8.8 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.71-3.55 (m, 2H), 3.19-3.01 (m, 1H), 2.95-2.73 (m, 3H), 2.73-2.63 (m, 2H), 2.42 (dd, J=14.2, 7.8 Hz, 2H), 2.21-2.06 (m, 1H), 2.05-1.85 (m, 4H), 1.80-1.59 (m, 4H), 1.43 (dtd, J=12.8, 10.5, 6.1 Hz, 1H). MS (m+1) = 380. RT pico de HPLC = 10.16 min (Condición L). Pureza = 92%.

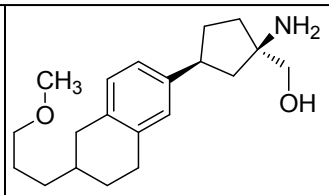
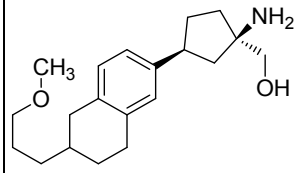
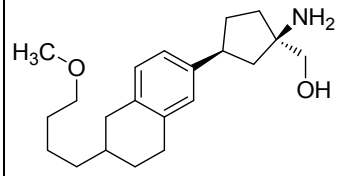
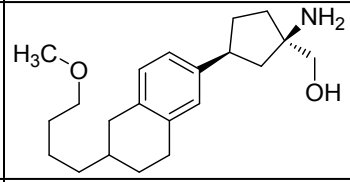
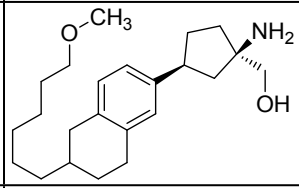
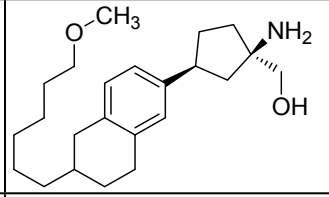
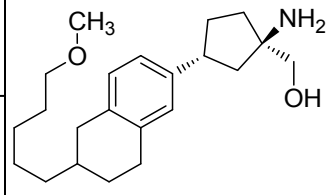
Ejemplo 269: A una mezcla de (5R,7S)-7-(6-(4-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-

azaspiro[4.4]nonan-2-ona (17 mg, 0.044 mmol) en DMSO (1 ml) y MeOH (1 ml), se agregó NaOH 1 N (0.5 ml). La mezcla se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla se acidificó con TFA, y luego se retiró la mayor parte del solvente. La mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC. Condiciones de HPLC: Columna Phenomenex Luna 5 micrómetros C18 (30 x 100 mm); MeCN (0.1% de TFA)/agua (0.1% de TFA); 20%-100% de gradiente durante 15 minutos; 30 ml/min. Las fracciones con la masa correcta se aislaron y se liofilizaron durante la noche para obtener ((1R,3S)-1-amino-3-(6-(4-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol, TFA (14 mg, 0.026 mmol). RMN-^{1}H en CD_3OD (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.13 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.04-6.96 (m, 3H), 6.84 (d, J=8.8 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.70-3.55 (m, 2H), 3.19-3.03 (m, 1H), 2.97-2.74 (m, 3H), 2.73-2.62 (m, 2H), 2.42 (dd, J=14.1, 7.7 Hz, 2H), 2.21-2.06 (m, 1H), 2.05-1.87 (m, 4H), 1.81-1.58 (m, 4H), 1.43 (dtd, J=12.7, 10.6, 5.9 Hz, 1H). MS (m+1) = 380. RT pico de HPLC = 10,16 min (Condición L) Pureza = 99%.

Los ejemplos en la Tabla 14 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general de los Ejemplos 268 y 269.

Tabla 14

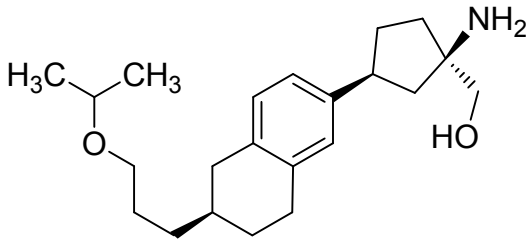
Ej. N.°	Estructura	MW	Tiempo de retención de HPLC (min)	Condición de HPLC	MS (M^{+1})	Comentario

270		317.5	7.18	L	318	Isómero 1
271		317.5	7.16	L	318	Isómero 2
272		331.5	7.64	L	332	Isómero 1
273		331.5	7.64	L	332	Isómero 2
274		359.6	7.58	L	360	Isómero 1
275		359.6	7.58	L	360	Isómero 2
276		345.5	8.18	L	346.4	Isómero 1
277		345.5	8.17	L	346.4	Isómero 2

Ejemplo 278

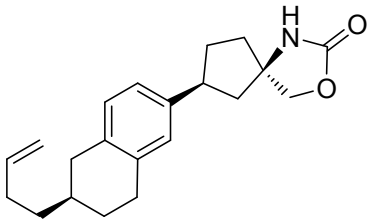
((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(3-isopropoxipropil)-5,6,7,8-

tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol



(278)

Preparación 278A: (5R,7S)-7-((R)-6-(but-3-en-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona

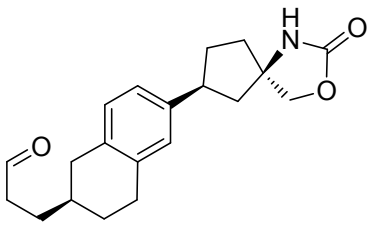


(278A)

Se agregó una solución en dietiléter (1 M) de bromuro de alilmagnesio (4.39 ml, 4.39 mmol) a una mezcla agitada de bromuro de cobre(I) (63.0 mg, 0.439 mmol), 4-metilbencensulfonato de ((R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metilo (100 mg, 0.220 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (2 ml) a -78°C en nitrógeno. La mezcla se agitó a -78°C durante 20 min antes de que la temperatura se elevara lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregó lentamente una solución acuosa saturada de NH_4Cl (3 ml) para inactivar la reacción. Se agregaron acetato de etilo (4 ml) y agua (1 ml). La capa

acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 3 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener (5R,7S)-7-((R)-6-(but-3-en-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (90 mg, 0.277 mmol). LC/MS M^{+1} = 326.

Preparación 278B: 3-((S)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propanal

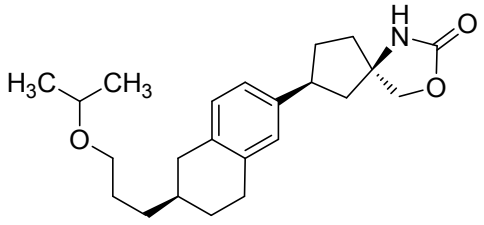


(278B)

A una solución transparente de (5R,7S)-7-((R)-6-(but-3-en-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (0.09 g, 0.277 mmol) en THF (1.5 ml), se agregaron secuencialmente 50% de NMO en agua (0.115 ml, 0.553 mmol) y 4% de tetróxido de osmio en agua (0.051 ml, 8.30 µmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó 50% de NMO en agua adicional (0.06 ml). La solución se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 día. Se agregó periodato de sodio (0.237 g, 1.106 mmol) en H_2O (1 ml), y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente en

nitrógeno durante 30 min. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 2 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía flash (columna de gel de sílice de 4 g, elución del gradiente de 15 a 100% de acetato de etilo en hexanos) produjo 3-((S)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propanal (63 mg, 0.192 mmol) como un sólido. Tiempo de retención de HPLC = 2.92 min (condición C); LC/MS M^{+1} = 328.

Preparación 278C: (5R,7S)-7-((S)-6-(3-isopropoxipropil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona



(278C)

A una solución agitada de 3-((S)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propanal (21 mg, 0.064 mmol), isopropoxitrimetilsilano (0.057 ml, 0.321 mmol) y trietilsilano (0.051 ml, 0.321 mmol) en nitrometano (1 ml), se agregó cloruro férrico (1.040 mg, 6.41 µmol) a 0°C en nitrógeno. La mezcla se agitó a 0°C durante 15 min, y a temperatura ambiente durante 30 min antes de que se concentrara. El residuo se mezcló con una solución

acuosa saturada de bicarbonato de sodio (1 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 1 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para obtener (5R,7S)-7-((S)-6-(3-isopropoxipropil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (23 mg, 0.062 mmol) como un sólido. LC/MS M^{+1} = 372.

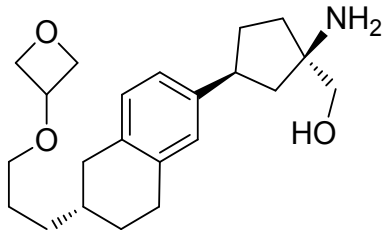
Ejemplo 278:

Una mezcla de (5R,7S)-7-((S)-6-(3-isopropoxipropil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (23 mg, 0.062 mmol), NaOH acuoso 2 N (0.619 ml, 1.238 mmol) y dioxano (0.5 ml) se agitó a 90°C en nitrógeno durante la noche. La mezcla se enfrió y se extrajo con acetato de etilo (4 x 1 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante HPLC de fase inversa (Phenomenex Luna 5μ 30 x 100 mm (Axia); gradiente durante 8 min de 30 a 100% de solvente B; solvente A: 10% de MeOH: 90% de H_2O: 0.1% de TFA, solvente B: 90% de MeOH, 10% de H_2O, 0.1% de TFA), la concentración, la basificación con NaOH acuoso 2 N y la extracción con acetato de etilo produjeron ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(3-isopropoxipropil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol (21 mg, 0.052

mmol) como un sólido blanco. Tiempo de retención de HPLC = 3.04 min (condición C); LC/MS M^{+1} = 346. RMN-^{1}H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.03-6.93 (m, 3H), 3.55 (dt, *J*=12.2, 6.1 Hz, 1H), 3.51-3.37 (m, 4H), 3.08-2.93 (m, 1H), 2.89-2.71 (m, 3H), 2.38 (dd, *J*=16.2, 10.7 Hz, 1H), 2.26 (dd, *J*=13.0, 7.7 Hz, 1H), 2.04 (br. s., 1H), 1.98-1.60 (m, 7H), 1.56-1.45 (m, 1H), 1.45-1.32 (m, 3H), 1.16 (d, *J*=6.2 Hz, 6H).

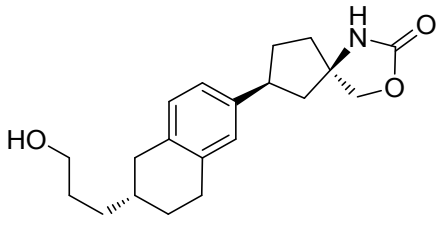
Ejemplo 279

((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-(3-(oxetan-3-iloxi)propil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol



(279)

Preparación 279A: (5R,7S)-7-((R)-6-(3-hidroxipropil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona

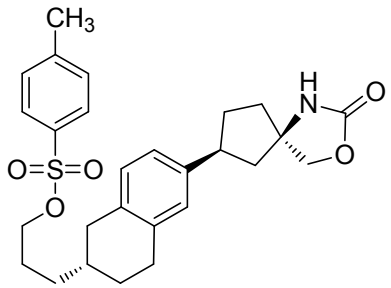


(279A)

A una solución agitada de 3-((R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-

1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propanal (162 mg, 0.495 mmol) (Ejemplo 278, etapa B) en 100% de etanol (8 ml) y diclorometano (2 ml), se agregó $NaBH_4$ (18.72 mg, 0.495 mmol) a temperatura ambiente en nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (1 ml) y agua (1 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (4 ml, 2 x 1 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener (5R,7S)-7-((R)-6-(3-hidroxipropil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4] nonan-2-ona (170 mg, 0.516 mmol) como un sólido blanco. Tiempo de retención de HPLC = 3.03 min (condición C); LC/MS M^{+1} = 330.

Preparación 279B: 4-metilbencensulfonato de 3-((R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propilo



(279B)

El intermediario anterior se preparó usando el mismo procedimiento que la Preparación 176A

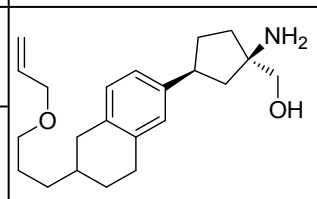
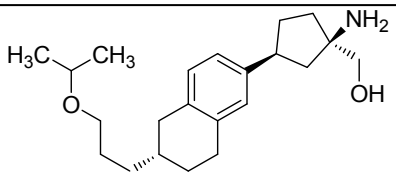
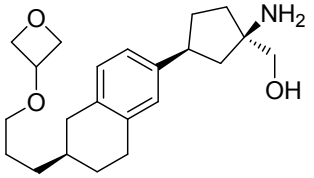
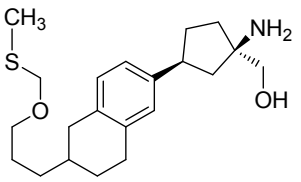
Ejemplo 279

A una mezcla agitada de 4-metilbencensulfonato de 3-((R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propilo (30 mg, 0.062 mmol) y oxetan-3-ol (0.06 ml, 1.016 mmol), se agregó una solución en THF 1 N de terc-butóxido de potasio (0.620 ml, 0.620 mmol) a 0°C en nitrógeno. La mezcla resultante estuvo a temperatura ambiente durante 5 h y a 60°C durante 1 h antes de que se agregara NaOH acuoso 2 N (0.310 ml, 0.620 mmol). La mezcla se concentró para retirar el THF. Se agregó dioxano (0.5 ml), y la mezcla se agitó a 70°C en nitrógeno durante 15 h y a 100°C durante 5 h. La mezcla se enfrió y se extrajo con acetato de etilo (4 x 1 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La purificación mediante HPLC de fase inversa (Phenomenex Luna 5μ 30 x 100 mm (Axia); gradiente durante 9 min de 20 a 100% del solvente B; solvente A: 10% de MeOH: 90% de H_2O: 0.1% de TFA, solvente B: 90% de MeOH, 10% de H_2O, 0.1% de TFA), la concentración, la basificación con NaOH 2 N y la extracción con acetato de etilo produjeron ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-(3-(oxetan-3-iloxi)propil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol (19 mg, 0.045 mmol) como un sólido. Tiempo de retención de HPLC = 2.78 min (condición C); LC/MS M^{+1} = 360. RMN-^{1}H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.05-6.87 (m, 3H),

4.81-4.70 (m, 2H), 4.61 (t, *J*=6.2 Hz, 2H), 4.57-4.48 (m, 1H), 3.37 (t, *J*=6.6 Hz, 2H), 3.02 (br. s., 1H), 2.90-2.72 (m, 3H), 2.45-2.18 (m, 2H), 2.13-1.61 (m, 10H), 1.56-1.31 (m, 4H).

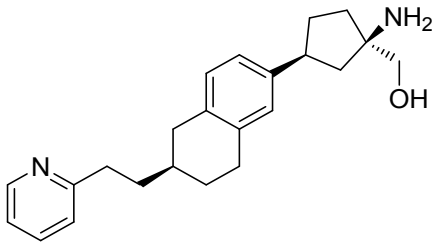
Los ejemplos en la Tabla 15 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general de los Ejemplos 278 y 279.

Tabla 15

Ej. N.º	Estructura	MW	Tiempo de retención de HPLC (min)	Condición de HPLC	MS (M^{+1})	Comentario
280		343.5	6.96	L	344	Isómero 1
281		343.5	6.93	L	344	Isómero 2
282		345.5	3.08	C	346	
283		359.5	2.80	C	360	
284		363.6	7.03	L	364	Isómero 1
285		363.6	7.01	L	364	Isómero 2

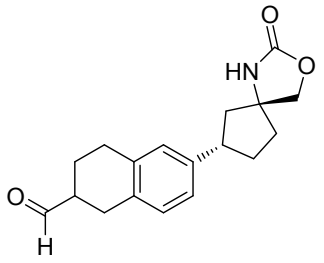
Ejemplo 286

((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(2-(piridin-2-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) ciclopentil)metanol



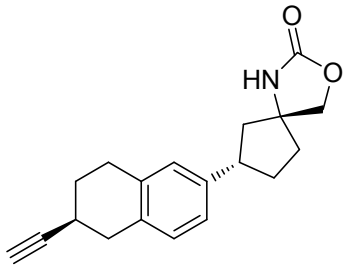
(286)

Preparación 286A: 6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carbaldehído

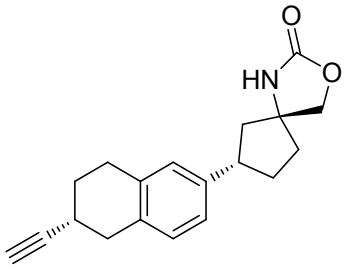


(286A)

Preparaciones 286B y 286C: (5R,7S)-7-((S)-6-etinil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona y (5R,7S)-7-((R)-6-etinil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona.



(286B)



(286C)

A una mezcla de 6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carbaldehído (718 mg, 2.4 mmol) y carbonato de potasio (995

mg, 7.20 mmol) en MeOH (3 ml), se agregó (1-diazo-2-oxopropil) fosfonato de dimetilo (0.540 ml, 3.60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaCl saturado. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó en un cartucho de gel de sílice (40 g) usando un gradiente de EtOAc/Hex (20-100% de EtOAc en 12 CV) para obtener 580 mg de (5R,7S)-7-6-etinil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona. La mezcla diastereomérica se separó mediante SFC usando una columna Chiralpak IC, 25 X 3 cm ID, 5μm, que se eluyó con 90/10 de CO_2/MeOH a 85.0 ml/min. El pico 1 se aisló para obtener (5R,7S)-7-((S)-6-etinil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (225 mg, 0.762 mmol). El pico 2 se aisló para obtener (5R,7S)-7-((R)-6-etinil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (245 mg, 0.829 mmol). La estereoquímica absoluta se determinó mediante la conversión de la Preparación 286B a la Preparación 677B. El análisis mediante HPLC quiral indicó que los compuestos eran idénticos, y 286B se designó como la estereoquímica S en el centro alquinilo. Luego, a la Preparación 286C se le asignó la configuración R.

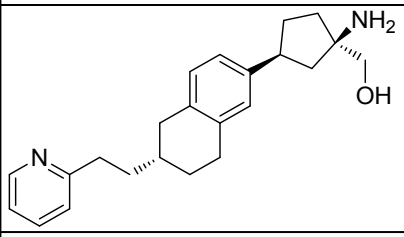
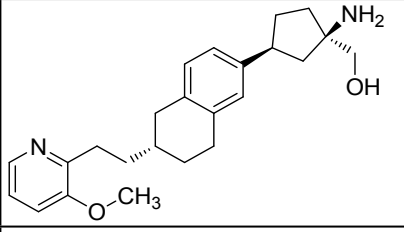
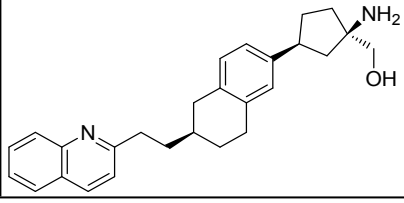
Ejemplo 286:

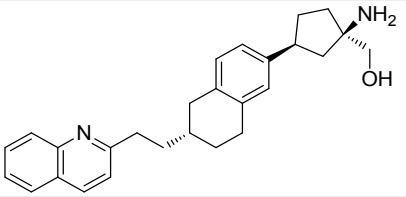
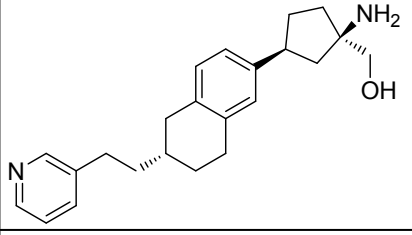
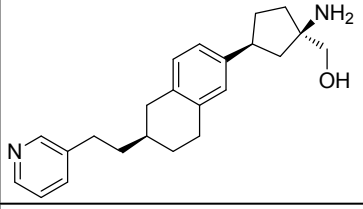
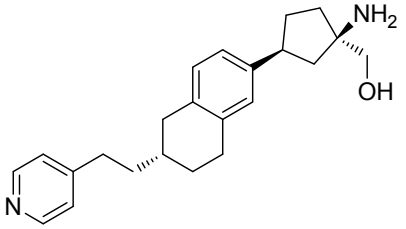
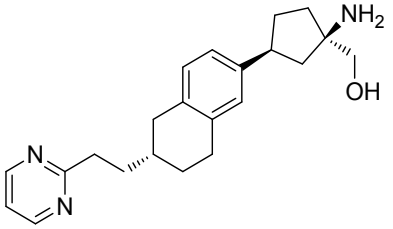
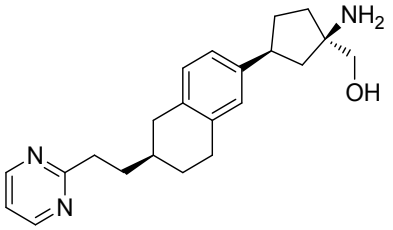
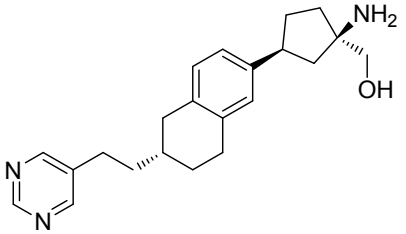
Un matraz de fondo redondo secado en el horno se cargó con carbonato de cesio (66.2 mg, 0.203 mmol) y bis(di-terc-butil(4- dimetilaminofenil)fosfina) dicloropaladio(II) (3 mg, 4.24 µmol) en nitrógeno. La mezcla se desgasificó tres veces al vacío, y luego se agregó en etapas 2-bromopiridina (10 µl, 0.105 mmol), (5R,7S)-7-((R)-6-etinil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (20 mg, 0.068 mmol) y acetonitrilo (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante la noche. El solvente se retiró al vacío, y el residuo se disolvió en MeOH (2 ml). Se agregó catalizador de Pearlman (5 mg, 0.036 mmol), y la mezcla se hidrogenó en un globo de H_2 durante 1 hora. El catalizador se retiró mediante filtración. Luego, se agregó NaOH 1 N (2 ml) al filtrado, y la mezcla se calentó a 95°C durante 6 horas. La mezcla se acidificó con TFA, y luego se filtró y se purificó mediante HPLC. Condiciones de HPLC: Columna Phenomenex Luna 5 micrómetros C18 (30 x 100 mm); MeCN (0.1% de TFA)/agua (0.1% de TFA); 20%-100% de gradiente durante 15 minutos; 30 ml/min. Las fracciones se aislaron con la masa correcta y se liofilizaron durante la noche para obtener ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(2-(piridin-2-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol (13 mg, 0.033 mmol). RT pico de HPLC = 3,66 minutos (Condición L) pureza = 90%. MS (m+1) = 351. RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 8.44 (dd,

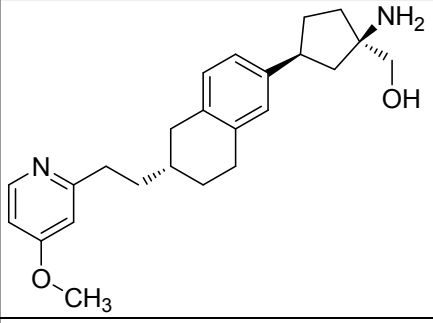
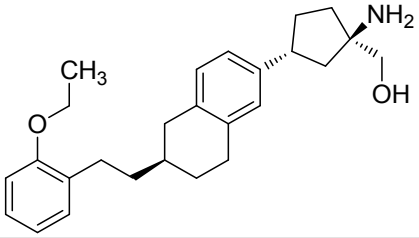
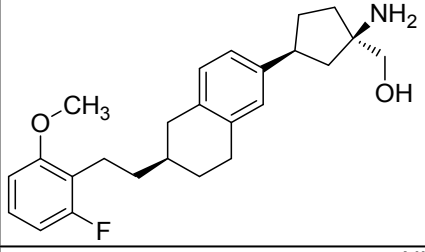
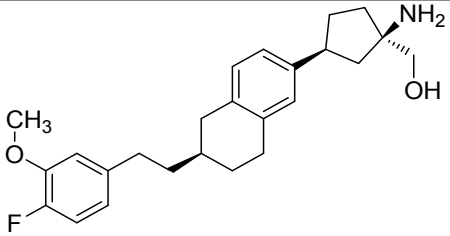
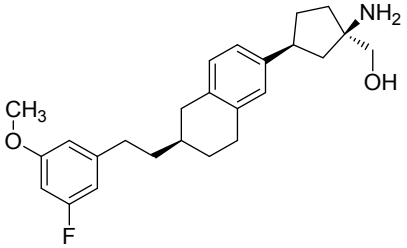
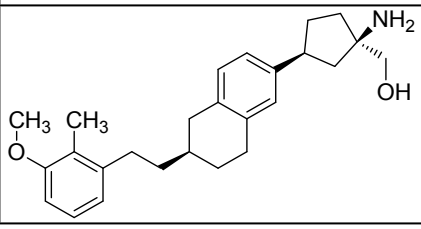
J=5.1, 0.9 Hz, 1H), 7.77 (td, J=7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.26 (ddd, J=7.5, 5.1, 1.1 Hz, 1H), 6.99 (s, 3H), 3.62-3.46 (m, 2H), 3.14-2.98 (m, 1H), 2.93 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.89-2.69 (m, 2H), 2.45 (dd, J=16.3, 9.7 Hz, 1H), 2.31 (dd, J=13.2, 6.4 Hz, 1H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.97-1.87 (m, 3H), 1.87-1.72 (m, 4H), 1.63 (t, J=12.5 Hz, 1H), 1.46 (dtd, J=12.8, 10.4, 5.9 Hz, 1H).

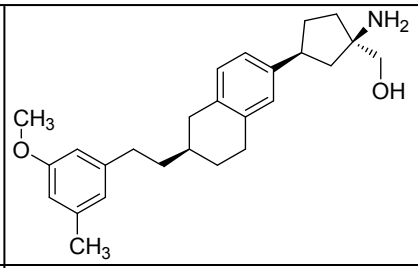
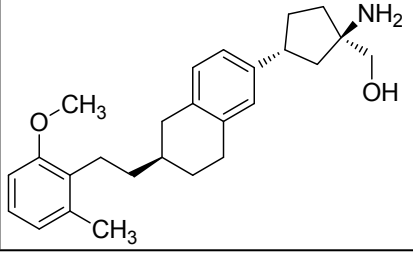
Los ejemplos en la Tabla 16 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 286.

Tabla 16

Ej. N.º	Estructura	MW	Tiempo de retención de HPLC (min)	Condición de HPLC	MS (M^{+1})
287		350.5	3.62	L	351
288		380.5	4.09	L	381
289		400.6	4.37	L	401

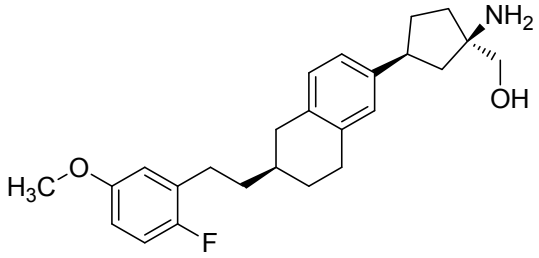
290		400.6	4.45	L	401
291		350.5	3.82	L	351
292		350.1	3.86	L	351
293		350.1	3.77	L	351
294		351.5	4.94	L	352
295		351.5	4.95	L	352
296		351.5	5.17	L	352

297		380.5	5.13	L	381
298		393.6	8.41	L	394
299		397.5	7.97	L	398
300		397.5	7.89	L	398
301		397.5	9.02	L	398
302		393.6	8.17	L	394

303		393.6	8.14	L	394
304		393.6	8.26	L	394

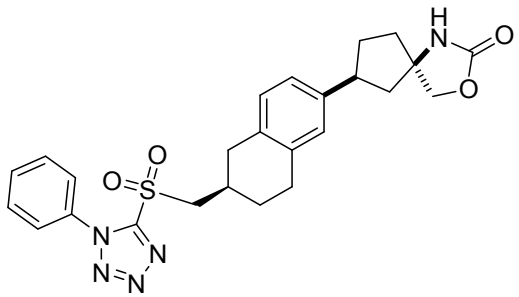
Ejemplo 305

((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(2-(piridin-2-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) ciclopentil)metanol



(305)

Preparación 305A: (5R,7S)-7-((R)-6-(((1-fenil-1H-tetrazol-5-il)sulfonil)metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona



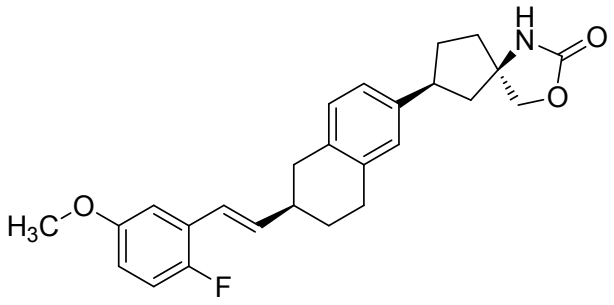
(305A)

A una mezcla de 4-metilbencensulfonato de ((R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metilo (1 g, 2.195 mmol) y carbonato de potasio (0.910 g, 6.59 mmol) en DMF (10 ml), se agregó 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiol (0.782 g, 4.39 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaCl saturado. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó en un cartucho de gel de sílice (40 g) usando un gradiente de EtOAc/Hex (0-100% de EtOAc en 13 CV) para obtener (5R,7S)-7-((R)-6-(((1-fenil-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (0.94 g, 2.036 mmol). LC/MS M^{+1} = 462.

A peróxido de hidrógeno (8.32 ml, 81 mmol) a 0°C, se agregó molibdato de amonio tetrahidrato (0.503 g, 0.407 mmol). La solución resultante se agregó a una mezcla de (5R,7S)-7-((R)-6-(((1-fenil-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (0.94 g, 2.036 mmol) en THF (30 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaCl saturado. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener (5R,7S)-7-((R)-6-(((1-

fenil-1H-tetrazol-5-il)sulfonil)metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (1 g, 2.026 mmol) que se usó sin purificación adicional. LC/MS M^{+1} = 494.

Preparación 305B: (5R,7S)-7-((R)-6-((E)-2-fluoro-5-metoxistiril)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona



(305B)

A una mezcla de 2-fluoro-5-metoxibenzaldehído (30.0 mg, 0.194 mmol) y (5R,7S)-7-((R)-6-(((1-fenil-1H-tetrazol-5-il)sulfonil)metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (32 mg, 0.065 mmol) en THF, se agregó KHMDS (0.259 ml, 0.259 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la reacción se inactivó con MeOH. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC. Condiciones de HPLC: Columna Phenomenex Luna 5 micrómetros C18 (30 x 100 mm); MeCN (0.1% de TFA)/agua (0.1% de TFA); 20%-100% de gradiente durante 15 minutos; 30 ml/min. Las fracciones con la masa correcta se combinaron y se liofilizaron durante la noche. Se recuperó (5R,7S)-7-((R)-6-

((E)-2-fluoro-5-metoxistiril)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (6 mg, 0.014 mmol). LC/MS M^{+1} = 422.

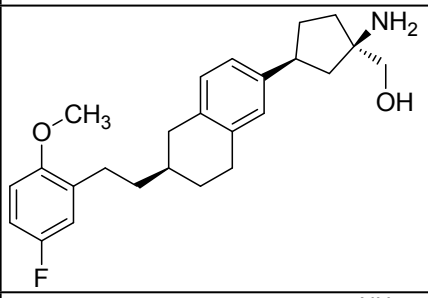
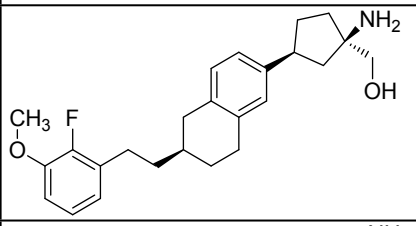
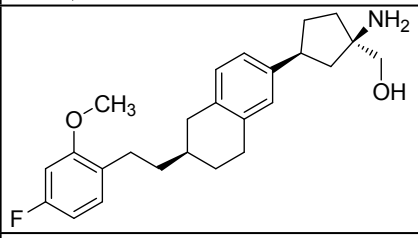
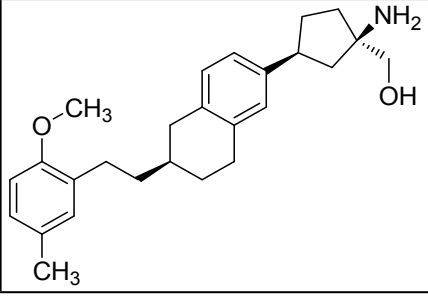
Ejemplo 305:

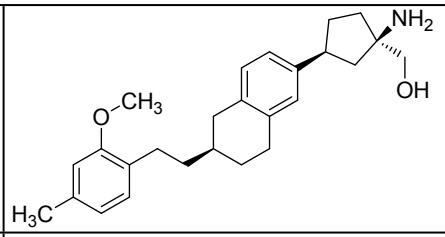
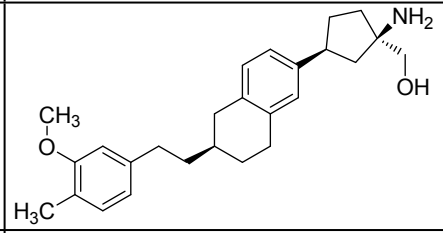
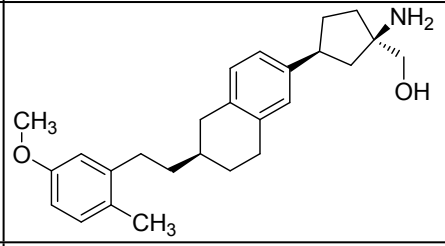
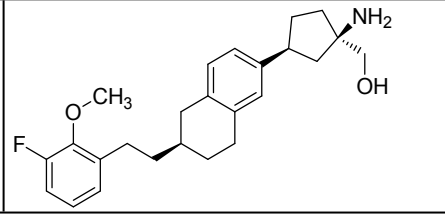
A una mezcla de (5R,7S)-7-((R)-6-((E)-2-fluoro-5-metoxistiril)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (6 mg, 0.014 mmol) en MeOH (2 ml), se agregó catalizador de Pearlman (0.5 mg, 3.56 µmol). La mezcla se hidrogenó en un globo de hidrógeno durante 1 hora. El catalizador se retiró mediante filtración. Luego, se agregó NaOH 1 N (2 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió, se acidificó con TFA, y luego se purificó mediante HPLC. Condiciones de HPLC: Columna Phenomenex Luna 5 micrómetros C18 (30 x 100 mm); MeCN (0.1% de TFA)/agua (0.1% de TFA); 20%-100% de gradiente durante 15 minutos; 30 ml/min. Las fracciones se aislaron con la masa correcta y se liofilizaron durante la noche para obtener (1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(2-fluoro-5-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol, TFA (4 mg, 7.66 µmol). RMN-^{1}H en CD_3OD (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.03-6.98 (m, 3H), 6.95 (t, J=9.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J=6.2, 3.1 Hz, 1H), 6.73 (dt, J=8.8, 3.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.71-3.56 (m, 2H), 3.17-3.04 (m, 1H), 2.90 (dd, J=16.6, 4.3 Hz, 1H), 2.85-2.68 (m, 4H), 2.52-2.35 (m, 2H), 2.20-2.08 (m, 1H),

2.07-1.88 (m, 4H), 1.82-1.59 (m, 4H), 1.44 (dtd, J=12.8, 10.4, 6.1 Hz, 1H). MS (m+1) = 398. RT pico de HPLC = 8.01 min (Condición L) Pureza = 98%.

Los ejemplos en la Tabla 17 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 305.

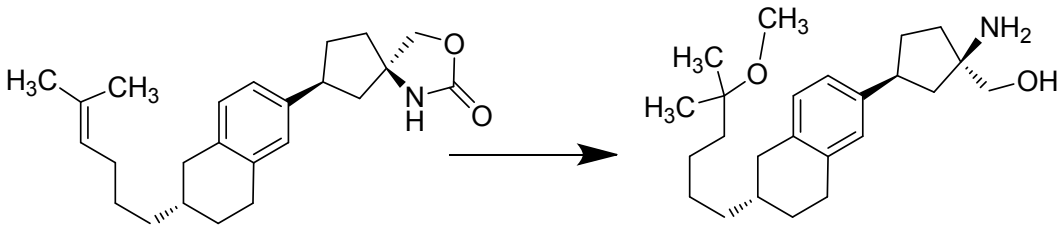
Tabla 17

Ej. N.º	Estructura	MW	Tiempo de retención de HPLC (min)	Condición de HPLC	MS (M^{+1})
306		397.5	7.99	L	398
307		397.5	7.70	L	398
308		397.5	8.07	L	398
309		393.6	8.36	L	394

310		393.6	8.38	L	394
311		393.6	8.33	L	394
312		393.6	1.83	A	393
313		397.5	9.04	L	398

Ejemplo 314

((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(5-metoxi-5-metilhexil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol



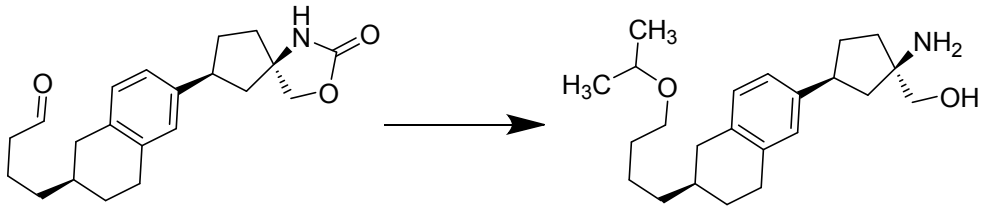
(314)

A una mezcla de (5R,7S)-7-((S)-6-(5-metilhex-4-en-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (20 mg, 0.054 mmol) en MeOH (10 ml), se agregó acetato de mercurio (26.0 mg, 0.082 mmol). Luego de 1 hora, la LCMS mostró una conversión casi completa al nuevo pico que tenía la masa del producto deseado como el aducto de Hg. Se agregó una solución de borohidruro de sodio (10.29 mg, 0.272 mmol) en hidróxido de sodio (0.5 ml, 0.500 mmol) a la mezcla de reacción para retirar el Hg. La mezcla se filtró para retirar los sólidos. Luego, se agregó más NaOH 1 N al filtrado, y la mezcla se calentó a 95°C durante la noche. La mezcla se enfrió, se acidificó con TFA, y luego se purificó mediante HPLC. Condiciones de HPLC: Columna Phenomenex Luna 5 micrómetros C18 (30 x 100 mm); MeCN (0.1% de TFA)/agua (0.1% de TFA); 20%-100% de gradiente durante 15 minutos; 30 ml/min. Las fracciones se aislaron con la masa correcta y se liofilizaron durante la noche para obtener ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(5-metoxi-5-metilhexil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol, TFA (10 mg, 0.019 mmol). RT pico de HPLC = 7.62 min (Condición L) MS (m+1) = 374. RMN-^{1}H (400MHz,

METANOL-d_4) δ 7.03-6.96 (m, 3H), 3.72-3.55 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.15-3.04 (m, 1H), 2.89-2.73 (m, 3H), 2.48-2.31 (m, 2H), 2.19-2.05 (m, 1H), 2.03-1.88 (m, 4H), 1.81-1.62 (m, 2H), 1.59-1.49 (m, 2H), 1.48-1.29 (m, 7H), 1.17 (s, 6H).

Ejemplo 315

((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-(4-isopropoxibutil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) ciclopentil)metanol



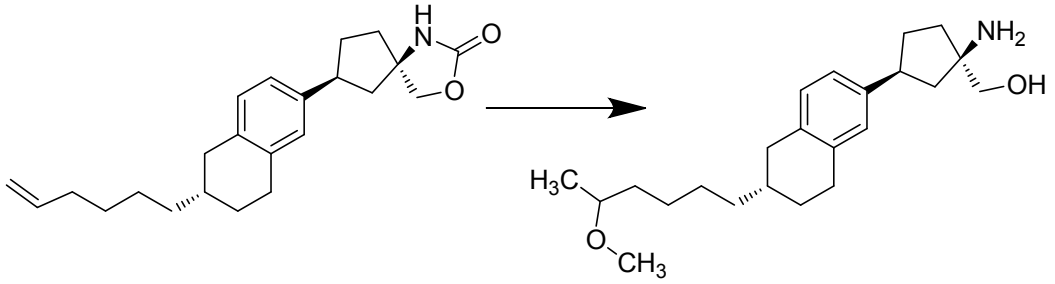
(315)

A una solución agitada de 4-((R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)butanal (27 mg, 0.079 mmol), isoproxitrimetilsilano (0.070 ml, 0.395 mmol) y trietilsilano (0.063 ml, 0.395 mmol) en nitrometano (1 ml), se agregó cloruro férrico (1.283 mg, 7.91 µmol) a 0°C en nitrógeno. La mezcla se agitó a 0°C durante 15 min y a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró. El residuo se mezcló con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (1 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 1 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se disolvió en MeOH/DMSO (1:1) y se trató con NaOH 1 N a 95°C durante la noche. La

LCMS mostró hidrólisis completa. La mezcla se acidificó con TFA, luego se filtró y se purificó mediante HPLC. Condiciones de HPLC: Columna Phenomenex Luna 5 micrómetros C18 (30 x 100 mm); MeCN (0.1% de TFA)/agua (0.1% de TFA); 20%-100% de gradiente durante 15 minutos; 30 ml/min. Las fracciones con la masa correcta se aislaron y se liofilizaron durante la noche para obtener ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-(4-isopropoxibutil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol, TFA (25 mg, 0.048 mmol). MS (m+1) = 360. RT pico de HPLC = 7.48 min (Condición L). RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.03-6.95 (m, 3H), 3.74-3.56 (m, 3H), 3.48 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.18-3.03 (m, 1H), 2.93-2.71 (m, 3H), 2.49-2.31 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 1H), 2.03-1.87 (m, 4H), 1.73 (t, J=12.8 Hz, 2H), 1.58 (q, J=6.5 Hz, 2H), 1.54-1.45 (m, 2H), 1.45-1.30 (m, 3H), 1.17 (d, J=6.2 Hz, 6H).

Ejemplo 316

((1R,3S)-1-amino-3-((6S)-6-(5-metoxihexil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) ciclopentil)metanol



(316)

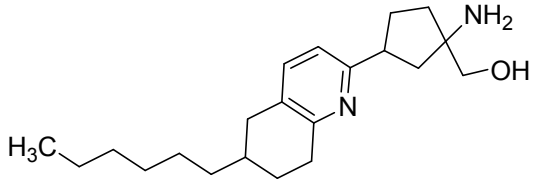
A una mezcla de (5R,7S)-7-((S)-6-(hex-5-en-1-il)-

5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (38 mg, 0.107 mmol) en MeOH (1 ml), se agregó acetato de mercurio (34.3 mg, 0.107 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y luego se verificó mediante LCMS. La LCMS mostró la masa del producto deseado más Hg. Se agregó una solución de borohidruro de sodio (20.33 mg, 0.537 mmol) en hidróxido de sodio 1 M (1.075 ml, 1.075 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se filtró para retirar los sólidos. Luego, el filtrado se calentó en NaOH/MeOH 1 N a 95°C durante la noche, se enfrió, se acidificó con TFA y se purificó mediante HPLC. Condiciones de HPLC: Columna Phenomenex Luna 5 micrómetros C18 (30 x 100 mm); MeCN (0.1% de TFA)/agua (0.1% de TFA); 20%-100% de gradiente durante 15 minutos; 30 ml/min. Las fracciones con la masa correcta se aislaron y se liofilizaron durante la noche para obtener ((1R,3S)-1-amino-3-((6S)-6-(5-metoxihexil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol, TFA (18 mg, 0.037 mmol). RT pico de HPLC = 7.69/ min (Condición L) MS (m+1) = 360. RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.03-6.96 (m, 3H), 3.72-3.56 (m, 2H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.18-3.03 (m, 1H), 2.91-2.74 (m, 3H), 2.49-2.30 (m, 2H), 2.18-2.05 (m, 1H), 2.03-1.87 (m, 4H), 1.80-1.64 (m, 2H), 1.56 (d, J=3.7 Hz, 1H), 1.50-1.27 (m, 8H),

1.15 (d, J=6.2 Hz, 3H).

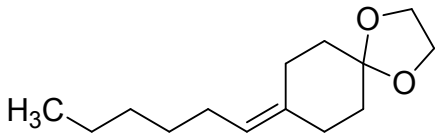
Ejemplos 317 a 322

(1-amino-3-(6-hexil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)ciclopentil)metanol



(317)

Preparación 317A: 8-hexiliden-1,4-dioxaspiro[4.5]decano



(317A)

A una mezcla de hexiltrifenilfosfonio, sal de yoduro (25.6 g, 54 mmol) en THF (100 ml), se agregó LiHMDS (60 ml, 60.0 mmol).

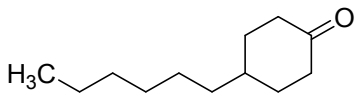
La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos, luego se agregó por goteo 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (8.43 g, 54.0 mmol) en THF (100 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaCl saturado. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró.

El material crudo se purificó en un cartucho de gel de sílice (120 g) usando un gradiente de EtOAc/Hex (100% de hexanos para 4 CV, luego 0-30% de EtOAc en 6 CV).

Las fracciones aisladas con el producto deseado se

concentraron y se secaron al vacío. Se recuperaron 3.5 g de 8-hexiliden-1,4-dioxaspiro[4.5]decano.

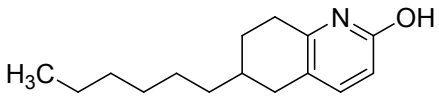
Preparación 317B: 4-hexilciclohexanona



(317B)

A una mezcla de 8-hexiliden-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (3.5 g, 15,60 mmol) en MeOH (30 ml), se agregó catalizador de Pearlman (0.219 g, 1.560 mmol). La mezcla de reacción se hidrogenó a 50 psi durante 2 horas. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en acetona y se trató con HCI 1 N (20 ml de cada uno). Luego de agitarse durante 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaCI saturado. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener 4-hexilciclohexanona (2.8 g, 15.36 mmol).

Preparación 317C: 6-hexil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-ol

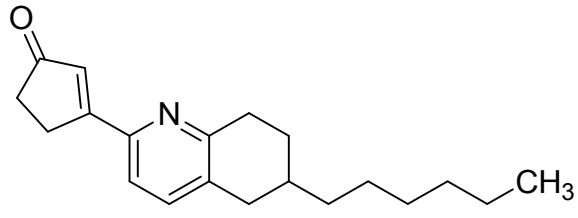


(317C)

A una mezcla de 4-hexilciclohexanona (2.8 g, 15.36 mmol), pirrolidina (1.397 ml, 16.89 mmol) y ácido p-toluensulfónico monohidrato (0.088 g, 0.461 mmol) en tolueno (100 ml), se agregaron tamices moleculares. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla se filtró, y el solvente se retiró. Este material se disolvió en MeOH (30 ml)

en un recipiente a presión de acero inoxidable. El recipiente se enfrió a -78°C y se hizo burbujear amoníaco durante 10 minutos. Se agregó propiolato de metilo (3.87 ml, 46.1 mmol), y el recipiente se selló y se calentó a 100°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, luego se ventiló y se destapó. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó en un cartucho de gel de sílice (80 g) usando un gradiente de 20% de MeOH/DCM:DCM (0-50% de 20% de MeOH/DCM en 15 CV). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener 6-hexil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-ol (2.5 g, 10.71 mmol).

Preparación 317D: 2-bromo-6-hexil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (Isómeros 1 y 2)

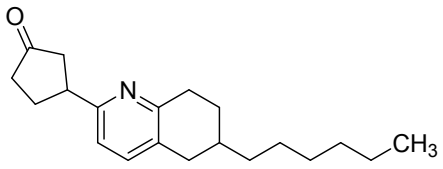


(317D - Isómeros 1 y 2)

A una mezcla de 6-hexil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-ol (580 mg, 2.486 mmol) y tribromuro de fósforo (4.97 ml, 4.97 mmol) en tolueno (5 ml), se agregó oxibromuro de fósforo (713 mg, 2.486 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C

durante 3 días. La mezcla se enfrió a 0°C y luego se vertió en hielo. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó en un cartucho de gel de sílice (40 g) usando un gradiente de EtOAc/Hex (0-50% de EtOAc en 12 CV). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener 2-bromo-6-hexil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (300 mg, 1.013 mmol).

Preparaciones 317E1 y 317E2: 3-(6-hexil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)ciclopent-2-enona (Isómeros 1 y 2)

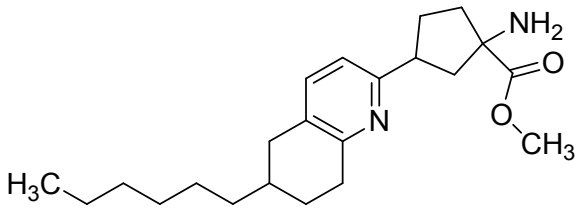


(317E1 y 317E2)

A una mezcla de 2-bromo-6-hexil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (885 mg, 2.99 mmol) en THF (5 ml), se agregó por goteo n-BuLi (2.80 ml, 4.48 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Luego, se agregaron 3-etoxiciclopent-2-enona (1.774 ml, 14.94 mmol) y cloruro de lantano (1465 mg, 5.97 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 0°C. Después de 3 horas, la reacción se inactivó con agua. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaCl saturado. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material crudo se

purificó en un cartucho de gel de sílice (80 g) usando un gradiente de EtOAc/Hex (0-30% de EtOAc en 20 CV). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener 440 mg de 3-(6-hexil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)ciclopent-2-enona. RMN-^{1}H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.57-7.42 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 3.18 (dd, J=5.0, 2.5 Hz, 3H), 3.07-2.86 (m, 2H), 2.62 (dt, J=5.0, 2.4 Hz, 2H), 2.49 (dd, J=16.9, 10.3 Hz, 1H), 2.16-2.02 (m, 1H), 1.80 (br. s., 1H), 1.54 (dtd, J=13.2, 11.0, 5.5 Hz, 1H), 1.42 (br. s., 4H), 1.33 (br. s., 6H), 1.00-0.82 (m, 3H). Los isómeros se separaron mediante SFC usando una columna Chiralpak AD-H, 25 X 3 cm ID, 5μm, que se eluyó con 70/30 de CO_2/MeOH a 85.0 ml/min. Se recuperaron dos fracciones que se concentraron y se secaron al vacío. Isómero 1: Se recuperó 3-(6-hexil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)ciclopent-2-enona (210 mg, 0.706 mmol). Isómero 2: Se recuperó 3-(6-hexil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)ciclopent-2-enona (210 mg, 0.706 mmol).

Preparación 317F1 y 317F2:



(317F1 y 317F2)

A una mezcla de 3-(6-hexil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-

il)ciclopent-2-enona (210 mg, 0.706 mmol) (Isómero 1; Preparación 317E1) en MeOH (10 ml) y ácido acético (1 ml), se agregó catalizador de Pearlman (50 mg, 0.356 mmol). La mezcla de reacción se hidrogenó en un globo de H_2. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. Los isómeros se separaron mediante SFC usando una columna Chiralpak IA-H, 25 X 2.1 cm ID, 5μm, que se eluyó con 95/5 de CO_2 / MeOH-ACN 1-1 a 50.0 ml/min. Se recuperaron dos fracciones que se concentraron y se secaron al vacío. Isómero 1A; se recuperaron 45 mg; la RMN coincidió con el producto deseado RMN-^{1}H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.37-7.25 (m, 1H), 6.94 (d, J=7.7 Hz, 1H), 3.61-3.43 (m, 1H), 3.04-2.76 (m, 3H), 2.74-2.53 (m, 2H), 2.52-2.21 (m, 4H), 2.21-2.08 (m, 1H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.87-1.60 (m, 2H), 1.58-1.44 (m, 1H), 1.44-1.21 (m, 9H), 1.01-0.81 (m, 3H). Isómero 1B; se recuperaron 33 mg; la RMN coincidió con el producto deseado. RMN-^{1}H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.31 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.94 (d, J=7.9 Hz, 1H), 3.60-3.44 (m, 1H), 3.03-2.75 (m, 3H), 2.71-2.54 (m, 2H), 2.54-2.34 (m, 3H), 2.34-2.22 (m, 1H), 2.22-2.09 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.85-1.66 (m, 2H), 1.60-1.44 (m, 1H), 1.44-1.23 (m, 9H), 0.97-0.86 (m, 3H).

Preparación 317G1 y 317G2: 1-amino-3-(6-hexil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)ciclopentancarboxilato de metilo (Isómeros 1 y 2)

A una mezcla de 3-(6-hexil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)ciclopentanona (45 mg, 0.150 mmol), cloruro de amonio (40.2 mg, 0.751 mmol) y cianuro de sodio (36.8 mg, 0.751 mmol) en DCM (5 ml), se agregó amoníaco en MeOH (0.429 ml, 3.01 mmol). La mezcla de reacción se selló y se agitó durante 3 días. La reacción estaba incompleta, como indicó el análisis mediante LCMS. Se agregaron cianuro de sodio (36.8 mg, 0.751 mmol) y cloruro de amonio (40.2 mg, 0.751 mmol) adicionales, y la mezcla de reacción se agitó durante un día más. La LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto crudo se disolvió en dioxano (1 ml), luego se agregaron ácido acético (1 ml) y HCl concentrado (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse, luego se disolvió el material crudo en MeOH. Se hizo burbujear HCl (g) durante 5 minutos. La mezcla se calentó a 70°C durante 1 hora. LCMS mostró conversión al metiléster deseado. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC. Condiciones de HPLC: Columna Phenomenex Luna 5 micrómetros C18 (30 x 100 mm); MeCN (0.1% de TFA)/agua

(0.1% de TFA); 20%-100% de gradiente durante 15 minutos; 30 ml/min. Las fracciones con la masa correcta se aislaron y se liofilizaron durante la noche. Se recuperó 1-amino-3-(6-hexil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)ciclopentancarboxilato de metilo, TFA (37 mg, 0.078 mmol). RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 8.33-8.06 (m, 1H), 7.91-7.62 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90-3.79 (m, 1H), 3.28-2.98 (m, 3H), 2.90 (dd, J=13.9, 7.7 Hz, 1H), 2.79-2.40 (m, 4H), 2.38-2.08 (m, 3H), 1.85 (br. s., 1H), 1.69-1.51 (m, 1H), 1.52-1.24 (m, 10H), 1.06-0.83 (m, 3H). Los isómeros se separaron mediante SFC usando una columna Chiralpak OZ-H, 25 X 3 cm ID, 5μm, que se eluyó con 65/35 de CO_2/MeOH con 0.1% de DEA a 85.0 ml/min. Se recuperaron dos fracciones, que se concentraron y se secaron al vacío. Isómero 1: 1-amino-3-(6-hexil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)ciclopentancarboxilato de metilo, TFA (15 mg, 0.032 mmol). Isómero 2: 1-amino-3-(6-hexil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)ciclopentancarboxilato de metilo (18 mg, 0.050 mmol).

Ejemplo 317:

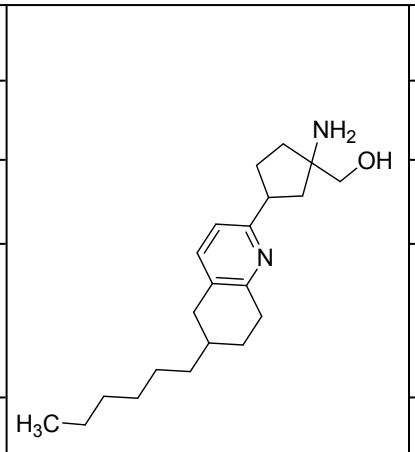
A una mezcla de 1-amino-3-(6-hexil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il) ciclopentancarboxilato de metilo, TFA (15 mg, 0.032 mmol) (Isómero 1; Preparación 317G1) en MeOH (3 ml), se agregó borohidruro de sodio

(7,21 mg, 0.190 mmol). Después de 2 horas, la reacción se inactivó con agua. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se trituró en TFA/MeCN y luego se filtró. El filtrado se purificó mediante HPLC. Condiciones de HPLC: Columna Phenomenex Luna 5 micrómetros C18 (30 x 100 mm); MeCN (0.1% de TFA)/agua (0.1% de TFA); 10%-100% de gradiente durante 15 minutos; 30 ml/min. Las fracciones se aislaron con la masa correcta y se liofilizaron durante la noche para obtener (1-amino-3-(6-hexil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)ciclopentil)metanol, 2 TFA (12.6 mg, 0.021 mmol). RMN-^{1}H en CD_3OD coincidió con el producto deseado (400MHz, METANOL-d_4) δ□8.21 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.80 (ddd, J=10.7, 7.5, 3.3 Hz, 1H), 3.75-3.63 (m, 2H), 3.28-3.01 (m, 3H), 2.56 (dd, J=17.2, 10.6 Hz, 1H), 2.48-2.25 (m, 3H), 2.22-2.08 (m, 2H), 2.07-1.89 (m, 2H), 1.89-1.77 (m, 1H), 1.59 (dtd, J=13.3, 11.0, 5.8 Hz, 1H), 1.47 (d, J=3.1 Hz, 4H), 1.36 (d, J=3.1 Hz, 6H), 1.00-0.88 (m, 3H); Tiempo de retención de HPLC = 6.81 min (condición L); LC/MS M^{+1} = 331.

Los Ejemplos 318-322 en la Tabla 18 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 317.

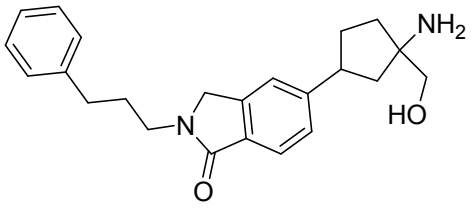
Tabla 18

Ej. N.º	Estructura	MW	Tiempo de retención de HPLC (min)	Condición de HPLC	MS (M^{+1})	Comentarios

318		330.5	6.73	L	331	Isómero 1A2
319		330.5	6.80	L	331	Isómero 1B1
320		330.5	6.73	L	331	Isómero 1B2
321		330.5	6.95	L	331	Isómero 2A Mezcla de 2 dias-tereómeros
322		330.5	6.95	L	331	Isómero 2B Mezcla de 2 dias-tereómeros

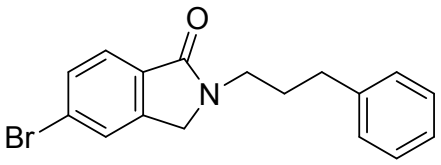
Ejemplos 326 a 329

5-(3-amino-3-(hidroximetil)ciclopentil)-2-(3-fenilpropil)isoindolin-1-ona



(326)

Preparación 326A: 6-bromo-2-(pentiloxi)quinolina



(326A)

A una solución de 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo (2.000 g, 6.49 mmol) y 3-fenil-1-propilamina (1.016 ml, 7.14 mmol) en EtOH (15 ml), se agregó carbonato de

potasio (1.346 g, 9.74 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaCl saturado. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El aceite crudo se purificó en un cartucho de gel de sílice de 80 g usando un gradiente de 30-60% de EtOAc/hexanos para obtener 5-bromo-2-(3-fenilpropil)isoindolin-1-ona (1.43 g, 4.33 mmol) como un sólido blanco. RMN-^{1}H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.77-7.71 (m, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.24-7.15 (m, 3H), 4.35 (s, 2H), 3.69 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.79-2.66 (m, 2H), 2.13-1.96 (m, 2H).

Ejemplos 326 a 329:

Un vial para microondas secado en el horno con una barra agitadora se cargó con 5-bromo-2-(3-fenilpropil)isoindolin-1-ona (750 mg, 2.271 mmol), 1-((difenilmetilen) amino)ciclopent-3-encarboxilato de etilo (1233 mg, 3.86 mmol), acetato de paladio(II) (102 mg, 0.454 mmol), trifenilfosfina (238 mg, 0.908 mmol), acetato de potasio (446 mg, 4.54 mmol) y DMA (20 ml). La mezcla se roció con nitrógeno durante 10 minutos. La solución se procesó en un microondas CEM: 60 minutos a 140°C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaCl saturado. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó en un cartucho de gel de sílice

(80 g) usando un gradiente de EtOAc/Hex (0-100% de EtOAc durante 20 minutos) para obtener 825 mg de material. Este residuo se disolvió en éter (20 ml) y se trató con HCl 6 N durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. Este residuo se disolvió en etanol (20 ml) y se agregó borohidruro de sodio (859 mg, 22.71 mmol) en porciones durante varias horas hasta que no quedó más material de inicio. La reacción se inactivó con HCI 1 N. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. Este residuo se disolvió en MeOH, y se agregó 10% de Pd/C. La mezcla de reacción se hidrogenó en un globo de H_2 durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC. Condiciones de HPLC: Columna Phenomenex Luna 5 micrómetros C18 (30 x 100 mm); MeCN (0.1% de TFA)/agua (0.1% de TFA); 30%-100% de gradiente durante 10 minutos; 30 ml/min. Las fracciones con la masa correcta se aislaron, se diluyeron con acetato de etilo, se lavaron con $NaHCO_3$ saturado y se volvieron a extraer dos veces con EtOAc. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener 275 mg de 5-(3-amino-3-(hidroximetil) ciclopentil)-2-(3-fenilpropil)isoindolin-1-ona. Los isómeros individuales se

separaron usando una columna CHIRALPAK® AD-H en condiciones de SFC (20% de MeOH con 0.5% de DEA en CO_2).

Ejemplo 326 (33 mg) Tiempo de retención de HPLC = 5.55 min (condición H); LC/MS M^{+1} = X; RMN-^{1}H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.78 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.38-7.27 (m, 5H), 7.25-7.16 (m, 3H), 4.34 (s, 2H), 3.68 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.52 (d, *J*=5.9 Hz, 2H), 2.16-1.87 (m, 8H), 1.83-1.66 (m, 2H), 1.66-1.52 (m, 1H).

Ejemplo 327 (105 mg) Tiempo de retención de HPLC = 5.61 min (condición H); LC/MS M^{+1} = X; RMN-^{1}H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.77 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 3H), 4.34 (s, 2H), 3.68 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.56 (br. s., 2H), 3.20 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 2.77-2.61 (m, 2H), 2.45-2.31 (m, 1H), 2.21-2.08 (m, 1H), 2.08-1.90 (m, 3H), 1.83 (br. s., 2H), 1.65 (t, *J*=12.0 Hz, 1H).

Ejemplo 328 (25 mg) Tiempo de retención de HPLC = 5.47 min (condición H); LC/MS M^{+1} = X; RMN-^{1}H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.78 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.38-7.26 (m, 4H), 7.25-7.17 (m, 3H), 4.34 (s, 2H), 3.68 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.52 (d, *J*=5.9 Hz, 2H), 3.36 (dd, *J*=10.1, 4.2 Hz, 1H), 2.80-2.63 (m, 2H), 2.14-1.91 (m, 5H), 1.88-1.67 (m, 2H), 1.62 (dd, *J*=12.7, 5.2 Hz, 1H).

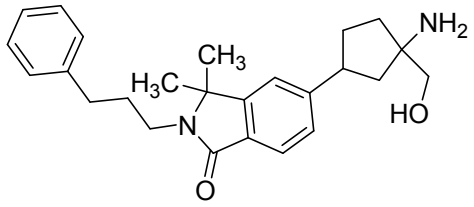
Ejemplo 329 (100 mg) Tiempo de retención de HPLC = 5.60 min (condición H); LC/MS M^{+1} = X; RMN-^{1}H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.77 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.31-7.25 (m,

2H), 7.23-7.14 (m, 3H), 4.33 (s, 2H), 3.67 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.48 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 3.19 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 2.34 (dd, *J*=12.8, 8.1 Hz, 1H), 2.21-1.88 (m, 6H), 1.87-1.64 (m, 2H), 1.54 (t, *J*=11.8 Hz, 1H).

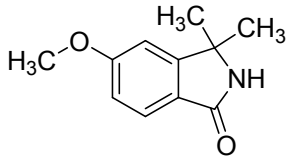
No se determinaron las estereoquímicas absolutas de los isómeros.

Ejemplos 330 a 332

5-(3-amino-3-(hidroximetil)ciclopentil)-3,3-dimetil-2-(3-fenilpropil)isoindolin-1-ona



Preparación 330A: 5-metoxi-3,3-dimetilisoindolin-1-ona

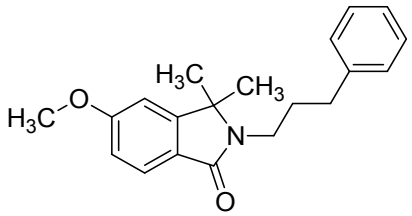


(330A)

A una mezcla de ácido 2-(3-metoxifenil)-2-metilpropanoico (13.01 g, 67 mmol) y Et_3N (9.34 ml, 67.0 mmol) en tolueno (200 ml) a 0°C, se agregó azida de difenilfosforilo (14.40 ml, 67.0 mmol). Después de 30 min a 0°C, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y luego se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La capa

orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. Este residuo crudo se disolvió en DCE (100 ml) y se agregó por goteo a una suspensión de cloruro de hierro(III) (23.91 g, 147 mmol) en DCE (300 ml) a 0°C. La mezcla se agitó durante 2 horas y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una solución de ácido tartárico 1 M y se agitó durante 30 minutos. La capa orgánica se separó, luego se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó en un cartucho de gel de sílice (40 g) usando un gradiente de EtOAc/Hex (40-100% de EtOAc en 11 CV, que luego se mantuvo en 100% de EtOAc hasta que el producto se eluyó por completo) para obtener 4.9 g de 5-metoxi-3,3-dimetilisoindolin-1-ona. Tiempo de retención de HPLC = 0.87 min (condición G); LC/MS M^{+1} = 192; RMN-^{1}H (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 7.74 (1 H, d, *J*=7.70 Hz), 7.40 (1 H, br. s.), 6.97 (1 H, d, *J*=7.48 Hz), 6.87 (1 H, br. s.), 3.90 (3 H, br. s.), 1.55 (6 H, br. s.).

Preparación 330B: 5-metoxi-3,3-dimetil-2-(3-fenilpropil)isoindolin-1-ona

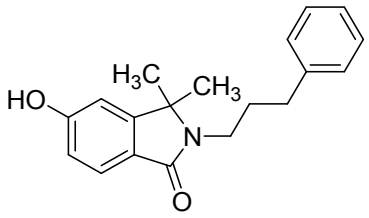


(330B)

A una mezcla de 5-metoxi-3,3-dimetilisoindolin-1-ona (1.8

g, 9.41 mmol) en DMF (50 ml), se agregó en porciones hidruro de sodio (0.565 g, 14.12 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 1 hora, y luego se agregó 3-yodopropil)benceno (3.03 ml, 18,83 mmol). La reacción estaba incompleta después de 2 horas. Se agregó hidruro de sodio adicional (0.565 g, 14.12 mmol), y la mezcla de reacción se calentó durante la noche. La reacción todavía estaba incompleta. Se agregó hidruro de sodio adicional (0.565 g, 14.12 mmol), y el calentamiento continuó durante 4 horas más. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con NaCl saturado. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó en un cartucho de gel de sílice (40 g) usando un gradiente de EtOAc/Hex (0-100% de EtOAc en 13 CV) para obtener 850 mg de 5-metoxi-3,3-dimetil-2-(3-fenilpropil)isoindolin-1-ona. Tiempo de retención de HPLC = 1.00 min (condición G); LC/MS M^{+1} = 310; RMN-^{1}H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.75 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.46-7.14 (m, 5H), 6.96 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J=2.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.75 (td, J=7.8, 5.4 Hz, 2H), 2.16-2.02 (m, 2H), 2.00-1.86 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.46 (s, 3H). MS (m+1) = 310.

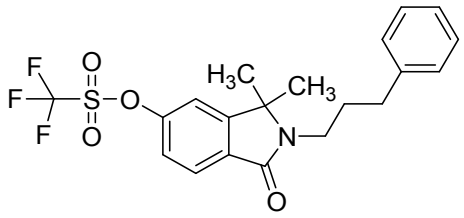
Preparación 330C: 5-hidroxi-3,3-dimetil-2-(3-fenilpropil)isoindolin-1-ona



(330C)

A una mezcla de 5-metoxi-3,3-dimetil-2-(3-fenilpropil)isoindolin-1-ona (850 mg, 2.75 mmol) en DCM (Volumen: 10 ml), se agregó BBr_3 en DCM (5.49 ml, 5.49 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. Se agregó DCM, y el material sólido se precipitó. La mezcla *[omisión en el texto fuente]* en un refrigerador durante 1 hora. El sólido se recolectó mediante filtración y se secó para obtener 450 mg de 5-hidroxi-3,3-dimetil-2-(3-fenilpropil)isoindolin-1-ona como un sólido color tostado. Tiempo de retención de HPLC = 0.87 min (condición G); LC/MS M^{+1} = 296; RMN-^{1}H (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 10.08 (1 H, s), 7.43 (1 H, d, *J*=8.14 Hz), 7.13-7.35 (5 H, m), 6.92 (1 H, d, *J*=1.98 Hz), 6.82 (1 H, dd, *J*=8.25, 2.09 Hz), 3.36-3.41 (2 H, m), 2.60-2.73 (2 H, m), 1.80-1.98 (2 H, m), 1.39 (6 H, s). MS (m+1) = 295.

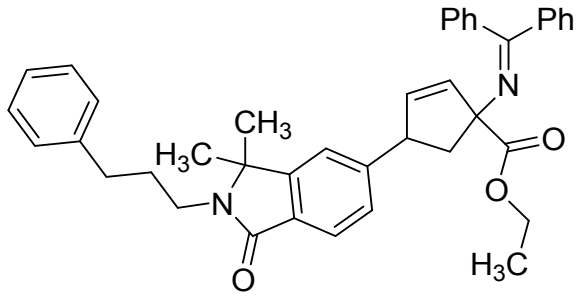
Preparación 330D: Trifluorometansulfonato de 3,3-dimetil-1-oxo-2-(3-fenilpropil)isoindolin-5-ilo



(330D)

A una mezcla de 5-hidroxi-3,3-dimetil-2-(3-fenilpropil)isoindolin-1-ona (440 mg, 1.490 mmol) y piridina (361 µl, 4.47 mmol) en DCM se agregó anhídrido tríflico (377 µl, 2.234 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con NaCl saturado. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener 600 mg de trifluorometansulfonato de 3,3-dimetil-1-oxo-2-(3-fenilpropil)isoindolin-5-ilo, que se usó de inmediato en la siguiente etapa. Tiempo de retención de HPLC = 1.09 min (condición G); LC/MS M^{+1} = 428.

Preparación 330E: 4-(3,3-dimetil-1-oxo-2-(3-fenilpropil)isoindolin-5-il)-1-(difenilmetilenamino)ciclopent-2-encarboxilato de etilo



(330E)

Un vial para microondas secado en el horno con una barra

agitadora se cargó con trifluorometansulfonato de 3,3-dimetil-1-oxo-2-(3-fenilpropil)isoindolin-5-ilo (662 mg, 1.550 mmol), 1-((difenilmetilen)amino)ciclopent-3-encarboxilato de etilo (330 mg, 1.033 mmol), acetato de paladio(II) (46.4 mg, 0.207 mmol), trifenilfosfina (108 mg, 0.413 mmol), acetato de potasio (203 mg, 2.066 mmol) y DMA (4 ml). La mezcla se roció con nitrógeno durante 10 minutos. La solución se procesó en un microondas CEM: 60 minutos a 140°C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaCl saturado. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó en un cartucho de gel de sílice (80 g) usando un gradiente de EtOAc/Hex (0-100% de EtOAc en 20 minutos) para obtener 330 mg de 4-(3,3-dimetil-1-oxo-2-(3-fenilpropil)isoindolin-5-il)-1-(difenilmetilenamino)ciclopent-2-encarboxilato de etilo. Tiempo de retención de HPLC = 1.05 min (condición G); LC/MS M^{+1} = 597.

Ejemplos 330 a 332:

A una mezcla de 4-(3,3-dimetil-1-oxo-2-(3-fenilpropil)isoindolin-5-il)-1-((difenilmetilen)amino)ciclopent-2-encarboxilato de etilo (330 mg, 0.553 mmol) en éter (10 ml), se agregó HCl 6 N (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La

mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. Este residuo se disolvió en MeOH (10,00 ml), y se agregó borohidruro de sodio (105 mg, 2.76 mmol). Se agregó borohidruro de sodio adicional (105 mg, 2.76 mmol), hasta que la LCMS mostró conversión completa del material de inicio. La reacción se inactivó con HCI 1 N, luego la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. Este residuo se disolvió en MeOH, y se agregó Pd/C (58.8 mg, 0.553 mmol). La mezcla de reacción se hidrogenó en un globo de H_2 durante 1 hora, y luego se filtró y se purificó mediante HPLC. Condiciones de HPLC: Columna Phenomenex Luna 5 micrómetros C18 (30 x 100 mm); MeCN (0.1% de TFA)/agua (0.1% de TFA); 20%-100% de gradiente durante 15 minutos; 30 ml/min. Se recuperaron 100 mg de 5-(3-amino-3-(hidroximetil) ciclopentil)-3,3-dimetil-2-(3-fenilpropil)isoindolin-1-ona. Los isómeros individuales se separaron usando una columna CHIRALPAK® AS-H en condiciones de SFC (15% de MeOH/IPA (1:1) con 0.5% de DEA en CO_2).

Ejemplo 330: Fracción 1 (4 mg, mezcla de dos isómeros) Tiempo de retención de HPLC = 6.98 min (condición H); LC/MS M^{+1} = 393; RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.77-7.64 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.47-7.38 (m, 1H), 7.35-7.23 (m, 4H), 7.22-7.14

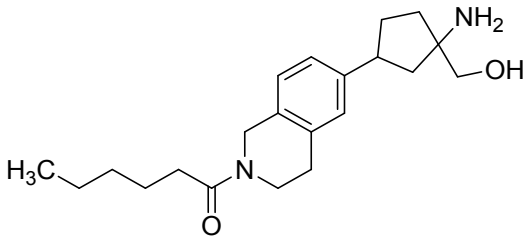
(m, 1H), 3.81-3.61 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 3H), 2.74 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.36-2.18 (m, 2H), 2.11-2.00 (m, 3H), 1.99-1.76 (m, 3H), 1.50 (s, 6H).

Ejemplo 331: Fracción 2 (13 mg, homoquiral) Tiempo de retención de HPLC = 7.02 min (condición H); LC/MS M^{+1} = 393; RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.67 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48-7.39 (m, 1H), 7.34-7.24 (m, 4H), 7.23-7.11 (m, 1H), 3.60-3.42 (m, 4H), 3.24 (ddd, J=11.2, 7.1, 4.0 Hz, 1H), 2.74 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.31 (dd, J=13.0, 7.7 Hz, 1H), 2.18-1.97 (m, 4H), 1.92-1.71 (m, 2H), 1.68-1.56 (m, 1H), 1.49 (s, 6H), MS (m+1) = 393.

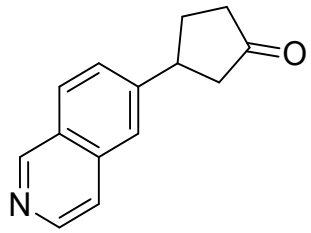
Ejemplo 332: Fracción 3 (17 mg, homoquiral) Tiempo de retención de HPLC = 6.99 min (condición H); LC/MS M^{+1} = 393; RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.67 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (dd, J=7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.33-7.23 (m, 4H), 7.22-7.15 (m, 1H), 3.57-3.44 (m, 4H), 3.23 (ddd, J=10.9, 7.4, 3.7 Hz, 1H), 2.74 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.31 (dd, J=13.1, 7.8 Hz, 1H), 2.15-1.97 (m, 4H), 1.89-1.69 (m, 2H), 1.67-1.56 (m, 1H), 1.49 (s, 6H), MS (m+1) = 393. No se determinó la estereoquímica absoluta de los isómeros.

Ejemplos 333 a 335

1-(6-(3-amino-3-(hidroximetil)ciclopentil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)hexan-1-ona



Preparación 333A: 3-(isoquinolin-6-il)ciclopentanona

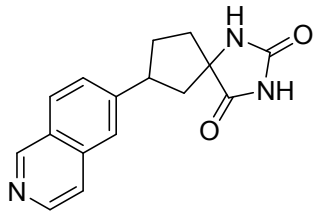


(333A)

A una mezcla de 6-bromoisoquinolina (2 g, 9.61 mmol), ciclopent-2-enol (2.021 g, 24.03 mmol) y acetato de potasio (2.83 g, 28.8 mmol) en DMF (50 ml), se agregó cloruro de tetrabutilamonio (2.67 g, 9.61 mmol) y acetato de paladio(II) (0.216 g, 0.961 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno y luego se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaCl saturado. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó en un cartucho de gel de sílice (80 g) usando un gradiente de EtOAc/Hex (20-100% de EtOAc en 10 CV) para obtener 750 mg de 3-(isoquinolin-6-il)ciclopentanona. Tiempo de retención de HPLC = 0.52 min (condición H); LC/MS M^{+1} = 212. RMN-^{1}H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.92 (dd, *J*=4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.22-8.08 (m, 2H), 7.74-7.61 (m, 2H), 7.43 (dd, *J*=8.4, 4.2 Hz,

1H), 3.65 (tt, *J*=10.7, 6.9 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J*=18.3, 7.7 Hz, 1H), 2.66-2.30 (m, 4H), 2.20-2.02 (m, 1H).

Preparación 333B: 7-(isoquinolin-6-il)-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-2,4-diona

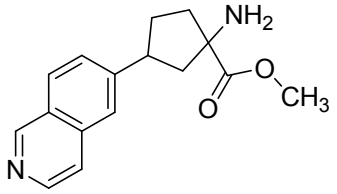


(333B)

A una mezcla de 3-(isoquinolin-6-il)ciclopentanona (820 mg, 3.88 mmol) y cianuro de potasio (379 mg, 5.82 mmol) en EtOH (20 ml) y agua (10 ml) en un recipiente a presión, se agregó cianuro de potasio (379 mg, 5.82 mmol). El recipiente se selló y se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se ventiló. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaCl saturado. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener 890 mg de 7-(isoquinolin-6-il)-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-2,4-diona. Tiempo de retención de HPLC = 0.65 min (condición G); LC/MS M^{+1} = 393. RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.65 (d, *J*=12.3 Hz, 1H), 8.86 (dd, *J*=4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.36-8.25 (m, 1H), 7.99 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.74 (ddd, *J*=16.5, 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J*=8.4, 4.2 Hz, 1H), 3.65-3.39 (m, 1H), 2.56 (dd,

J=13.6, 8.1 Hz, 1H), 2.41-2.08 (m, 3H), 2.03-1.78 (m, 2H).

Preparación 333C: 1-amino-3-(isoquinolin-6-il)ciclopentancarboxilato de metilo

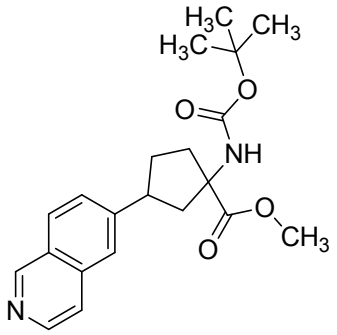


(333C)

A una mezcla de 7-(isoquinolin-6-il)-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-2,4-diona (890 mg, 3.16 mmol) en MeOH (20 ml), se agregó NaOH 2 N. Después de calentarse durante 2 días, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se secó. El producto crudo se suspendió en MeOH. Se hizo burbujear HCl (g) durante 15 minutos, luego la mezcla de reacción se calentó a 80°C. El solvente se retiró parcialmente al vacío, luego la mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC. Condiciones de HPLC: Columna Phenomenex Luna 5 micrómetros C18 (250 x 30 mm); 10-100% de MeCN/agua (0.1% de TFA); gradiente de 25 minutos; 30 ml/min. Se recuperaron 750 mg de 1-amino-3-(isoquinolin-6-il)ciclopentancarboxilato de metilo. Tiempo de retención de HPLC = 0.43 min (condición G); LC/MS M^{+1} = 271.

Preparación 333D: 1-(terc-butoxicarbonilamino)-3-

(isoquinolin-6-il) ciclopentancarboxilato de metilo

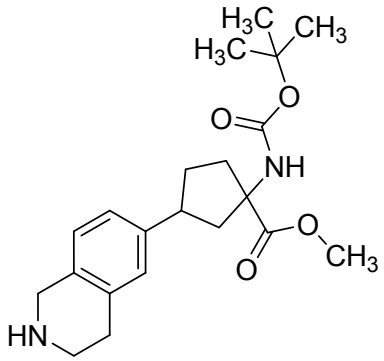


(333D)

A una mezcla de 1-amino-3-(isoquinolin-6-il)ciclopentancarboxilato de metilo y DIEA (1.022 ml, 5.85 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se agregó $(Boc)_2O$ (1.359 ml, 5.85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaCl saturado. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó en un cartucho de gel de sílice (24 g) usando un gradiente de EtOAc/Hex (0-100% de EtOAc en 12 CV). Se recuperaron 380 mg de 1-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(isoquinolin-6-il)ciclopentancarboxilato de metilo. Tiempo de retención de HPLC = 0.72 min (condición G); LC/MS M^{+1} = 371. RMN-^{1}H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.88 (dd, *J*=4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J*=18.3, 8.8 Hz, 2H), 7.73-7.63 (m, 2H), 7.39

(dd, *J*=8.3, 4.3 Hz, 1H), 5.36-5.02 (m, 1H), 3.81 (d, *J*=3.1 Hz, 3H), 3.68-3.43 (m, 1H), 2.67-2.25 (m, 3H), 2.21-1.80 (m, 3H), 1.47 (d, *J*=5.1 Hz, 9H).

Preparación 333E: 1-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il) ciclopentancarboxilato de metilo

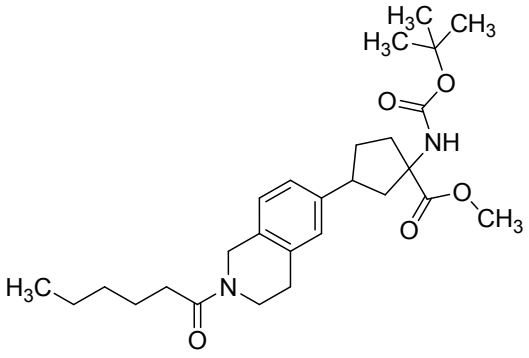


(333E)

A una mezcla de 1-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(isoquinolin-6-il) ciclopentancarboxilato de metilo (280 mg, 0.756 mmol) en ácido acético (10 ml), se agregó óxido de platino(IV) (17.16 mg, 0.076 mmol). La mezcla de reacción se hidrogenó en un agitador Parr durante 2 horas a 40 PSI de hidrógeno. El catalizador se retiró mediante filtración, y la mezcla se concentró para obtener 200 mg de 1-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)ciclopentancarboxilato de metilo. Tiempo de retención de HPLC = 0.70 min (condición G); LC/MS M^{+1} = 375.

Preparación 333F: 1-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(2-

hexanoil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)ciclopentancarboxilato de metilo



(333F)

A una mezcla de 1-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)ciclopentancarboxilato de metilo (200 mg, 0.534 mmol) y DIEA (200 µl, 1.145 mmol) en DCM (5 ml), se agregó cloruro de hexanoilo (74.7 µl, 0.534 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaCl saturado. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó en un cartucho de gel de sílice (24 g) usando un gradiente de EtOAc/Hex (0-100% de EtOAc en 13 CV). Se recuperaron 140 mg de 1-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(2-hexanoil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)ciclopentancarboxilato de metilo. Tiempo de retención de HPLC = 1.12 min (condición G); LC/MS M^{+1} = 473.

Ejemplos 333 a 335:

A una mezcla de 1-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-

hexanoil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)ciclopentancarboxilato de metilo (140 mg, 0.296 mmol) en DCM (2 ml), se agregó TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La LCMS muestra la eliminación completa del grupo Boc. La mezcla se concentró al vacío, se agregó MeOH (5 ml) y luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (56.0 mg, 1.481 mmol). Después de 1 hora, se agregó más borohidruro de sodio (112.0 mg, 3.5 mmol). La reacción se inactivó con agua. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaCl saturado. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. Condiciones de HPLC: Columna Phenomenex Luna 5 micrómetros C18 (30 x 100 mm); MeCN (0.1% de TFA)/agua (0.1% de TFA); 10%-100% de gradiente durante 15 minutos; 30 ml/min. Se recuperaron 44 mg de 1-(6-(3-amino-3-(hidroximetil)ciclopentil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)hexan-1-ona. Los isómeros individuales se separaron usando una columna CHIRALPAK® AS-H en condiciones de SFC (15% de MeOH con 0.1% de DEA en CO_2).

Ejemplo 333: Isómero 1 (9 mg, racémico) Tiempo de retención de HPLC = 6.60 min (condición H); LC/MS M^{+1} = 393. RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.17 (br. s., 3H), 3.77 (t, *J*=6.5 Hz, 2H), 3.58-3.43 (m, 2H), 3.10 (tt, *J*=11.3, 7.2 Hz, 1H), 2.73 (t, *J*=6.5 Hz, 2H), 2.54 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.29

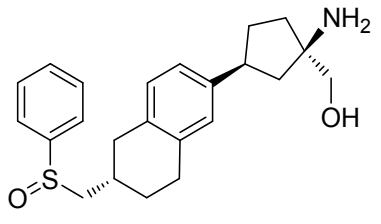
(dd, *J*=13.1, 7.6 Hz, 1H), 2.03-1.90 (m, 3H), 1.89-1.70 (m, 2H), 1.69-1.53 (m, 3H), 1.42-1.16 (m, 5H), 0.97-0.81 (m, 3H).

Ejemplo 334: Isómero 2 (10 mg, homoquiral) Tiempo de retención de HPLC = 6.54 min (condición H); LC/MS M^{+1} = 393. RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.13 (br. s., 3H), 3.76 (t, *J*=6.6 Hz, 2H), 3.62-3.45 (m, 2H), 3.43-3.36 (m, 1H), 2.85 (q, *J*=7.3 Hz, 1H), 2.72 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.54 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.28-2.01 (m, 2H), 1.98-1.87 (m, 2H), 1.81-1.51 (m, 5H), 1.45-1.10 (m, 6H), 0.89 (br. s., 3H).

Ejemplo 335: Isómero 3 (8.5 mg, homoquiral) Tiempo de retención de HPLC = 6.54 min (condición H); LC/MS M^{+1} = 393. RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.67 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (dd, J=7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.33-7.23 (m, 4H), 7.22-7.15 (m, 1H), 3.57-3.44 (m, 4H), 3.23 (ddd, J=10.9, 7.4, 3.7 Hz, 1H), 2.74 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.31 (dd, J=13.1, 7.8 Hz, 1H), 2.15-1.97 (m, 4H), 1.89-1.69 (m, 2H), 1.67-1.56 (m, 1H), 1.49 (s, 6H), MS (m+1) = 393. No se determinó la estereoquímica absoluta de los isómeros.

Ejemplo 336

(((1R,3S)-1-amino-3-((6S)-6-((fenilsulfinil)metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) ciclopentil)metanol



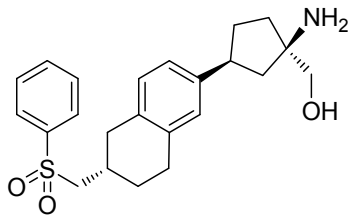
(336)

A una solución transparente agitada de ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-((feniltio)metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol (6 mg, 0.016 mmol), DMSO (0.035 ml, 0.490 mmol) y ácido L-10-(-)-canforsulfónico (18.96 mg, 0.082 mmol) en diclorometano (0.5 ml) y metanol (0.2 ml) enfriada con hielo seco, se agregó 77% de *m*-CPBA (3.66 mg, 0.016 mmol). La temperatura se elevó a 0°C durante 30 min. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa (Waters Xbridge C18 19 x 100 mm; gradiente durante 8 min de 20 a 100% de solvente B; solvente A: 10% de MeOH: 90% de H_2O: 0.1% de TFA, Solvente B: 90% de MeOH, 10% de H_2O, 0.1% de TFA), la concentración, la basificación con K_2CO_3 y la extracción con acetato de etilo produjeron ((1R,3S)-1-amino-3-((6S)-6-((fenilsulfinil)metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil) metanol (6 mg, 0.015 mmol) como un sólido vidrioso. LC/MS M^{+1} = 384. RMN-^{1}H (500MHz, CLOROFORMO-d) δ

7.68-7.62 (m, 2H), 7.56-7.47 (m, 3H), 7.03-6.94 (m, 3H), 3.50-3.41 (m, 2H), 3.18-2.90 (m, 3H), 2.87-2.77 (m, 2H), 2.73-2.52 (m, 2H), 2.47-2.36 (m, 1H), 2.26 (dd, *J*=13.3, 7.8 Hz, 1H), 2.21-1.97 (m, 2H), 1.96-1.82 (m, 1H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 2H), 1.49 (dd, *J*=13.3, 11.1 Hz, 1H).

Ejemplo 337

((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-((fenilsulfonil)metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) ciclopentil)metanol



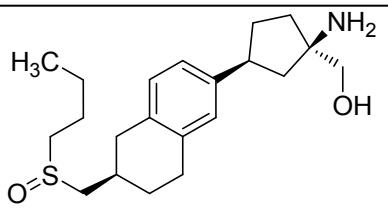
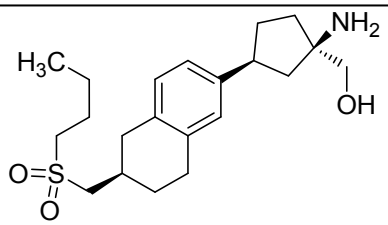
(337)

A una solución agitada de ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-((feniltio)metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol (2 mg, 5.44 µmol) y ácido L-10-(-)-canforsulfónico (6.32 mg, 0.027 mmol) en diclorometano (5 ml), se agregó 77% de *m*-CPBA (3.13 mg, 10.88 µmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La purificación mediante HPLC de fase inversa (Waters Xbridge C18 19 x 100 mm; gradiente durante 8 min de 30 a 100% de solvente B; solvente A: 10% de MeOH: 90% de H_2O: 0.1% de TFA, Solvente B: 90% de MeOH, 10% de H_2O, 0.1% de TFA), la concentración, la basificación con solución acuosa de K_2CO_3 y la extracción con

acetato de etilo produjeron ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-((fenilsulfonil)metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol (2 mg, 4.76 µmol) como un sólido. LC/MS M^{+1} = 400. Tiempo de retención de HPLC = 7.04 min (condición L) RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.99-7.93 (m, 2H), 7.77-7.70 (m, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.01-6.87 (m, 3H), 3.53-3.42 (m, 2H), 3.27 (dd, *J*=6.3, 5.0 Hz, 2H), 3.07-2.88 (m, 2H), 2.80-2.71 (m, 2H), 2.55 (dd, *J*=16.3, 9.9 Hz, 1H), 2.40-2.14 (m, 2H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.95-1.67 (m, 3H), 1.64-1.49 (m, 2H).

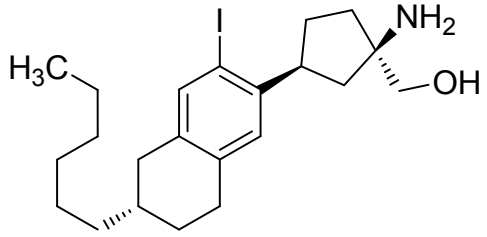
Los ejemplos en la Tabla 19 se prepararon de acuerdo con los procedimientos generales de los Ejemplos 336 y 337.

Tabla 19

Ej. N.°	Estructura	MW	Tiempo de retención de HPLC (min)	Condición de HPLC	MS (M^{+1})
338		363.6	2.21	C	364
339		379.6	2.17	C	380

Ejemplo 343

((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-hexil-3-yodo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) ciclopentil)metanol, TFA



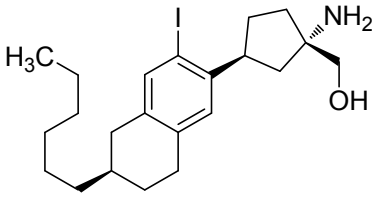
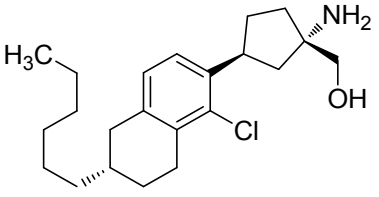
(343)

A una solución de ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-hexil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol, TFA (véase PCT/US2014/017534) (10 mg, 0.023 mmol) en TFA (1 ml), se agregó NIS (15,22 mg, 0.068 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1 h, la LCMS mostró consumo completo del material de inicio. El solvente se retiró, y se llevó a cabo purificación en HPLC preparativa. HPLC: condición = inyección de 2 ml, tiempo de gradiente de 5 min, inicio B = 20% a 100%, tiempo de detención de 15 min, Solvente A= 0.1% de TFA en agua, Solvente B = 0.1% de TFA en MeCN, columna = LUNA, longitud de onda de 220 nm. ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-hexil-3-yodo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil) metanol, TFA (3.5 mg, 5.78 µmol) se aisló con >95% de pureza. Tiempo de retención de HPLC = 12.3 min (condición L) LC/MS M^{+1} = 456. RMN-^{1}H

(400MHz, METANOL-d_4) δ 7.56 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.54-3.41 (m, 2H), 3.01 (tt, J=11.1, 7.2 Hz, 1H), 2.87-2.69 (m, 3H), 2.34 (dd, J=16.2, 10.5 Hz, 1H), 2.20 (dd, J=13.0, 7.5 Hz, 1H), 2.07-1.84 (m, 3H), 1.83-1.60 (m, 3H), 1.60-1.48 (m, 1H), 1.47-1.25 (m, 11H), 1.00-0.88 (m, 3H).

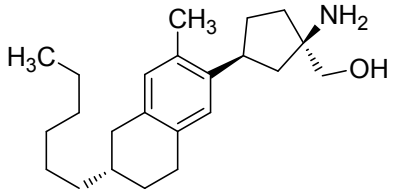
Los ejemplos en la Tabla 20 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 343.

Tabla 20

Ej. N.°	Estructura	MW	Tiempo de retención de HPLC (min)	Método de HPLC:	MS (M^{+1})
344		455.4	12.2	L	456
345		363.9	10.9	L	364/366

Ejemplo 346

((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-hexil-3-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) ciclopentil)metanol, TFA



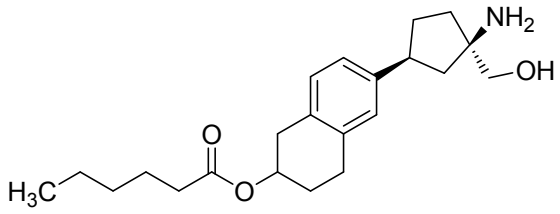
(346)

A una solución de ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-hexil-3-yodo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol, TFA (90 mg, 0.158 mmol) (que se secó mediante evaporación de tolueno) y acetilacetonato férrico (11,16 mg, 0.032 mmol) en una mezcla de THF (1.5 ml) y N-metilo-2-pirrolidinona (.3 ml), se agregó bromuro de metilmagnesio (0.263 ml, 0.790 mmol) a temperatura ambiente. La LCMS mostró el producto deseado junto con el material de inicio y el producto desyodado. La mezcla se inyectó a través de HPLC. HPLC: condición = inyección de 2 ml, tiempo de gradiente de 5 min, inicio B = 20% a 100%, tiempo de detención de 15 min, Solvente A= 0.1% de TFA en agua, Solvente B = 0.1% de TFA en MeCN, columna = LUNA, longitud de onda de 220. ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-hexil-3-metilo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol, TFA (15 mg, 0.031 mmol) se aisló con >95% de pureza. Tiempo de retención de HPLC = 11,6 min (condición L) LC/MS M^{+1} = 344. RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ

7.05-6.99 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.54-3.41 (m, 2H), 3.01 (tt, J=11.1, 7.2 Hz, 1H), 2.87-2.69 (m, 3H), 2.34 (dd, J=16.2, 10.5 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (dd, J=13.0, 7.5 Hz, 1H), 2.07-1.84 (m, 3H), 1.83-1.60 (m, 3H), 1.60-1.48 (m, 1H), 1.47-1.25 (m, 11H), 1.00-0.88 (m, 3H).

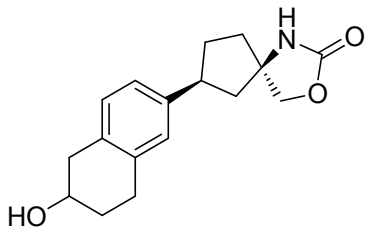
Ejemplo 347

6-((1S,3R)-3-amino-3-(hidroximetil)ciclopentil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il hexanoato, TFA



(347)

Preparación 347A: (5R,7S)-7-(6-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona

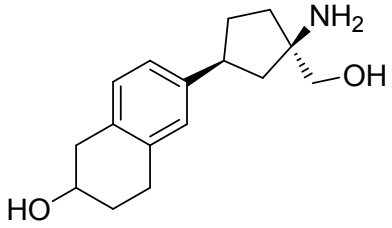


(347A)

A una solución de (5R,7S)-7-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (200 mg, 0.701 mmol) en MeOH (7009 µl) a 0°C, se agregó borohidruro de sodio (53.0 mg, 1.402 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y luego se calentó a temperatura ambiente. La LCMS mostró que se había

completado. El solvente se retiró, la suspensión se diluyó con DCM y se lavó dos veces con DCM. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y se concentró para obtener (5R,7S)-7-(6-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (201 mg, 0.699 mmol). El material se usó directamente para otra reacción. Tiempo de retención de HPLC = 0.75 min (condición G); LC/MS M^{+1} = 288.

Preparación 347B: 6-((1S,3R)-3-amino-3-(hidroximetil)ciclopentil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

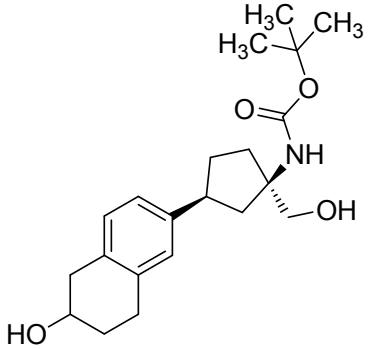


(347B)

A una mezcla de (5R,7S)-7-(6-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (200 mg, 0.696 mmol) en dioxano (5 ml), se agregó NaOH 1 N (6.96 mL, 6.96 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 14 h. La LCMS mostró consumo completo del material de inicio. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con H_2O. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener 6-((1S,3R)-3-amino-3-(hidroximetil)ciclopentil)-1,2,3,4-

tetrahidronaftalen-2-ol (180 mg, 0.689 mmol). Tiempo de retención de HPLC = 4.9 min (condición L) LC/MS M^{+1} = 262. RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.06-6.95 (m, 3H), 4.10-3.96 (m, 1H), 3.73-3.52 (m, 2H), 3.16-3.07 (m, 1H), 3.02 (dd, *J*=16.3, 4.6 Hz, 1H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.82 (dd, *J*=9.5, 5.9 Hz, 1H), 2.68 (dd, *J*=16.2, 8.0 Hz, 1H), 2.48-2.37 (m, 1H), 2.16-2.08 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.99-1.86 (m, 3H), 1.83-1.67 (m, 2H).

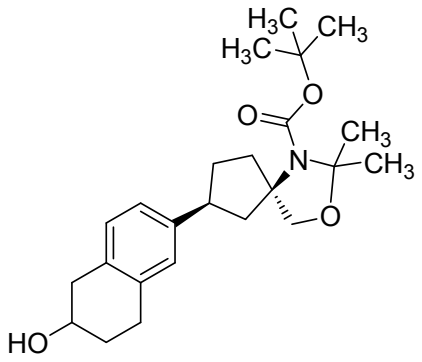
Preparación 347C: ((1R,3S)-3-(6-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1-(hidroximetil)ciclopentil)carbamato



(347C)

A una solución de 6-((1S,3R)-3-amino-3-(hidroximetil)ciclopentil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (182 mg, 0.696 mmol) en DCM (6964 µl), se agregó BOC_2O (243 µl, 1.045 mmol) y trietilamina (146 µl, 1.045 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y la LCMS mostró consumo completo del material de inicio. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 1 N. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener ((1R,3S)-3-(6-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1-(hidroximetil) ciclopentil)carbamato de terc-butilo (250 mg, 0.692 mmol) como un aceite. Tiempo de retención de HPLC = 0.89 min (condición G); LC/MS M^{+1} = 364.

Preparación 347D: 7-(6-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-2,2-dimetil-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-1-carboxilato de (5R,7S)-terc-butilo



(347D)

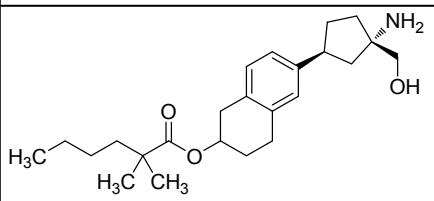
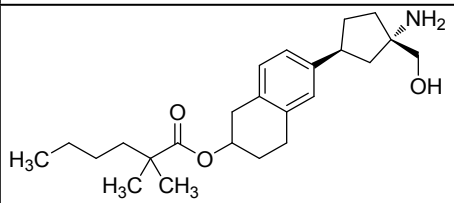
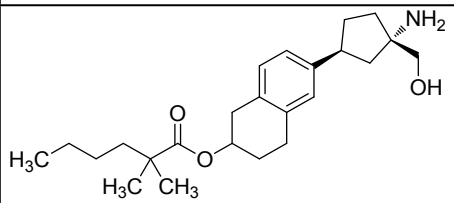
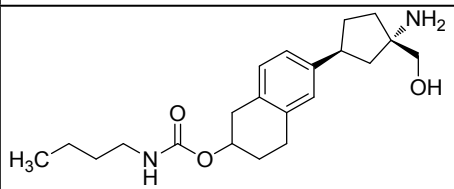
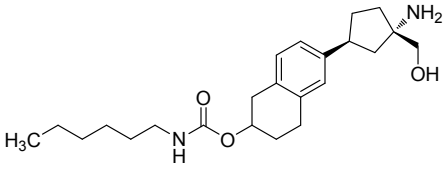
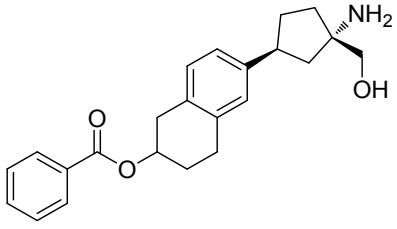
A una solución de ((1R,3S)-3-(6-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1-(hidroximetil)ciclopentil)carbamato de terc-butilo (250 mg, 0.692 mmol) en acetona (6916 µl), se agregó 2,2-dimetoxipropano (170 µl, 1.383 mmol), y luego BF_3•OEt_2 (175 µl, 1.383 mmol). La reacción se controló mediante LCMS, y luego de 1 h, se formó una cantidad considerable del producto deseado (RT de 1.14 min). La reacción se inactivó con 0.5 ml de Et_3N para obtener BF_3 complejo. El solvente se retiró a presión reducida y se colocó al vacío para obtener 7-(6-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-2,2-dimetil-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-1-carboxilato de (5R,7S)-terc-butilo (278 mg, 0.692 mmol). Tiempo de retención de HPLC = 1.16 min (condición G); LC/MS M^{+1} = 402.

A una solución de 7-(6-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-2,2-dimetil-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-1-carboxilato de (5R,7S)-terc-butilo (0.040 g, 0.1 mmol) en DCM (1.000 ml) se agregó piridina

(0.024 ml, 0.300 mmol) y cloruro de hexanoilo (0.028 ml, 0.200 mmol) a temperatura ambiente. La LCMS mostró rápida conversión al producto deseado a 1,41 min. Tiempo de retención de HPLC = 1.41 min (condición G); LC/MS M^{+1} = 500.4. A esta solución se agregó TFA (1 ml), y luego de la reacción, se sometió a LCMS. La LCMS mostró rápida conversión al compuesto deseado. La mezcla se concentró a presión reducida, se disolvió en MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa:HPLC: condición = inyección de 2 ml, tiempo de gradiente de 5 min, inicio B = 20% a 100%, tiempo de detención de 15 min, Solvente A= 0.1% de TFA en agua, Solvente B = 0.1% de TFA en MeCN, columna = LUNA, longitud de onda de 220. 6-((1S,3R)-3-amino-3-(hidroximetil)ciclopentil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il hexanoato, TFA (16 mg, 0.030 mmol) se aisló como un aceite incoloro con pureza >95%. Tiempo de retención de HPLC = 0.89 min (condición G) LC/MS M^{+1} = 361. RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.11-6.92 (m, 3H), 5.24-5.13 (m, 1H), 3.73-3.54 (m, 2H), 3.08 (dd, *J*=16.6, 4.7 Hz, 2H), 3.01-2.88 (m, 1H), 2.88-2.77 (m, 2H), 2.50-2.38 (m, 1H), 2.36-2.25 (m, 2H), 2.13 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 2.09-1.87 (m, 4H), 1.74 (t, *J*=12.8 Hz, 1H), 1.61 (quin, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.43-1.22 (m, 4H), 0.96-0.83 (m, 3H).

Los ejemplos en la Tabla 21 se prepararon de acuerdo con los procedimientos generales del Ejemplo 347.

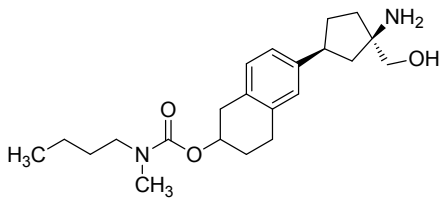
Tabla 21

Ej. N.°	Estructura	MW	Tiempo de retención de HPLC (min)	Método de HPLC:	MS (M^{+1})	Comentario
348		387.6	0.84	G	388	
349		387.6	9.00	L	388	Isómero 1
350		387.6	9.05	L	388	Isómero 2
351		360.5	6.9	L	361	
352		388.3	7.9	L	389	
353		365.5	7.6	L	366	

Procedimiento de separación de los Ejemplos 349 y 350: Condiciones cromatográficas preparativas: Instrumento: Berger SFC MGII; columna: Chiral AD-H 25 X 3 cm ID, 5µm; velocidad de flujo: 85.0 ml/min; fase móvil: 85/15 de CO_2/MeOH con 0.1% de DEA; longitud de onda del detector: 220 nm; preparación de las muestras y volumen de inyección: 2500 µl de 20 mg disueltos en 6 ml de MeOH/ACN. Condiciones cromatográficas analíticas: Instrumento: SFC analítica Berger; columna: Chiral AD-H 250 X 4.6 mm ID, 5µm; velocidad de flujo: 2.0 ml/min; fase móvil: 80/20 de CO_2/MeOH con 0.1% de DEA.

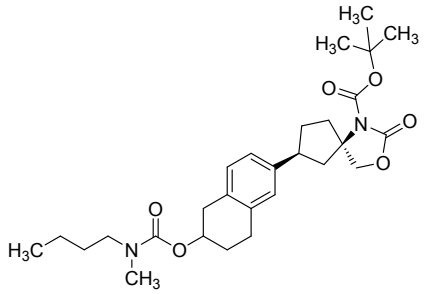
Ejemplo 354

6-((1S,3R)-3-amino-3-(hidroximetil)ciclopentil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il butil(metil)carbamato, TFA



(354)

Preparación 354A: 7-(6-((butil(metil)carbamoil)oxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-2,2-dimetil-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-1-carboxilato de (5R,7S)-terc-butilo



(354A)

A una solución de 7-(6-((butilcarbamoil)oxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-2,2-dimetil-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-1-carboxilato de (5R,7S)-terc-butilo (0.050 g, 0.1 mmol) en THF (2 ml) se agregó terc-butóxido de potasio (0.045 g, 0.400 mmol) y luego MeI (0.025 ml, 0.400 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, cuando la LCMS mostró consumo completo. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con HCI 1 N, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El material resultante se usó directamente en la siguiente reacción. Tiempo de retención de HPLC = 1.95 min (condición G); LC/MS M^{+1} = 515.

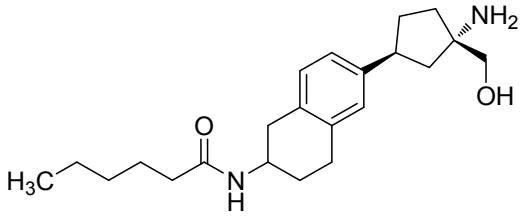
Ejemplo 354:

A una solución de 7-(6-((butil(metil)carbamoil)oxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-2,2-dimetil-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-1-carboxilato de (5R,7S)-terc-butilo (51.5 mg, 0.1 mmol) en DCM (2 ml), se agregó TFA (1 ml). La solución se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, cuando la LCMS mostró consumo completo. El solvente se retiró

a presión reducida, y el aceite resultante se disolvió en MeOH. La solución se inyectó en HPLC. Condición = inyección de 2 ml, tiempo de gradiente de 5 min, inicio B = 20% a 100%, tiempo de detención de 15 min, Solvente A= 0.1% de TFA en agua, Solvente B = 0.1% de TFA en MeCN, columna = LUNA, longitud de onda de 220, para obtener 6-((1S,3R)-3-amino-3-(hidroximetil)ciclopentil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il butil(metil)carbamato, TFA (12 mg, 0.023 mmol) con >95% de pureza. Tiempo de retención de HPLC = 7.31 min (condición L); LC/MS M^{+1} = 375. RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.12-6.97 (m, 3H), 5.15-4.99 (m, 1H), 3.64 (dd, *J*=13.9, 12.5 Hz, 2H), 3.20-3.01 (m, 4H), 3.01-2.75 (m, 6H), 2.43 (dd, *J*=12.2, 6.9 Hz, 1H), 2.20-2.09 (m, 1H), 2.09-1.89 (m, 5H), 1.73 (t, *J*=12.8 Hz, 1H), 1.61-1.47 (m, 1H), 1.47-1.25 (m, 2H), 1.25-1.07 (m, 1H), 0.97 (t, *J*=7.2 Hz, 1.5H), 0.87-0.72 (m, 1.5H) mixture of 1:1 rotamer.

Ejemplo 355

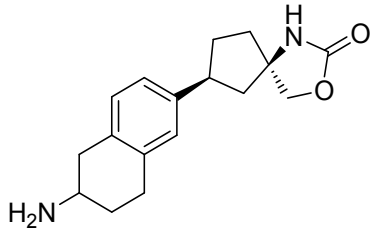
N-(6-((1S,3R)-3-amino-3-(hidroximetil)ciclopentil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)hexanamida, TFA



(355)

Preparación 355A: (5R,7S)-7-(6-amino-5,6,7,8-

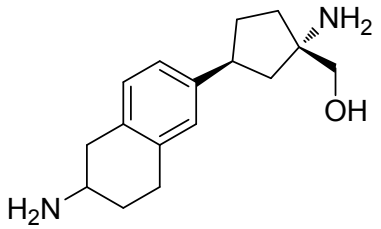
tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona



(355A)

A una solución de (5R,7S)-7-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (50 mg, 0.175 mmol) en MeOH (1752 µl) se agregó acetato de amonio (135 mg, 1.752 mmol), y luego cianoborohidruro de sodio (16.52 mg, 0.263 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La LCMS mostró consumo completo del material de inicio. Luego, se agregaron 4 ml de HCI 1 N, y el solvente se retiró a presión reducida. Se agregó DCM, y la capa orgánica se lavó dos veces con HCI 1 N. La capa acuosa se basificó con NaOH 1 N y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron para obtener (5R,7S)-7-(6-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (44 mg, 0.154 mmol) como un aceite marrón. El material se usó directamente para otra reacción. Tiempo de retención de HPLC = 0.55 min (condición G); LC/MS M^{+1} = 287.

Preparación 355B: ((1R,3S)-1-amino-3-(6-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol



(355B)

A una solución de (5R,7S)-7-(6-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (44 mg, 0.154 mmol) en dioxano (1536 µl) en un vial, se agregó NaOH (1536 µl, 1.536 mmol). El vial se selló y se calentó a 100°C durante 1 h. La LCMS mostró conversión completa. Luego, se agregaron 4 ml de NaOH 1 N, y la capa acuosa se lavó tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron para obtener ((1R,3S)-1-amino-3-(6-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) ciclopentil)metanol (20 mg, 0.077 mmol) como un aceite. Tiempo de retención de HPLC = 0.42 min (condición G); LC/MS M^{+1} = 261.

Ejemplo 355:

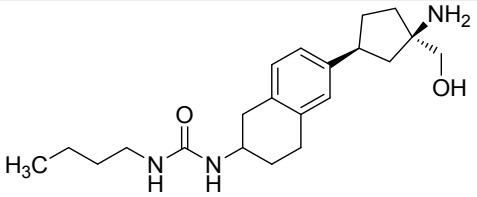
A una solución de ((1R,3S)-1-amino-3-(6-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol (10 mg, 0.038 mmol) en DCM (384 µl), se agregó cloruro de hexanoilo (6.44 µl, 0.046 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 15 min, y la reacción se inactivó con NaOH 1 N. La capa acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en MeOH. La

solución se inyectó en la preparación de HPLC: condición = inyección de 2 ml, tiempo de gradiente de 5 min, inicio B = 20% a 100%, tiempo de detención de 15 min, Solvente A= 0.1% de TFA en agua, Solvente B = 0.1% de TFA en MeCN, columna = LUNA, longitud de onda de 220 nm. N-(6-((1S,3R)-3-amino-3-(hidroximetil)ciclopentil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)hexanamida, TFA (3.7 mg, 7.44 µmol) se obtuvo con >95% de pureza. Tiempo de retención de HPLC = 6.59 min (condición L) LC/MS M^{+1} = 359. RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.10-6.98 (m, 3H), 4.13-4.00 (m, 1H), 3.64 (dd, *J*=13.6, 11.0 Hz, 2H), 3.20-3.07 (m, 1H), 3.01 (dd, *J*=16.0, 4.5 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J*=8.0, 5.0 Hz, 2H), 2.65 (dd, *J*=16.3, 9.7 Hz, 1H), 2.43 (dd, *J*=13.3, 6.1 Hz, 1H), 2.21 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.17-2.01 (m, 2H), 2.01-1.87 (m, 3H), 1.79-1.57 (m, 4H), 1.44-1.27 (m, 4H), 0.94 (t, *J*=7.0 Hz, 3H).

El Ejemplo 356 en la Tabla 22 se preparó de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 355.

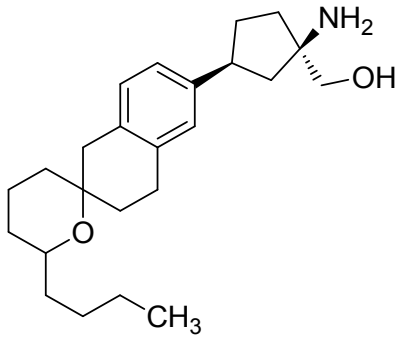
Tabla 22

Ej. N.°	Estructura	MW	Tiempo de retención de HPLC (min)	Método de HPLC	MS (M^{+1})

356		359.5	0.61	G	360

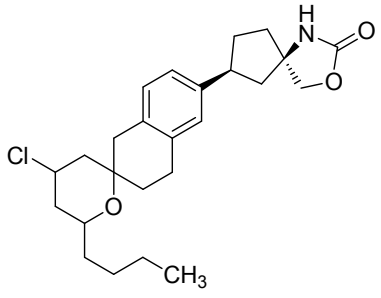
Ejemplo 357

((1R,3S)-1-amino-3-(6'-butil-3,3',4,4',5',6'-hexahidro-1H-spiro[naftalen-2,2'-piran]-6-il)ciclopentil)metanol



(357)

Preparación 357A: 5R,7S)-7-(6'-butil-4'-cloro-3,3',4,4',5',6'-hexahidro-1H-spiro[naftalen-2,2'-piran]-6-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona

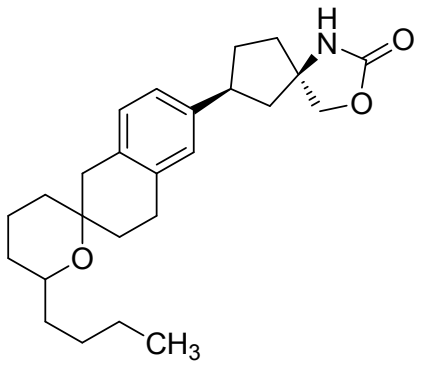


(357A)

A una solución de (5R,7S)-7-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (200 mg, 0.701 mmol) y oct-1-en-4-ol (180 µl, 1.402 mmol) en CH_2Cl_2 (7009 µl) a temperatura ambiente, se agregó

cloruro de estaño(IV) (841 µl, 0.841 mmol). La LCMS mostró que la reacción estaba completa dentro de las 2 h. La reacción se inactivó mediante $NaHCO_3$ saturado, y la capa acuosa se volvió a extraer tres veces con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se purificó mediante HPLC preparativa (condición = inyección de 2 ml, tiempo de gradiente de 5 min, inicio B = 20% a 100%, tiempo de detención de 15 min, Solvente A= 0.1% de TFA en agua, Solvente B = 0.1% de TFA en MeCN, columna = LUNA, longitud de onda de 220) para obtener (5R,7S)-7-(6'-butil-4'-cloro-3,3',4,4',5',6'-hexahidro-1H-spiro[naftalen-2,2'-piran]-6-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (149 mg, 0.345 mmol) como un sólido marrón, que se usó directamente para otra reacción. Tiempo de retención de HPLC = 1.18 min (condición G) LC/MS M^{+1} = 432/434.

Preparación 357B: (5R,7S)-7-(6'-butil-3,3',4,4',5',6'-hexahidro-1H-spiro[naftalen-2,2'-piran]-6-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona



(357B)

A una solución de (5R,7S)-7-(6'-butil-4'-cloro-3,3',4,4',5',6'-hexahidro-1H-spiro[naftalen-2,2'-piran]-6-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (300 mg, 0.694 mmol) en i-PrOH (3472 µl) se agregó HCl (6945 µl, 41.7 mmol) y luego zinc (4540 mg, 69.4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C y luego se sometió a LCMS. Se midió una conversión de >90% luego de 3 días. La mezcla heterogénea se filtró a través de Celite, que se eluyó con EtOAc. El aceite obtenido luego de la concentración a presión reducida se purificó mediante HPLC preparativa (condición = inyección de 2 ml, tiempo de gradiente de 5 min, inicio B = 20% a 100%, tiempo de detención de 15 min, Solvente A= 0.1% de TFA en agua, Solvente B = 0.1% de TFA en MeCN, columna = LUNA, longitud de onda de 220) para obtener (5R,7S)-7-(6'-butil-3,3',4,4',5',6'-hexahidro-1H-spiro[naftalen-2,2'-piran]-6-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (100 mg, 0.252 mmol) como un sólido blanco, que se usó directamente para otra

reacción. Tiempo de retención de HPLC = 1.21 min (condición G) LC/MS M^{+1} = 398.3. Luego, se realizó la separación de estereoisómeros. Una muestra de aproximadamente 110 mg se resolvió. Se recolectaron 4 isómeros. Condiciones cromatográficas preparativas: Instrumento: Berger SFC MGII; columna: Chiral OJ-H 25 X 3 cm ID, 5µm; velocidad de flujo:

85.0 ml/min; fase móvil: 85/15 de CO_2/1:1 MeOH:CAN; longitud de onda del detector: 220 nm; preparación de las muestras y volumen de inyección: 1000 µL de 1100 mg disueltos en 7 ml de MeOH/ACN. Condiciones cromatográficas analíticas: Instrumento: SFC analítica Berger; columna: Chiral OJ-H 250 X 4.6 mm ID, 5µm; velocidad de flujo: 2.0 ml/min; fase móvil: 87/13 de CO_2/1:1 MeOH:CAN.

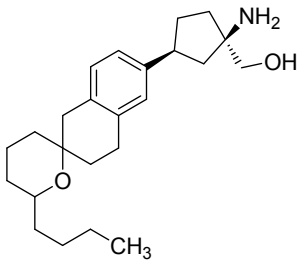
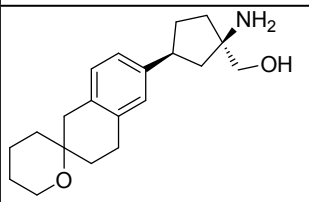
Ejemplo 357: ((1R,3S)-1-amino-3-(6'-butil-3,3',4,4',5',6'-hexahidro-1H-spiro[naftalen-2,2'-piran]-6-il)ciclopentil)metanol, TFA (Isómero 1)

A una solución de Isómero I de (5R,7S)-7-(6'-butil-3,3',4,4',5',6'-hexahidro-1H-spiro[naftalen-2,2'-piran]-6-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (17 mg, 0.043 mmol) en dioxano (428 µl) se agregó NaOH (428 µl, 0.428 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C. La LCMS mostró conversión completa luego de 2 h. La mezcla de

reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y NaOH 1 N. La capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se diluyó en MeOH y se inyectó en HPLC: condición = inyección de 2 ml, tiempo de gradiente de 5 min, inicio B = 20% a 100%, tiempo de detención de 15 min, Solvente A= 0.1% de TFA en agua, Solvente B = 0.1% de TFA en MeCN, columna = LUNA, longitud de onda de 220 para obtener ((1R,3S)-1-amino-3-(6'-butil-3,3',4,4',5',6'-hexahidro-1H-spiro[naftalen-2,2'-piran]-6-il)ciclopentil)metanol, TFA, isómero 1 (15 mg, 0.031 mmol). Tiempo de retención de HPLC = 9.09 min (condición L). LC/MS M^{+1} = 372. RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.08-6.93 (m, 3H), 3.72-3.52 (m, 3H), 3.21-3.04 (m, 1H), 2.92-2.75 (m, 1H), 2.75-2.60 (m, 3H), 2.55-2.37 (m, 2H), 2.20-2.03 (m, 1H), 2.02-1.90 (m, 3H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.73 (t, *J*=12.8 Hz, 2H), 1.68-1.45 (m, 4H), 1.44-1.32 (m, 2H), 1.32-1.09 (m, 5H), 0.85 (t, *J*=7.0 Hz, 3H).

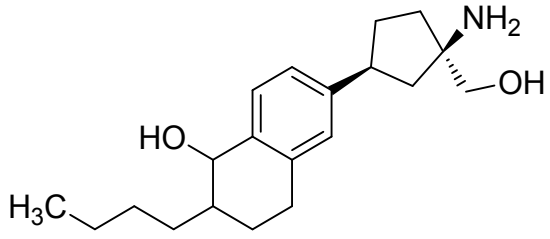
Los ejemplos en la Tabla 23 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 357.

Tabla 23

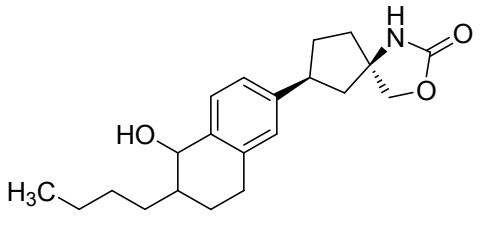
Ej. N.º	Estructura	MW	Tiempo de retención de HPLC (min)	Método de HPLC	MS (M^{+1})	Comentario
358		371.6	8.96	L	372	Isómero 2
359		371.6	8.98	L	372	Isómero 3
360		371.6	8.96	L	372	Isómero 4
361		315.5	6.68	L	316	--

Ejemplos 362 a 363

6-((1S,3R)-3-amino-3-(hidroximetil)ciclopentil)-2-butil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol, TFA



Preparación 362A: (5R,7S)-7-(6-butil-5-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona



(362A)

A una solución de (5R,7S)-7-(6-butil-7,8-dihidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (0.5 g, 1.536 mmol) en THF (15,36 ml), se agregó BH_3•DMS (0.307 ml, 1.536 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1.5 h. La LCMS mostró que no había material de inicio. A la mezcla de reacción se agregó NaOH 1 N (0.5 ml) y H_2O_2 (1.569 ml, 15.36 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc y luego se lavó con agua (2X). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se purificó en ISCO para obtener (5R,7S)-7-(6-butil-5-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (0.34 g, 0.990 mmol). RMN-^{1}H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.45 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.07 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.22-6.08 (m, 1H), 4.41 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 4.37-4.23 (m, 2H), 3.11-2.92 (m, 2H), 2.84-2.69 (m, 2H), 2.37-2.24 (m, 1H), 2.21-2.02 (m, 3H),

2.02-1.88 (m, 2H), 1.88-1.60 (m, 4H), 1.57-1.51 (m, 1H), 1.50-1.44 (m, 1H), 1.42-1.25 (m, 4H), 1.03-0.86 (m, 3H).

Ejemplos 362 y 363:

A una solución de (5R,7S)-7-(6-butil-5-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (22 mg, 0.064 mmol) en dioxano (320 µl), se agregó NaOH (641 µl, 0.641 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C y se agitó hasta que se observó conversión completa (2 h). La mezcla de reacción se enfrió y y se diluyó con agua y EtOAc. La capa acuosa se volvió a extraer tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se solubilizó en MeOH y se purificó mediante HPLC: condición = inyección de 2 ml, tiempo de gradiente de 5 min, inicio B = 20% a 100%, tiempo de detención de 15 min, Solvente A= 0.1% de TFA en agua, Solvente B = 0.1% de TFA en MeCN, columna = LUNA, longitud de onda de 220 nm. 6-((1S,3R)-3-amino-3-(hidroximetil)ciclopentil)-2-butil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol, TFA (9 mg, 0.02 mmol) se obtuvo con >95% de pureza. Condiciones cromatográficas preparativas: Instrumento: Berger SFC MGII; columna: Chiral OD-H 25 X 3 cm ID, 5µm; velocidad de flujo: 85.0 ml/min; fase móvil: 75/25 de CO_2/MeOH; longitud de onda

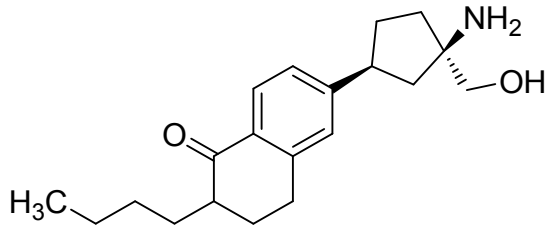
del detector: 220 nm; preparación de muestra y volumen de inyección: 700 µL-1000 µL de 52 mg disueltos en 2 ml de MeOH. Condiciones cromatográficas analíticas: Instrumento: SFC analítica Berger; columna: Chiral OD-H 250 X 4.6 mm ID, 5µm; velocidad de flujo: 2.0 ml/min; fase móvil: 80/20 de CO_2/MeOH.

Ejemplo 362: Isómero 1: Tiempo de retención de HPLC = 0.77 min (condición G); LC/MS M^{+1} = 318; RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.41 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.17-7.07 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.34 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J*=15.6, 11.7 Hz, 2H), 3.21-3.06 (m, 1H), 2.77 (t, *J*=6.3 Hz, 2H), 2.43 (dd, *J*=13.4, 7.0 Hz, 1H), 2.18-2.04 (m, 2H), 2.03-1.88 (m, 3H), 1.81-1.63 (m, 3H), 1.59-1.44 (m, 2H), 1.44-1.30 (m, 3H), 1.30-1.17 (m, 1H), 1.02-0.90 (m, 3H).

Ejemplo 363: Isómero 2: Tiempo de retención de HPLC = 0.78 min (condición G); LC/MS M^{+1} = 318; RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.41 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.17-7.07 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.34 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J*=15.6, 11.7 Hz, 2H), 3.21-3.06 (m, 1H), 2.77 (t, *J*=6.3 Hz, 2H), 2.43 (dd, *J*=13.4, 7.0 Hz, 1H), 2.18-2.04 (m, 2H), 2.03-1.88 (m, 3H), 1.81-1.63 (m, 3H), 1.59-1.44 (m, 2H), 1.44-1.30 (m, 3H), 1.30-1.17 (m, 1H), 1.02-0.90 (m, 3H).

Ejemplos 364 a 366

(5R,7S)-7-(6-butil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona



A una solución de (5R,7S)-7-(6-butil-5-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (150 mg, 0.437 mmol) en DCM (2184 µl) se agregó DMP (370 mg, 0.873 mmol) a temperatura ambiente. La LCMS mostró conversión completa luego de 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se extrajo con $Na_2S_2O_3$ 1 N y NaOH 1 N para obtener un compuesto oleoso, luego de concentrarse a presión reducida. El aceite resultante se solubilizó en MeOH y se purificó mediante HPLC: condición = inyección de 2 ml, tiempo de gradiente de 5 min, inicio B = 20% a 100%, tiempo de detención de 15 min, Solvente A= 0.1% de TFA en agua, Solvente B = 0.1% de TFA en MeCN, columna = LUNA, longitud de onda de 220. (5R,7S)-7-(6-butil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (128 mg, 0.375 mmol) se obtuvo con >95% de pureza. Tiempo de retención de HPLC = 1.24 min (condición G); LC/MS M^{+1} = 342; RMN-^{1}H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.98 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J*=8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.33

(dd, *J*=13.2, 8.1 Hz, 2H), 3.15-3.02 (m, 1H), 3.02-2.91 (m, 2H), 2.52-2.41 (m, 1H), 2.35 (dd, *J*=13.2, 7.3 Hz, 1H), 2.31-2.09 (m, 3H), 2.07-1.78 (m, 6H), 1.60-1.45 (m, 1H), 1.45-1.31 (m, 4H), 1.02-0.86 (m, 3H). Condiciones cromatográficas preparativas: Instrumento: Berger SFC MGII; columna: Chiral OD-H 25 X 3 cm ID, 5μm; velocidad de flujo: 80.0 ml/min; fase móvil: 75/25 de CO_2/MeOH; longitud de onda del detector: 220 nm; preparación de las muestras y volumen de inyección: 700 μL-1000 μL de 52 mg disueltos en 2 ml de MeOH. Condiciones cromatográficas analíticas: Instrumento: SFC analítica Berger; columna: Chiral OD-H 250 X 4.6 mm ID, 5μm; velocidad de flujo: 2.0 ml/min; fase móvil: 75/25 de CO_2/MeOH.

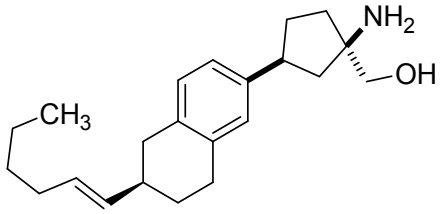
Ejemplo 365: Isómero 1: Tiempo de retención de HPLC = 1.24 min (condición G); LC/MS M^{+1} = 342; RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.89 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.35-7.16 (m, 2H), 3.60-3.46 (m, 2H), 3.17 (ddd, J=11.2, 7.0, 3.7 Hz, 1H), 3.10-2.92 (m, 2H), 2.57-2.43 (m, 1H), 2.39-2.18 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 1H), 2.04-1.75 (m, 6H), 1.63 (t, J=12.3 Hz, 1H), 1.58-1.34 (m, 4H), 1.01-0.89 (m, 3H).

Ejemplo 366: Isómero 2: Tiempo de retención de HPLC = 1.24 min (condición G); LC/MS M^{+1} = 342; RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.89 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.35-7.16 (m, 2H), 3.60-3.46 (m, 2H), 3.17 (ddd, J=11.2, 7.0, 3.7 Hz, 1H), 3.10-2.92 (m, 2H), 2.57-2.43 (m, 1H), 2.39-2.18 (m, 2H), 2.17-2.04 (m,

1H), 2.04-1.75 (m, 6H), 1.63 (t, J=12.3 Hz, 1H), 1.58-1.34 (m, 4H), 1.01-0.89 (m, 3H).

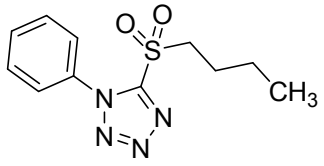
Ejemplo 367

((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-((E)-hex-1-en-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) ciclopentil)metanol



(367)

Preparación 367A: 5-(pentilsulfonil)-1-fenil-1H-tetrazol

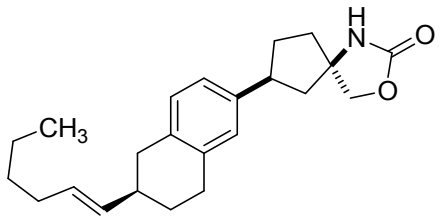


(367A)

Se agregó por goteo DEAD (727 µl, 4.59 mmol) a una solución de pentan-1-ol (300 mg, 3.40 mmol), 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiol (740 mg, 4.15 mmol) y Ph_3P (1089 mg, 4.15 mmol) en THF (20 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a un intervalo de temperatura de 0°C a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml), que se lavó con salmuera (2 x 20 ml), luego con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando una columna Isco (25 g, EtOAc/Hexano = 0-50%, tiempo de gradiente =25 min) para obtener 5-(pentiltio)-1-fenil-1H-tetrazol (650 mg). LC/MS M^{+1}

= 249. Se agregó molibdato de amonio tetrahidrato (679 mg, 0.550 mmol) en 30% de H_2O_2 (4064 µl, 39.8 mmol) a 0°C, y la solución resultante se agregó por goteo a una solución de 5-(pentiltio)-1-fenil-1H-tetrazol (650 mg, 2.62 mmol) en EtOH (20 ml) a 0°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Luego, se agregaron 30 ml de salmuera, y la mezcla se extrajo con EtOAc (80 ml), que se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para obtener el producto deseado, que se usó en el estado en que se encontraba. 5-(pentilsulfonil)-1-fenil-1H-tetrazol (700 mg). LC/MS M^{+1} = 281.

Preparación 367B: (5R,7S)-7-((R)-6-((E)-hex-1-en-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona.



(367B)

Se agregó por goteo KHMDS (418 µl, 0.209 mmol) a una solución de 5-(pentilsulfonil)-1-fenil-1H-tetrazol (25.8 mg, 0.092 mmol) y (R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carbaldehído (25 mg, 0.084 mmol) en THF (3 ml) a -78°C, y la solución resultante se agitó a esa temperatura durante 1 h.

Se agregó H_2O (1 ml), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Se agregaron 30 ml de salmuera, y la mezcla se extrajo con EtOAc (80 ml), que se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para obtener (5R,7S)-7-((R)-6-((E)-hex-1-en-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (5 mg). LC/MS M^{+1} = 354.

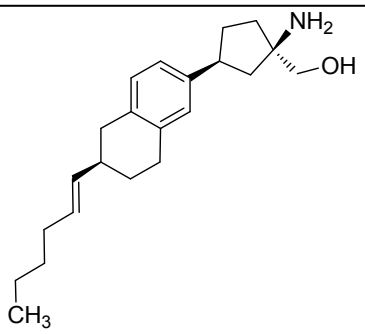
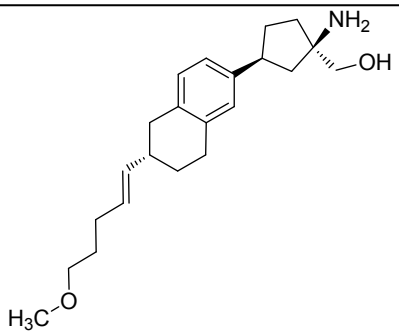
Ejemplo 367:

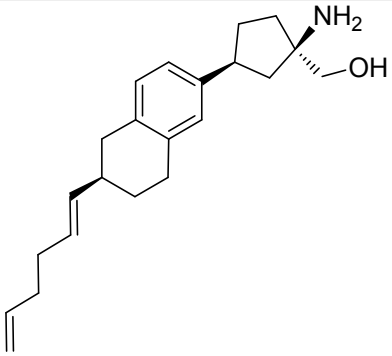
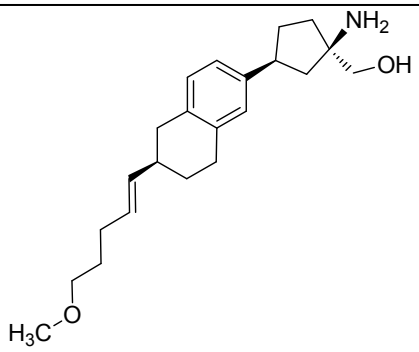
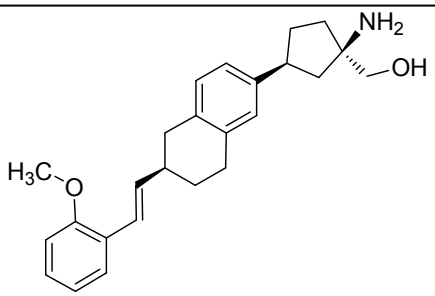
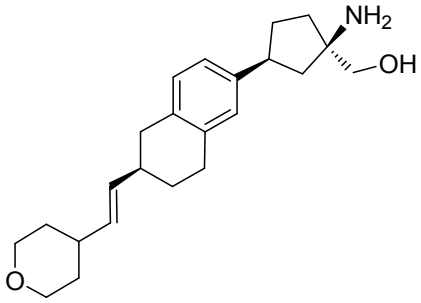
Se mezcló (5R,7S)-7-((R)-6-((E)-hex-1-en-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (5 mg, 0.014 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) con agua (0.5 ml), y se agregó hidróxido de litio hidrato (5.94 mg, 0.141 mmol). La mezcla se agitó a 100°C durante 16 h en N_2. Luego de enfriarse, la mezcla se filtró y se lavó con MeOH, los solventes combinados se evaporaron, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa: columna Phenomenex Luna C18 5u 21.2 x 100 mm. Solvente A: 10% de MeOH - 90% de H_2O - 0.1% de TFA; Solvente B: 90% de MeOH-10% de H_2O-0.1% de TFA. Tiempo de gradiente = 15 min. Inicio B =0%, Final B 100%. Tiempo de detención 20 min. La fracción recolectada se basificó con $NaHCO_3$ saturado, se concentró al vacío, y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml), que se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se liofilizó para obtener ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-((E)-hex-1-en-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol (3 mg). LC/MS M^{+1}

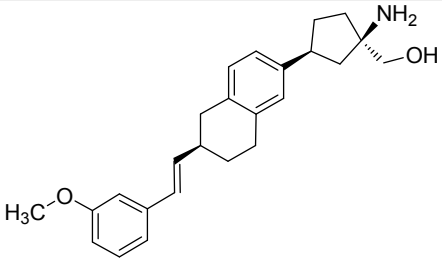
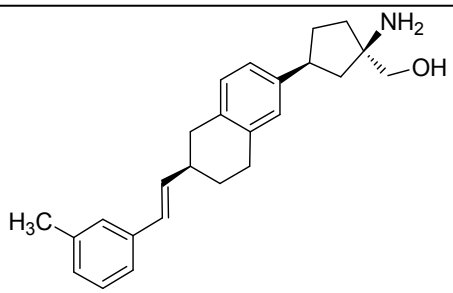
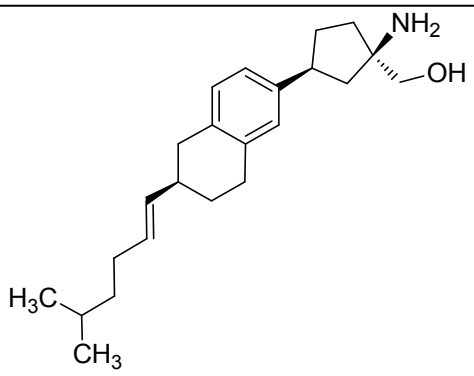
= 328. Rt de HPLC = 8.52 (condición L). RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.05-6.88 (m, 3H), 5.59-5.30 (m, 2H), 3.60-3.45 (m, 2H), 3.10-2.98 (m, 1H), 2.89-2.74 (m, 3H), 2.64-2.18 (m, 3H), 2.11-1.74 (m, 8H), 1.69-1.46 (m, 3H), 1.02-0.85 (m, 5H).

Los ejemplos en la Tabla 24 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 367.

Tabla 24

Ej. N.º	Estructura	MW	Tiempo de retención de HPLC (min)	Método de HPLC	MS (M^{+1})
368		327.5	8.52	L	328
369		343.5	6.87	L	344

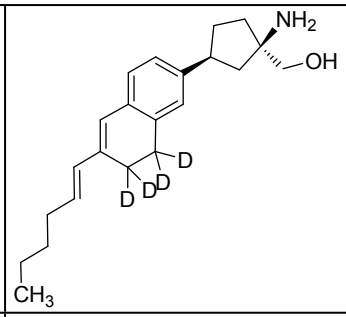
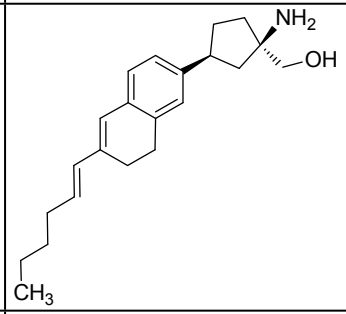
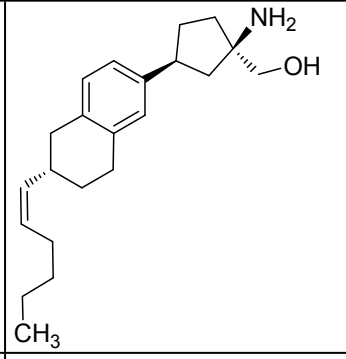
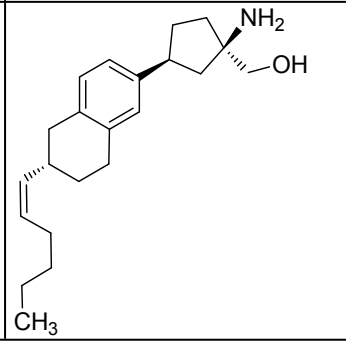
370		325.5	7.63	L	326
371		343.5	6.76	L	344
372		377.5	7.63	L	378
373		355.5	6.52	L	356

374		377.5	7.54	L	378
375		361.5	8.13	L	362
376		341.5	9.05	L	342

Las siguientes olefinas se realizaron de acuerdo con el método enumerado en la tabla.

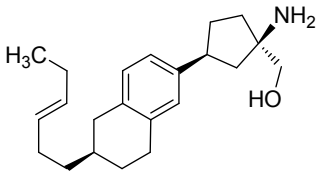
Tabla 25

Ej. N.º	Estructura	MW	Tiempo de retención de HPLC (min)	Método de HPLC	MS (M^{+1})	Método

377		329.5	8.23	L	330	Véase método para el Ejemplo 226
378		325.5	8.26	L	326	Véase método para el Ejemplo 226
379		327.5	8.37	L	328	Véase método para la Preparación-2 alternativa del Ejemplo 679
380		327.5	8.75	L	328	Véase método para la Preparación-2 alternativa del Ejemplo 679

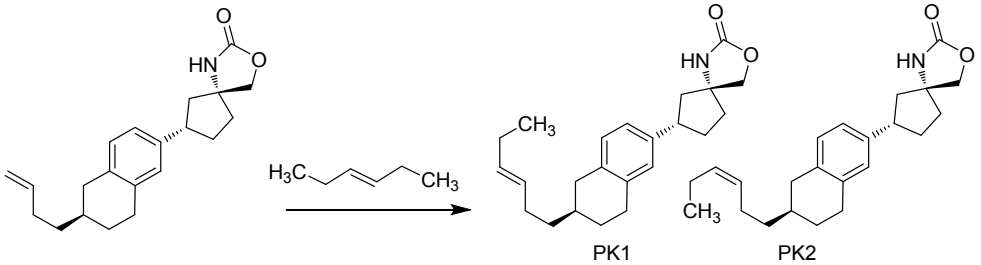
Ejemplo 381

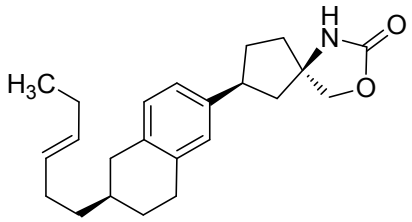
((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-((E)-hex-3-en-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) ciclopentil)metanol



(381)

Preparación 381A: (5R,7S)-7-((R)-6-(hex-3-en-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona





Una mezcla de trans-3-hexeno (5.8 ml, 46.7 mmol), (5R,7S)-7-((R)-6-(but-3-en-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (1.5 g, 4.61 mmol) y diclorometano (50 ml) se hizo burbujear con nitrógeno durante 3 min a -78°C, antes de que se agregara catalizador de Grubbs de 2.ª generación (0.25 g, 0.294 mmol). El burbujeo continuó durante 2 min. La mezcla luego se agitó en nitrógeno a 40°C durante 3.5 h. La mezcla se concentró. La purificación mediante cromatografía flash (columna de gel de sílice de 24 g, elución del gradiente de 0 a 40% de acetato de etilo en

DCM) produjo (5R,7S)-7-((R)-6-(hex-3-en-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (1.2 g, 3.39 mmol) como un sólido. La separación mediante SFC (20% de MeOH en CO_2, columna ADH; 40°C; 140 bar BPR) produjo PK1: (5R,7S)-7-((R)-6-((E)-hex-3-en-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (0.8 g, 2.263 mmol) (Tiempo de retención de HPLC = 4,11 min (condición C); LC/MS M^{+1} = 354); y PK2: (5R,7S)-7-((R)-6-((Z)-hex-3-en-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (0.1 g, 0.283 mmol) (Tiempo de retención de HPLC = 4,08 min (condición C); LC/MS M^{+1} = 354) como sólidos.

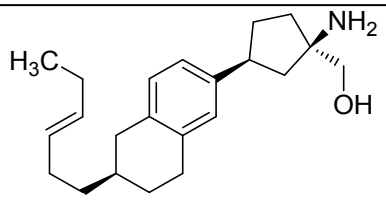
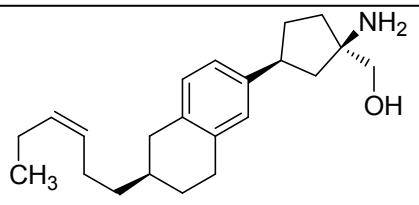
Ejemplo 381:

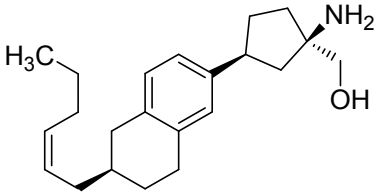
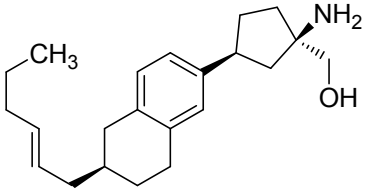
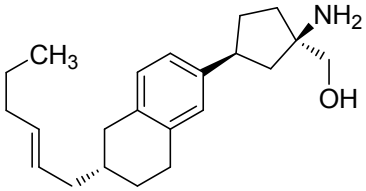
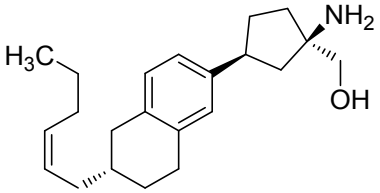
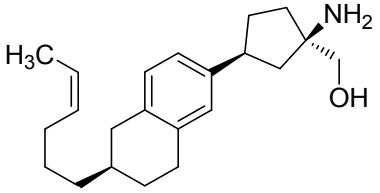
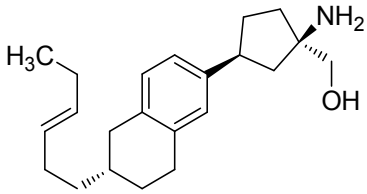
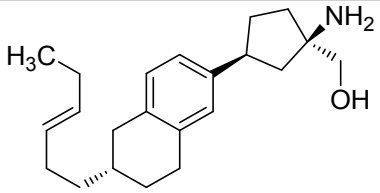
Una mezcla de (5R,7S)-7-((R)-6-((E)-hex-3-en-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (0.41 g, 1.160 mmol), dioxano (5 ml), NaOH (0.928 g, 23.20 mmol) y agua (7 ml) se agitó a 90°C en nitrógeno durante 1.5 días. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (4 x 4 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La purificación mediante HPLC de fase inversa (Phenomenex Luna 5µ 30 x 100 mm (Axia); gradiente durante 6 min de 40 a 100% de Solvente B y mantenimiento a 100% de Solvente B durante 6 min; Solvente A: 10% de MeOH: 90% de H_2O: 0.1% de TFA, solvente B: 90% de MeOH,

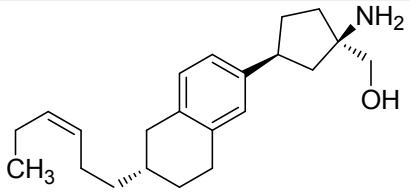
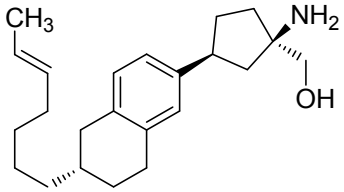
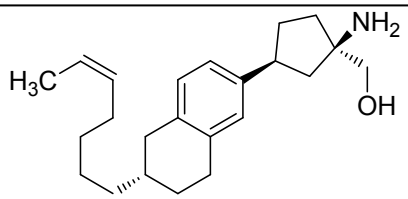
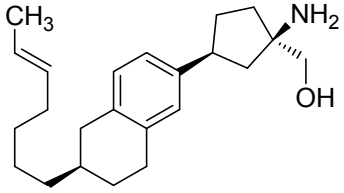
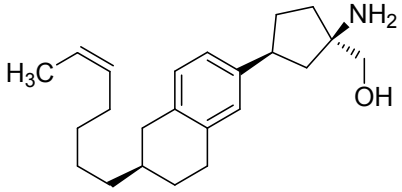
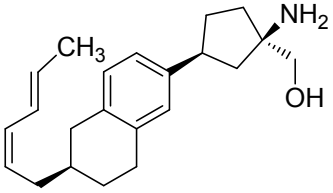
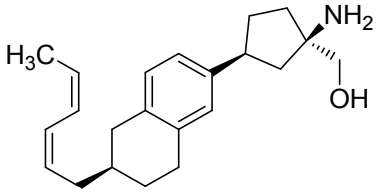
10% de H_2O, 0.1% de TFA), la concentración, basificación con NaOH acuoso 2 N y extracción con acetato de etilo produjo ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-((E)-hex-3-en-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol (0.34 g, 1.027 mmol) como un sólido. Tiempo de retención de HPLC = 3,65 min (condición C); LC/MS M^{+1} = 328. RMN-^{1}H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.05-6.93 (m, 3H), 5.56-5.36 (m, 2H), 3.53-3.40 (m, 2H), 3.09-2.96 (m, 1H), 2.88-2.74 (m, 3H), 2.38 (dd, *J*=16.4, 10.5 Hz, 1H), 2.28 (dd, *J*=13.3, 8.0 Hz, 1H), 2.15-1.85 (m, 8H), 1.83-1.62 (m, 2H), 1.52 (dd, *J*=13.2, 11.0 Hz, 1H), 1.46-1.32 (m, 3H), 0.97 (t, *J*=7.5 Hz, 3H).

Los ejemplos en la Tabla 26 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 381.

Tabla 26

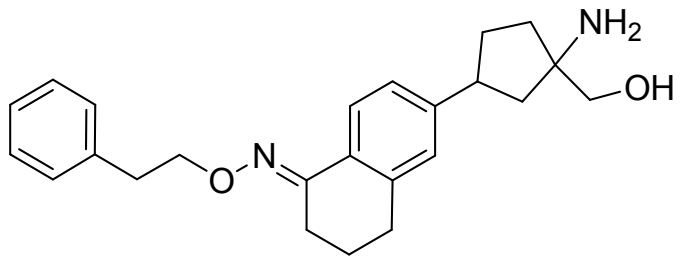
Ej. N.°	Estructura	MW	Tiempo de retención de HPLC (min)	Método de HPLC	MS (M^{+1})
382		327.5	3.51	C	328
383		327.5	3.51	C	328

384		327.5	8.42	L	328
385		327.5	8.52	L	328
386		327.5	9.51	L	328
387		327.5	3.61	C	328
388		327.5	3.61	C	328
389		327.5	3.64	C	328
390		327.5	3.54	C	328

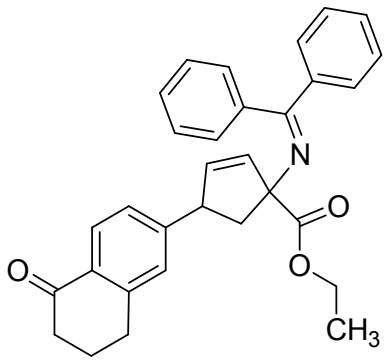
391		327.5	10.11	L	328
392		341.5	3.76	C	342
393		341.5	3.73	C	342
394		341.5	3.71	C	342
395		341.5	3.66	C	342
396		325.5	7.81	L	326
397		325.5	7.81	L	326

Ejemplos 398 a 400

(E)-6-(3-amino-3-(hidroximetil)ciclopentil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona, O-fenetil oxima



Preparación 398A: 1-((difenilmetilen)amino)-4-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopent-2-encarboxilato de etilo

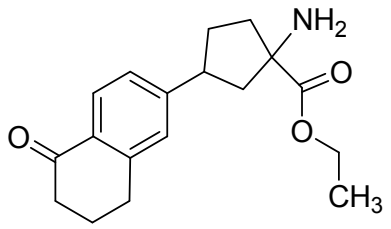


(398A)

Una mezcla se preparó mediante la combinación de 6-bromo-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (200 mg, 0.889 mmol), 1-((difenilmetilen)amino)ciclopent-3-encarboxilato de etilo (426 mg, 1.333 mmol), Et_3N (0.248 ml, 1.777 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino) ferroceno paladio (29.0 mg,

0.044 mmol) en una solución de DL-tocoferol metoxipolietilenglicol succinato (2% en peso en H_2O) en nitrógeno en un vial de reacción. El vial se selló y se calentó a 50°C durante 24 horas. La mezcla resultante se vertió en 200 ml de acetato de etilo. La solución se lavó con agua. La capa orgánica luego se concentró, y los materiales crudos se purificaron en una columna de sílice de 24 g (0-30% de gradiente de acetato de etilo en hexano) para obtener 260 mg del compuesto del título. Tiempo de retención de LCMS: 1.69. LC-MS M^{+1} =464.2. Condiciones de LC-MS: Columna:Luna C18 4.6 x 30 mm 3u A:10:90 H_2O:ACN NH_4OAc/B:10:90 H_2O:ACN NH_4OAc; 0%-95% de B en 2 min; flujo de 4 ml/min. Producto detectado a 220 nm de longitud de onda.

Preparación 398B: 1-amino-3-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) ciclopentancarboxilato de etilo

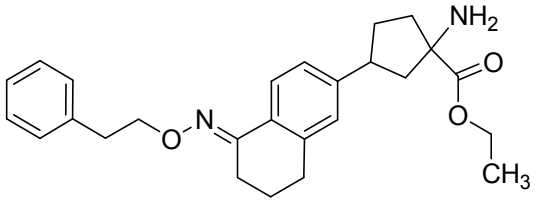


(398B)

A una solución de 1-((difenilmetilen)amino)-4-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopent-2-encarboxilato de etilo (290 mg, 0.626mmol) en EtOH (3 ml) se agregó 1.5 ml de HCl 4 N. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La LC-MS mostró una conversión

completa. La mezcla se vertió en 50 ml de $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica luego se secó en Na_2SO_4 y se concentró para obtener 270 mg de materiales crudos como un aceite amarillo. El material obtenido anteriormente se disolvió en acetato de etilo. A la solución se agregó Pd/C (107 mg, 0.050 mmol) en N_2. La mezcla se agitó en H_2 durante 1 hora. La LC-MS mostró que la reacción se había completado. El catalizador de Pd se retiró mediante filtración. El solvente se retiró para obtener 260 mg de material. El material se purificó en una columna de sílice de 40 g (0%-30% de gradiente de acetato de etilo en hexano en 10 mins) para obtener 170 mg del compuesto del título como un aceite incoloro. Tiempo de retención de HPLC = 2.19 min (condición K); LC/MS M^{+1} = 302.

Preparación 398C: 1-amino-3-(5-(fenetoxiimino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) ciclopentancarboxilato de (E)-etilo



(398C)

Se disolvió 1-amino-3-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) ciclopentancarboxilato de etilo (160 mg, 0.531 mmol) en etanol (4 ml). Se agregó piridina (0.129 ml, 1.593 mmol), y luego O-fenetilhidroxilamina (124

mg, 0.903 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La LC-MS no mostró reacción. La temperatura se elevó a 74°C, y la mezcla se agitó durante 9 horas. La LC-MS mostró <10% de conversión. La temperatura se elevó a 85°C y se agitó durante 18 horas. La LC-MS mostró 50% de conversión. El calentamiento continuó a 85°C durante 40 horas más. La LC-MS mostró >90% de conversión. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 50 ml de $NaHCO_3$ saturado. Se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas luego se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron para obtener 290 mg de material con una pureza de HPLC de 75%. Tiempo de retención de HPLC = 0.97 min (Condición G); LC/MS M^{+1} = 421.

Ejemplos 398 a 400:

Se disolvió 1-amino-3-(5-(fenetoxiimino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentancarboxilato de (E)-etilo (290 mg, 0.690 mmol) en MeOH (6 ml). La mezcla se enfrió a 0°C, y se agregó $NaBH_4$ (117 mg, 3.10 mmol) en porciones. La mezcla se agitó durante 3 horas. La LC-MS mostró conversión parcial. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas más. La LC-MS mostró una conversión completa. La reacción se inactivó con HCl 3 N (acuoso). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El material crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa para

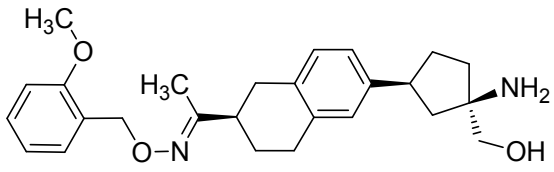
obtener 155 mg de producto como un sólido blanco (mezcla diastereoisomérica). Tiempo de retención de HPLC = 0.94 min (Condición G); LC/MS M^{+1} = 379.

Separación de isómeros mediante SFC quiral: Una muestra de aproximadamente 100 mg se resolvió. Las fracciones ("pico-1", "pico-2", "pico-3" y "pico-4") se recolectaron en MeOH con 0.1% de DEA. Se estimó que la pureza isomérica de cada fracción era superior a 95% en función de los cromatogramas de SFC preparativa. Detalles experimentales: Condiciones cromatográficas preparativas: Instrumento: Berger SFC MGII; columna: Phenomenex LUX Cellulose 2 25 X 3 cm ID, 5μm; velocidad de flujo: 85.0 ml/min; fase móvil: 65/35 de CO_2/MeOH con 0.1% de DEA; longitud de onda del detector: 280 nm; preparación de la muestra y volumen de inyección: 500 μL de 100 mg disueltos en 4.5 ml de MeOH. Condiciones cromatográficas analíticas: Instrumento: SFC analítica Berger; columna: Phenomenex LUX Cellulose 2 250 X 4.6 mm ID, 5μm; velocidad de flujo: 2.0 ml/min; fase móvil: 65/35 de CO2/MeOH con 0.1% de DEA; tres fracciones se aislaron en una relación de 1:10:10 con un pico secundario y dos picos principales. Ejemplo 398: fracción secundaria, tiempo de retención de SFC analítica: 12.58 min. Ejemplo 399: fracción principal

1, tiempo de retención de SFC analítica: 13,87 min; tiempo de retención de HPLC =0,88 min (Condición G) LC/MS M^{+1} = 379. RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.84 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.31-7.22 (m, 4H), 7.21-7.15 (m, 1H), 7.15-7.06 (m, 2H), 4.34 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.54-3.42 (m, 2H), 3.12-3.04 (m, 1H), 3.01 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 2.76-2.69 (m, 2H), 2.66 (t, *J*=6.6 Hz, 2H), 2.23 (dd, *J*=13.2, 7.7 Hz, 1H), 2.07-1.88 (m, 2H), 1.85-1.66 (m, 4H), 1.60-1.51 (m, 1H). Ejemplo 400: Fracción principal 2, tiempo de retención de SFC analítica: 15.56 min; tiempo de retención de HPLC =0,88 min (Condición G) LC/MS M^{+1} = 379. RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.83 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 4H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.13-7.03 (m, 2H), 4.33 (t, *J*=6.9 Hz, 2H), 3.53-3.42 (m, 2H), 3.10-3.03 (m, 1H), 3.02-2.97 (m, 2H), 2.71 (t, *J*=6.1 Hz, 2H), 2.65 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), 2.23 (dd, *J*=13.2, 7.5 Hz, 1H), 2.05-1.87 (m, 2H), 1.85-1.66 (m, 4H), 1.55 (t, *J*=12.3 Hz, 1H).

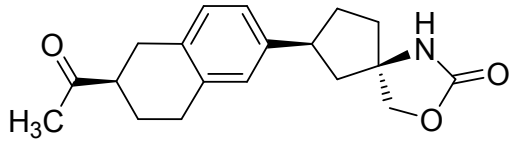
Ejemplo 401

(E)-1-((R)-6-((1S,3R)-3-amino-3-(hidroximetil)ciclopentil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)etanona, O-(2-metoxibencil) oxima



(401)

Preparación 401A: 1-((R)-6-((1S,3R)-3-amino-3-(hidroximetil)ciclopentil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)etanona



(401A)

Una solución de (5R,7S)-7-((R)-6-acetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (200 mg, 0.638 mmol) en DCM (5 ml) e hidróxido de litio hidrato (402 mg, 9.57 mmol) se mezcló con THF (4 ml) y agua (1 ml) y se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa: Phenomenex Luna C 18 5u (21,2 x 150 mm), Solvente A: 10% de MeOH-90% de H_2O-0.1% de TFA; Solvente B: 90% de MeOH-10% de H_2O-0.1% de TFA,% de inicio de B = 0.% final de B = 100. Tiempo de gradiente 15 min, tiempo de detención 22 min. (140 mg), LC/MS M^{+1} = 288

Ejemplo 401:

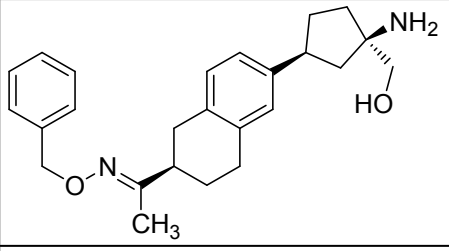
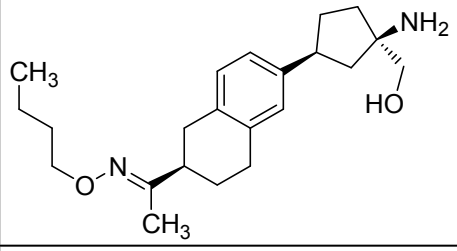
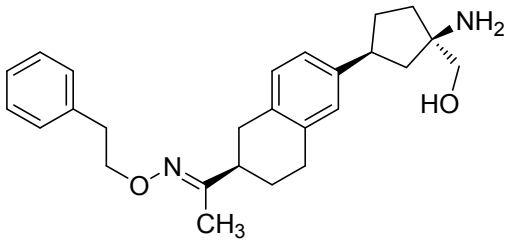
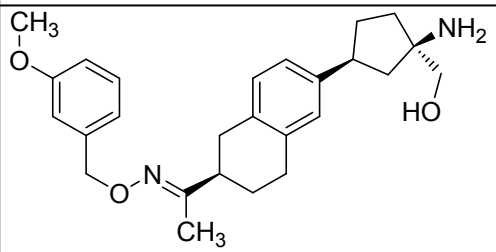
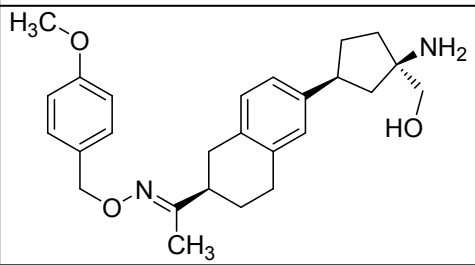
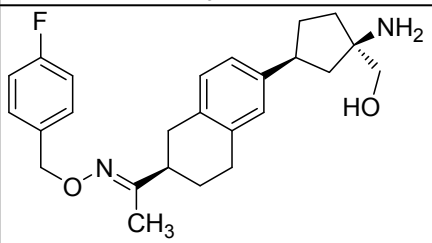
A una mezcla de 1-((S)-6-((1S,3R)-3-amino-3-(hidroximetil)ciclopentil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)etanona (15 mg, 0.052 mmol) y O-(2-

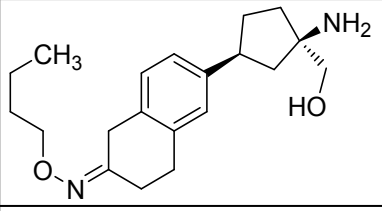
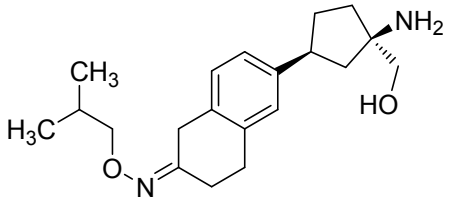
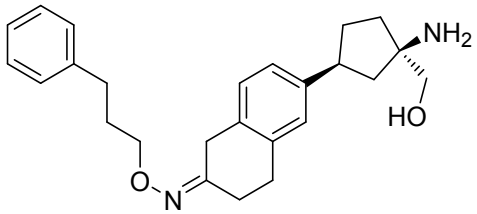
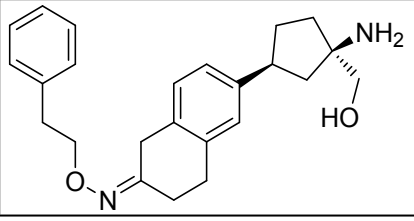
metoxibencil)hidroxilamina (40.0 mg, 0.261 mmol) en EtOH (1.5 ml), se agregaron 2 gotas de HCI 1 N. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La LC-MS indicó conversión completa. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa: Phenomenex Luna C 18 5u (21,2 x 150 mm), Solvente A: 10% de MeOH-90% de H_2O - 0.1% de TFA; Solvente B: 90% de MeOH-10% de H_2O-0.1% de TFA,% de inicio de B = 0.% final de B = 100. Tiempo de gradiente 15 min, tiempo de detención 25min. (15 mg como sal de TFA). LC/MS M^{+1} = 423. HPLC: Rt = 7.50 min (condición L). ^{1}H-RMN (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.36-7.19 (m, 2H), 7.10-6.86 (m, 5H), 5.18-5.05 (m, 2H), 3.90-3.79 (m, 3H), 3.72-3.56 (m, 2H), 3.20-3.04 (m, 1H), 2.93-2.75 (m, 4H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.43 (dd, J=13.9, 6.6 Hz, 1H), 2.21-1.83 (m, 8H), 1.80-1.63 (m, 2H).

Los ejemplos en la Tabla 27 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 401.

Tabla 27

Ej. N.º	Estructura	MW	Tiempo de retención de HPLC (min)	Método de HPLC	MS (M^{+1})

402		392.5	7.42	L	393
403		358.5	7.53	L	359
404		406.6	7.72	L	407
405		422.6	7.39	L	423
406		422.6	7.31	L	423
407		410.5	7.54	L	411

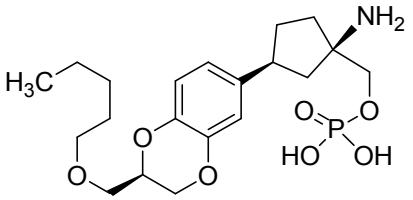
408		330.4	7.51	L	331
409		330.5	7.49	L	331
410		392.5	8.76	L	393
411		378.5	8.06	L	379

Ejemplos fosforilados

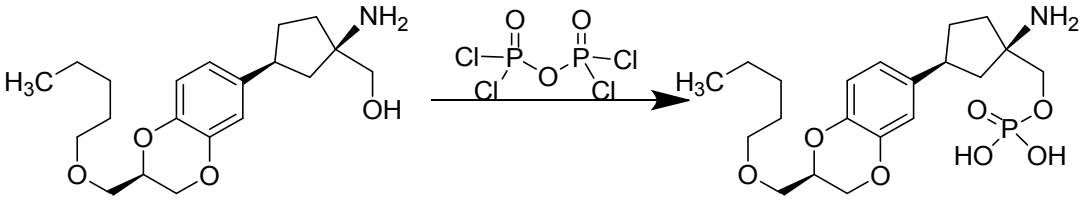
Ejemplo 412

Dihidrógeno fosfato de ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-2-

((pentiloxi)metil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)ciclopentil)metilo



(412)



A una solución agitada de ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-2-((pentiloxi)metil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)ciclopentil)metanol (2.6 mg, 7.44 µmol) en acetonitrilo anhidro (1 ml), se agregó cloruro de pirofosforilo (0.011 ml, 0.082 mmol) a 0°C en nitrógeno. La solución transparente obtenida se agitó a la misma temperatura durante 5 min y a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó cloruro de pirofosforilo adicional (0.040 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h antes de que se agregara agua (0.3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La purificación mediante HPLC de fase inversa (Phenomenex AXIA 5u 21,2 x 100 mm; gradiente durante 8 min de 20 a 100% de solvente B; solvente A: 0.1% de TFA en agua; solvente B: 0.1% de TFA en acetonitrilo), la concentración y la liofilización produjeron dihidrógeno

fosfato de ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-2-((pentiloxi)metil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)ciclopentil)metilo (1.5 mg, 3.32 µmol) como un sólido blanco. LC/MS M^{+1} = 430. Tiempo de retención de HPLC = 6.81 min (condición L) RMN-^{1}H (500MHz, METANOL-d_4) δ 6.84-6.69 (m, 3H), 4.32-4.21 (m, 2H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.51 (t, *J*=6.5 Hz, 2H), 3.15-3.06 (m, 1H), 2.47 (dd, *J*=13.0, 6.7 Hz, 1H), 2.14-2.06 (m, 1H), 2.04-1.83 (m, 3H), 1.67 (t, *J*=12.8 Hz, 1H), 1.62-1.55 (m, 2H), 1.37-1.32 (m, 4H), 0.95-0.88 (m, 3H).

Los ejemplos de éster de fosfato (R_1 es -OP(O)$(OH)_2$) en la Tabla 28 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 412.

Tabla 28

Ejemplo N.°	Éster de fosfato del Ejemplo N.°	MW	Tiempo de retención de HPLC (min)	Condición de HPLC	MS (M^{+1})
413	2	429.5	6.75	L	430
414	5	415.4	2.55	C	416
415	6	415.4	2.55	C	416
416	8	424.5	6.09	L	425
417	10	424.5	6.08	L	425
418	14	411.5	7.09	L	412
419	15	411.5	3.53	C	412
420	16	411.5	3.53	C	412

421	19	411.5	3.37	C	412
422	20	411.5	3.50	C	412
423	21	411.5	3.56	C	412
424	22	411.5	3.56	C	412
425	23	411.5	3.66	C	412
426	24	411.5	3.38	C	412
427	25	411.5	3.38	C	412
428	26	425.5	9.97	L	426
429	27	425.5	9.97	L	426
430	28	411.5	7.08	L	412
431	29	411.5	7.09	L	412
432	31	439.5	0.94	G	440
433	32	411.0	0.82	G	412
434	33	411.0	0.82	G	412
435	34	425.5	8.82	L	426
436	37	397.4	0.77	G	398
437	38	423.4	3.51	B	424
438	39	423.4	3.32	B	424
439	41	423.5	7.19	L	424
440	42	437.5	3.79	B	438
441	45	431.5	6.63	L	432
442	46	461.8	6.59	L	462
443	47	461.8	6.59	L	462
444	48	475.5	7.07	L	476
445	50	445.5	8.18	L	446
446	52	411.5	7.02	L	412
447	53	411.5	7.03	L	412
448	54	425.5	8.81	L	426

449	57	449.5	7.34	L	450
450	63	495.6	12.57	L	496
451	64	465.5	8.20	L	466
452	65	409.5	6.51	L	410
453	66	423.5	7.04	L	424
454	67	423.5	7.20	L	424
455	68	423.5	7.11	L	424
456	69	423.5	7.07	L	424
457	70	425.5	3.40	C	426
458	71	427.5	5.44	L	428
459	72	431.4	8.28	L	432
460	73	473.5	7.77	L	474
461	74	437.5	7.61	L	438
462	75	437.5	7.69	L	438
463	76	439.4	6.38	L	440
464	77	439.5	3.53	C	440
465	78	441.5	5.84	L	442
466	79	445.4	7.59	L	446
467	80	445.4	8.93	L	446
468	81	445.4	8.85	L	446
469	82	445.4	8.85	L	446
470	83	445.4	8.78	L	446
471	84	449.5	6.00	L	450
472	85	451.5	6.78	L	452
473	86	451.5	6.68	L	452
474	88	459.5	7.47	L	460
475	89	461.5	2.97	C	462
476	90	461.5	3.13	C	462

477	91	462.4	3.93	L	463
478	94	473.5	8.52	L	474
479	95	473.5	8.61	L	474
480	96	475.5	0.80	G	476
481	97	475.5	7.02	L	476
482	99	475.5	6.95	L	476
483	100	475.5	7.05	L	476
484	102	479.4	8.24	L	480
485	103	479.4	7.12	L	480
486	104	479.4	7.04	L	480
487	105	479.4	7.54	L	480
488	107	479.6	7.70	L	480
489	108	479.6	7.79	L	480
490	109	488.5	4.29	L	489
491	110	491.5	2.89	C	492
492	112	493.6	3.87	C	494
493	113	495.9	8.84	L	496
494	117	497.5	3.20	C	498
495	118	502.5	5.75	L	503
496	119	503.5	8.20	L	504
497	120	515.5	8.27	L	516
498	122	517.6	3.82	C	518
499	123	519.5	7.89	L	520
500	124	544.6	6.91	L	545
501	125	530.6	6.97	L	531
502	142	413.5	8.73	L	414
503	143	413.5	8.76	L	414
504	144	427.5	3.42	C	428

505	145	427.5	0.88	G	428.1
506	146	427.5	0.89	G	428.1
507	147	447.5	0.86	G	448.1
508	148	447.5	0.86	G	448.1
509	149	427.5	3.42	C	428
510	150	441.6	3.61	C	442
511	151	441.6	3.60	C	442
512	152	441.6	3.64	C	442
513	153	441.6	3.65	C	442
514	154	441.6	3.57	C	442
515	155	441.6	3.59	C	442
516	156	448.5	2.35	C	449
517	157	448.5	1.64	C	449
518	158	455.6	3.69	C	456
519	159	455.6	3.72	C	456
520	160	461.6	3.55	C	462
521	163	475.6	3.51	C	476
522	164	475.6	3.51	C	476
523	165	475.6	3.79	C	476
524	166	476.6	1.84	C	477
525	167	476.6	1.88	C	477
526	169	477.6	2.60	C	478
527	170	477.6	3.16	C	478
528	171	477.6	3.34	C	478
529	172	477.6	3.32	C	478
530	173	489.6	3.75	C	490
531	175	507.6	3.10	C	508
532	177	413.5	3.22	C	414

533	178	413.5	3.24	C	414
534	179	427.5	9.13	L	428
535	180	427.5	9.22	L	428
536	181	427.5	3.41	C	428
537	182	427.5	3.44	C	428
538	183	441.6	3.56	C	442
539	176	441.6	3.55	C	442
540	186	383.4	0.67	G	384
541	187	397.5	0.98	G	398
542	191	425.5	8.40	L	426
543	192	425.5	8.36	L	426
544	193	475.5	7.47	L	476
545	194	475.5	7.48	L	476
546	195	459.5	8.58	L	460
547	196	459.5	3.61	B	460
548	197	459.5	8.83	L	460
549	198	459.5	8.83	L	460
550	199	459.5	0.81	G	460
551	200	459.5	7.71	L	460
552	201	459.5	0.84	G	460
553	202	475.5	0.77	G	476
554	203	463.4	7.12	L	464
555	204	407.5	8.26	L	408
556	205	421.5	8.73	L	422
557	206	451.5	7.12	L	452
558	207	437.5	6.57	L	438
559	208	473.5	8.05	L	474
560	209	473.5	8.01	L	474

561	211	438.5	4.06	L	439
562	213	500.6	0.93	G	501
563	214	473.5	8.40	L	474
564	215	473.5	8.19	L	474
565	216	445.5	0.85	G	446
566	217	445.5	0.83	G	446
567	221	445.5	0.83	G	446
568	223	445.5	0.82	G	446
569	226	401.4	0.80	G	402
570	227	401.4	0.81	G	402
571	228	415.5	7.32	L	416
572	229	415.5	7.31	L	416
573	230	429.5	0.89	G	430
574	233	402.4	0.46	G	403
575	234	395.5	0.93	G	396
576	235	395.5	0.94	G	396
577	236	381.5	0.88	G	396
578	237	381.5	0.88	G	396
579	238	425.5	2.46	B	426
580	240	453.5	7.54	L	454
581	243	475.5	7.75	L	476
582	244	461.5	6.62	L	462
583	245	461.5	6.61	L	462
584	246	439.5	5.96	L	440
585	247	467.5	6.80	L	468
586	250	455.5	6.95	L	456
587	251	455.5	6.86	L	456
588	255	481.5	6.28	L	482

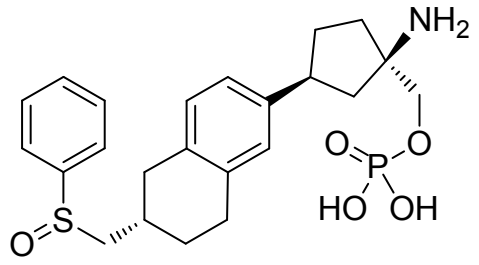
589	260	481.5	6.28	L	482
590	265	475.5	7.08	L	476
591	266	441.5	7.50	L	442
592	267	441.5	7.50	L	442
593	268	459.5	0.88	G	456
594	269	459.5	0.88	G	456
595	270	397.5	0.72	G	398
596	272	411.5	0.80	G	412
597	274	439.5	0.86	G	440
598	275	425.5	1.01	B	426
599	277	425.5	1.01	B	426
600	278	425.5	8.39	L	426
601	281	423.5	0.80	G	424
602	282	425.5	8.45	L	426
603	284	443.5	0.80	G	444
604	289	480.5	0.60	G	481
605	290	480.5	0.60	G	481
606	292	430.5	0.64	G	431
607	299	477.5	0.93	G	478
608	300	477.5	1.12	M	478
609	305	477.5	1.14	M	478
610	315	439.5	0.86	G	440
611	316	439.5	1.10	M	440
612	318	410.5	0.74	G	411
613	327	444.5	5.64	L	445
614	328	444.5	5.61	L	445
615	332	472.5	6.00	L	473
616	334	424.5	5.60	L	425

617	335	424.5	1.32	G	425
618	337	479.5	6.98	L	480
620	343	535.4	10.58	L	536
621	345	444.0	0.81	G	445
622	346	423.5	10.11	L	424
623	347	439.5	0.83	G	440
624	348	467.5	0.89	G	468
625	351	440.5	0.70	G	441
626	352	468.5	0.79	G	469
627	353	445.5	0.75	G	446
628	354	454.5	0.74	G	455
629	355	438.5	0.67	G	439
630	357	451.5	0.90	G	453
631	358	451.5	0.89	G	453
632	359	451.5	0.89	G	453
633	360	451.5	0.90	G	453
634	361	395.4	0.67	G	396
635	364	395.4	0.75	G	396
636	367	407.5	8.46	L	408
637	368	407.5	8.45	L	408
638	369	423.5	6.62	L	424
639	370	405.5	6.35	L	406
640	371	423.5	6.63	L	424
641	372	457.5	7.56	L	458
642	373	435.5	6.34	L	436
643	374	457.5	8.79	L	458
644	375	441.5	8.11	L	442
645	376	421.5	9.01	L	422

646	377	409.5	8.16	L	410
647	378	405.5	8.16	L	406
648	379	407.5	8.53	L	408
649	380	407.5	8.53	L	408
650	381	407.5	3.71	C	408
651	383	407.5	3.68	C	408
652	384	327.5	8.28	L	328
653	385	327.5	8.42	L	328
654	386	327.5	8.52	L	328
655	387	327.5	9.51	L	328
656	388	407.5	3.70	C	408
657	389	407.5	3.76	C	408
658	390	407.5	3.72	C	408
659	392	421.5	10.28	L	422
660	393	421.5	10.13	L	422
661	395	421.5	10.60	L	422
662	399	458.5	0.83	G	459
663	400	458.5	0.83	G	459
664	402	472.5	7.37	L	473
665	403	438.5	7.45	L	439
666	409	410.4	6.36	L	411

Ejemplo 667

Dihidrógeno fosfato de ((1R,3S)-1-amino-3-((6S)-6-((fenilsulfinil)metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) ciclopentil)metilo



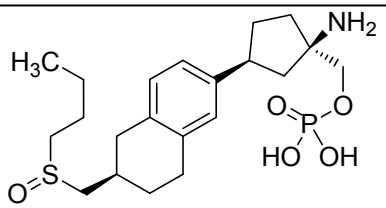
(667)

A una solución transparente agitada de dihidrógeno fosfato de ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-((feniltio)metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metilo (4 mg, 8.94 µmol), DMSO (0.013 ml, 0.179 mmol) y ácido L-10-(-)-canforsulfónico (10.38 mg, 0.045 mmol) en diclorometano (0.5 ml) y metanol (0.2 ml) enfriada con hielo seco, se agregó 77% de *m*-CPBA (2.003 mg, 8.94 µmol). La temperatura se elevó a 0°C durante 50 min, La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 30 min, La mezcla se concentró. La purificación mediante HPLC de fase inversa (Waters Xbridge C18 19 x 100 mm; gradiente durante 8 min de 20 a 100% de solvente B; solvente A: 10% de MeOH: 90% de H_2O: 0.1% de TFA, solvente B: 90% de MeOH, 10% de H_2O, 0.1% de TFA), la concentración y la liofilización produjeron dihidrógeno fosfato de ((1R,3S)-1-amino-3-((6S)-6-((fenilsulfinil) metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metilo (3.6 mg, 7.38 µmol) como un sólido blanco. LC/MS M^{+1} = 464. Tiempo de retención de

HPLC =6.43 min (Condición L) RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.73-7.67 (m, 2H), 7.63-7.56 (m, 3H), 7.08-6.96 (m, 3H), 3.99-3.87 (m, 2H), 3.18-3.09 (m, 1H), 3.02 (ddd, *J*=13.0, 7.3, 5.4 Hz, 1H), 2.96-2.79 (m, 3H), 2.73-2.56 (m, 1H), 2.49 (dd, *J*=13.4, 7.0 Hz, 1H), 2.41-2.11 (m, 3H), 2.07-1.89 (m, 4H), 1.78-1.58 (m, 2H).

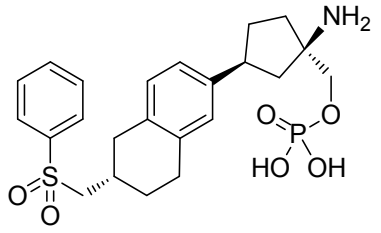
El ejemplo en la Tabla 29 se preparó de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 667.

Tabla 29

Ej. N,°	Estructura	MW	Tiempo de retención de HPLC (min)	Condición de HPLC	MS (M+1)
668		443.5	2.20	C	444

Ejemplo 669

Dihidrógeno fosfato de ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-((fenilsulfonil)metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metilo



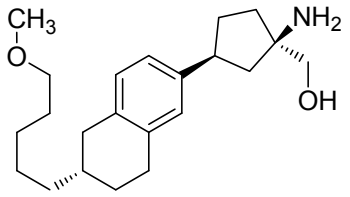
(669)

A una solución transparente agitada de dihidrógeno fosfato de ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-((feniltio)metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metilo (4 mg, 8.94 µmol) y ácido L-10-(-)-canforsulfónico (10,38 mg, 0.045 mmol) en diclorometano (0.5 ml) y metanol (0.2 ml), se agregó 77% de *m*-CPBA (4,01 mg, 0.018 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de que se concentrara. La purificación mediante HPLC de fase inversa (Waters Xbridge C18 19 x 100 mm; gradiente durante 8 min de 20 a 100% de solvente B; solvente A: 10% de MeOH: 90% de H_2O: 0.1% de TFA, solvente B: 90% de MeOH, 10% de H_2O, 0.1% de TFA), la concentración y la liofilización produjeron dihidrógeno fosfato de ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-((fenilsulfonil)metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metilo (3.3 mg, 6.88 µmol) como un sólido blanco. LC/MS M^{+1} = 480, Tiempo de retención de HPLC = 6.98 min (condición L RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.98-7.92 (m, 2H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.68-7.59 (m, 2H), 6.99 (q, *J*=7.9 Hz, 3H), 3.98-3.84 (m, 2H), 3.25 (dd, *J*=6.4, 5.1 Hz, 2H), 3.03-2.95 (m, 1H), 2.84-

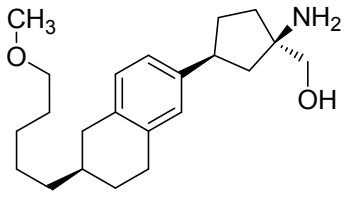
2.76 (m, 2H), 2.60 (dd, *J*=16.6, 9.6 Hz, 1H), 2.48 (dd, *J*=13.1, 6.7 Hz, 1H), 2.37 (br, s,, 1H), 2.18-1.87 (m, 6H), 1.76-1.56 (m, 2H).

Ejemplos 672 y 673

((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(5-metoxipentil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol (672) y ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-(5-metoxipentil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol (673)

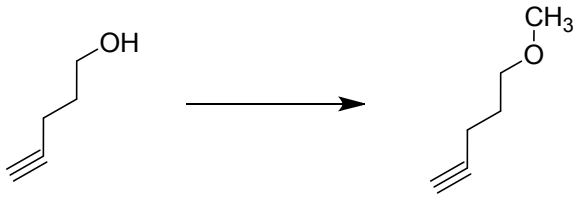


(672)



(673)

Preparación 672A: 5-metoxipent-1-ino

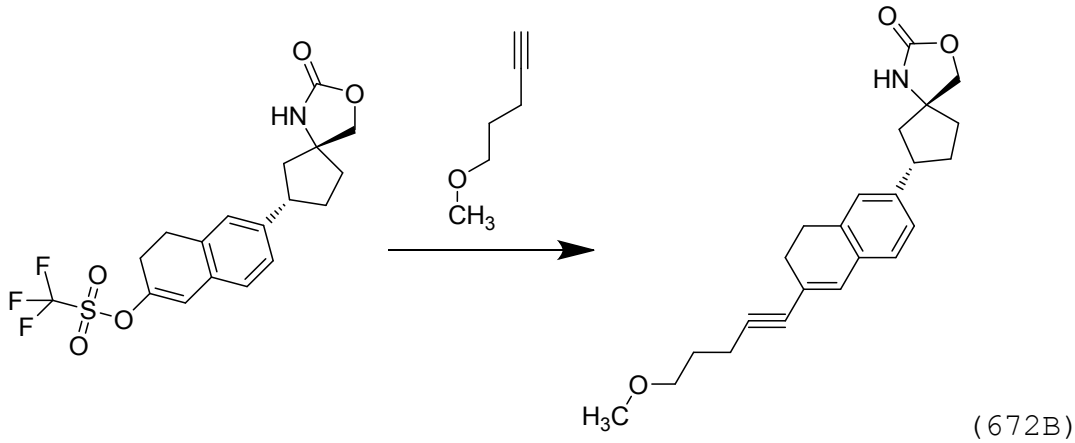


(672A)

A una mezcla de pent-4-in-1-ol (2 ml, 21.49 mmol) en THF (20 ml), se agregó hidruro de sodio (1032 mg, 25.8 mmol) en porciones durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó 30 minutos después de la adición, y luego se agregó yoduro de metilo (2.69 ml, 43.0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante

6 h, Una alícuota se retiró, se concentró y se verificó mediante RMN. La reacción estaba incompleta. Se agregaron hidruro de sodio adicional (1032 mg, 25.8 mmol) y yoduro de metilo (2.69 ml, 43.0 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 40°C, Una verificación de la alícuota mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con H_2O. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto crudo se destiló a 90-100°C para obtener 5-metoxipent-1-ino (950 mg, 9.68 mmol) como un líquido transparente.

Preparación 672B: (5R,7S)-7-(6-(5-metoxipent-1-in-1-il)-7,8-dihidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona

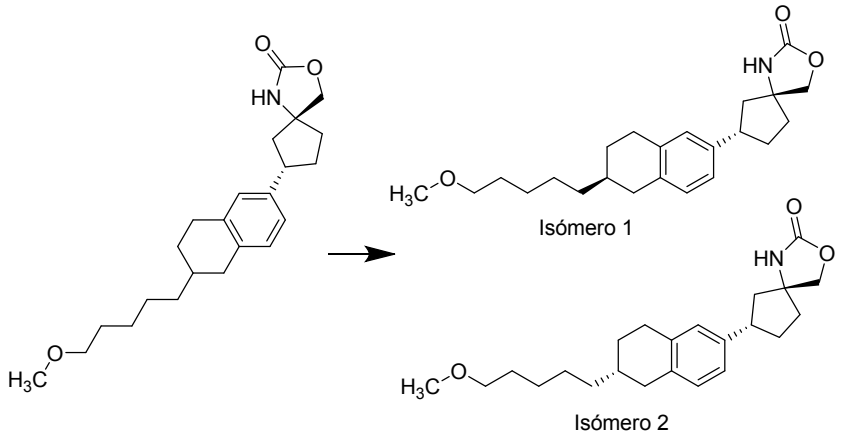


(672B)

A una mezcla de trifluorometansulfonato de 6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-7-il)-3,4-dihidronaftalen-2-

ilo (1.35 g, 3.23 mmol), yoduro de cobre(I) (0.062 g, 0.323 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.227 g, 0.323 mmol) en TEA (3 ml), se agregó 5-metoxipent-1-ino (1.587 g, 16.17 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 1 M. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó en un cartucho de gel de sílice (40 g) usando un gradiente de EtOAc/Hex (0-100% de EtOAc en 12 CV). Las fracciones 28-33 se aislaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener (5R,7S)-7-(6-(5-metoxipent-1-in-1-il)-7,8-dihidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (1 g, 2.74 mmol). Tiempo de retención de HPLC = 1.00 min (condición A); LC/MS M^{+1} =346; RMN-^{1}H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.08-6.89 (m, 3H), 6.69 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.44-4.22 (m, 2H), 3.52 (t, *J*=6.2 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.14-2.97 (m, 1H), 2.83 (t, *J*=8.1 Hz, 2H), 2.50 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.33 (dd, *J*=13.2, 7.3 Hz, 1H), 2.21-2.09 (m, 2H), 2.03-1.92 (m, 2H), 1.85 (quin, *J*=6.7 Hz, 3H).

Preparaciones 672C y 673C: (5R,7S)-7-((S)-6-(5-metoxipentil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (672C-Isómero 1) y (5R,7S)-7-((R)-6-(5-metoxipentil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (673-Isómero 2)



A una mezcla de (5R,7S)-7-(6-(5-metoxipent-1-in-1-il)-7,8-dihidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (105 mg, 0.287 mmol) en MeOH (10 ml), se agregó catalizador de Pearlman (20.17 mg, 0.144 mmol). La mezcla de reacción se hidrogenó en un globo de H_2 durante 1 hora. La LCMS mostró hidrogenación completa. El catalizador se retiró mediante filtración. La mezcla se concentró al vacío para obtener 105 mg del producto deseado. Los isómeros individuales se separaron usando Chiral AD-H 25 X 3 cm ID, 5um en condiciones de SFC (30% de MeOH en CO_2). Se obtuvieron dos fracciones y se concentraron hasta secarse. Pico 1: se recuperó (5R,7S)-7-((S)-6-(5-metoxipentil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (40 mg, 0.108 mmol). Pico 2: se recuperó (5R,7S)-7-((R)-6-(5-metoxipentil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (38 mg, 0.102 mmol).

Ejemplo 672:

A una mezcla de (5R,7S)-7-((S)-6-(5-metoxipentil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (40 mg, 0.108 mmol) en DMSO (0.5 ml) y MeOH (1 ml), se agregó NaOH 1 N (0.5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 95°C durante 2 horas. Luego, la mezcla se enfrió y luego se acidificó con TFA. La mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC. Condiciones de HPLC: Columna Phenomenex Luna 5 micrómetros C18 (30 x 100 mm); MeCN (0.1% de TFA)/agua (0.1% de TFA); 20%-100% de gradiente durante 15 minutos; 30 ml/min. Las fracciones con la masa correcta se aislaron y se liofilizaron durante la noche. Se recuperó ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(5-metoxipentil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol, TFA (32 mg, 0.067 mmol). Tiempo de retención de HPLC = 8.15 min (condición L); LC/MS M^{+1} =346; RMN-^{1}H en CD_3OD (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.05-6.94 (m, 3H), 3.72-3.56 (m, 2H), 3.42 (t, J=6.5 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.19-3.03 (m, 1H), 2.91-2.70 (m, 3H), 2.50-2.28 (m, 2H), 2.20-2.04 (m, 1H), 2.03-1.86 (m, 4H), 1.79-1.65 (m, 2H), 1.61 (quin, J=7.0 Hz, 2H), 1.53-1.23 (m, 7H).

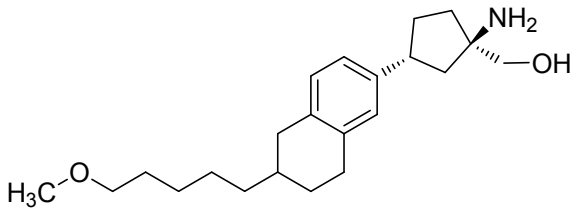
Ejemplo 673:

A una mezcla de (5R,7S)-7-((R)-6-(5-metoxipentil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-

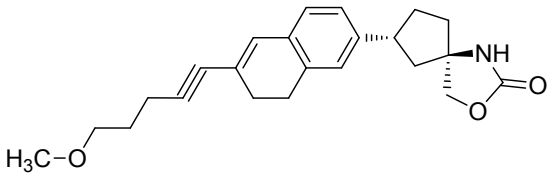
azaspiro[4,4]nonan-2-ona (40 mg, 0.108 mmol) en DMSO (0.5 ml) y MeOH (1 ml), se agregó NaOH 1 N (0.5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 95°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió y luego se acidificó con TFA. La mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC. Condiciones de HPLC: Columna Phenomenex Luna 5 micrómetros C18 (30 x 100 mm); MeCN (0.1% de TFA)/agua (0.1% de TFA); 20%-100% de gradiente durante 15 minutos; 30 ml/min. Las fracciones con la masa correcta se aislaron y se liofilizaron durante la noche. Se recuperó ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-(5-metoxipentil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol, TFA (26 mg, 0.055 mmol). Tiempo de retención de HPLC = 8.16 min (condición L); LC/MS M^{+1} =346; RMN-^{1}H en CD_3OD (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.02-6.96 (m, 3H), 3.71-3.56 (m, 2H), 3.42 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.18-3.02 (m, 1H), 2.90-2.71 (m, 3H), 2.49-2.29 (m, 2H), 2.12 (d, J=2.9 Hz, 1H), 2.02-1.87 (m, 4H), 1.79-1.66 (m, 2H), 1.66-1.55 (m, 2H), 1.52-1.32 (m, 7H).

Ejemplos 674 y 675

((1R,3R)-1-amino-3-(6-(5-metoxipentil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) ciclopentil)metanol



Preparación 674A: (5R,7R)-7-(6-(5-metoxipent-1-in-1-il)-7,8-dihidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona

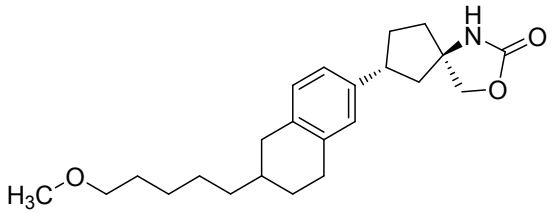


(674A)

A una mezcla de trifluorometansulfonato de 6-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-7-il)-3,4-dihidronaftalen-2-ilo (130 mg, 0.311 mmol), yoduro de cobre(I) (5.93 mg, 0.031 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (21.86 mg, 0.031 mmol) en TEA (311 µl), se agregó 5-metoxipent-1-ino (153 mg, 1.557 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora. La LCMS mostró conversión completa. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 1 M. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó en un cartucho de gel de sílice (40 g) usando un gradiente de EtOAc/Hex (0-100% de EtOAc en 12 CV), lo cual produjo (5R,7R)-7-(6-(5-metoxipent-1-in-1-il)-7,8-dihidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (70 mg, 0.192 mmol). Tiempo de retención de HPLC = 0.99 min (condición G) LC/MS M^{+1}

= 366,4. RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.06-6.98 (m, 2H), 6.94 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.34 (dd, *J*=12.5, 7.9 Hz, 2H), 3.52 (t, *J*=6.3 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.29-3.17 (m, 1H), 2.78 (t, *J*=8.1 Hz, 2H), 2.46 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.40-2.31 (m, 2H), 2.26 (dd, *J*=13.3, 7.4 Hz, 1H), 2.21-2.10 (m, 2H), 2.03-1.91 (m, 1H), 1.91-1.63 (m, 4H).

Preparación 674B: (5R,7R)-7-(6-(5-metoxipentil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona

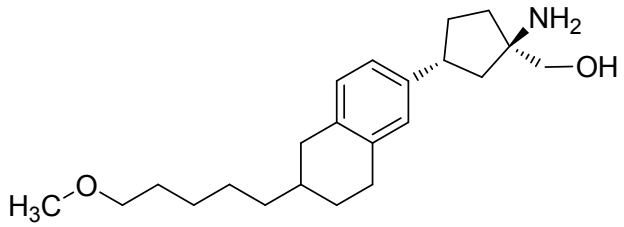


(674B)

A una solución de (5R,7R)-7-(6-(5-metoxipent-1-in-1-il)-7,8-dihidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (70 mg, 0.192 mmol) en EtOH (1596 µl) y EtOAc (319 µl), se agregó hidróxido de paladio sobre carbón (26.9 mg, 0.038 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purgó con H_2 y se agitó en H_2 durante la noche. La LCMS mostró conversión completa. La suspensión se filtró a través de Celite y se concentró para obtener (5R,7R)-7-(6-(5-metoxipentil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (70 mg, 0.188 mmol) como un sólido blanco. Tiempo de retención de HPLC = 1.12 min (condición G) LC/MS M^{+1} = 418.3. Los isómeros individuales se separaron

usando Chiral OJ-H 25 X 3 cm ID, 5 um en condiciones de SFC (30% de MeOH en CO_2). Se obtuvieron dos fracciones y se concentraron hasta secarse.

Ejemplos 674 y 675: ((1R,3R)-1-amino-3-(6-(5-metoxipentil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol



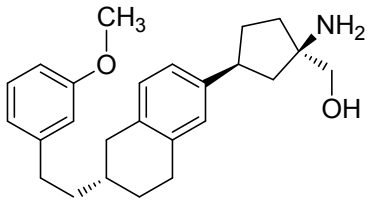
A una solución de (5R,7R)-7-(6-(5-metoxipentil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (21 mg, 0.057 mmol) en dioxano (565 µl), se agregó NaOH (565 µl, 0.565 mmol). La temperatura se elevó a 98°C, y la LCMS mostró conversión completa después de 2 h, La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y la capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc. Purificación mediante HPLC preparativa: HPLC: condición = inyección de 2 ml, tiempo de gradiente de 5 min, inicio B = 20% a 100%, tiempo de detención de 15 min, Solvente A= 0.1% de TFA en agua, Solvente B = 0.1% de TFA en MeCN, columna = LUNA, longitud de onda de 220 nm. El producto luego se convirtió en una base libre mediante la extracción con DCM/NaOH 1 N, lo cual produjo ((1R,3R)-1-amino-3-(6-(5-metoxipentil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-

il)ciclopentil)metanol (10 mg, 0.028 mmol).

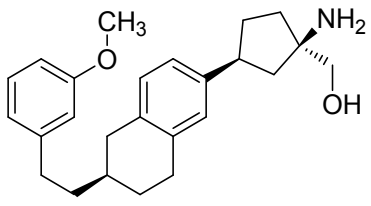
Isómero 1. Tiempo de retención de HPLC = 8.18 min (condición L); LC/MS M^{+1} = 346.4. RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.04-6.92 (m, 3H), 3.71-3.58 (m, 2H), 3.42 (t, *J*=6.5 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.31-3.25 (m, 1H), 2.88-2.72 (m, 3H), 2.36 (dd, *J*=16.4, 10.5 Hz, 1H), 2.26-2.11 (m, 3H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.89-1.73 (m, 3H), 1.73-1.66 (m, 1H), 1.66-1.53 (m, 2H), 1.52-1.32 (m, 7H). Isómero 2: Tiempo de retención de HPLC = 8.17 min (condición L); LC/MS M^{+1} = 346.4; RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.04-6.92 (m, 3H), 3.71-3.58 (m, 2H), 3.42 (t, *J*=6.5 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.31-3.25 (m, 1H), 2.88-2.72 (m, 3H), 2.36 (dd, *J*=16.4, 10.5 Hz, 1H), 2.26-2.11 (m, 3H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.89-1.73 (m, 3H), 1.73-1.66 (m, 1H), 1.66-1.53 (m, 2H), 1.52-1.32 (m, 7H).

Ejemplos 676 y 677

((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(3-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol (676) y ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-(3-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol (677)

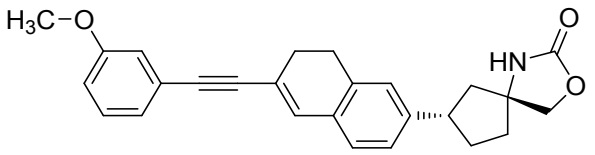


(676)



(677)

Preparación 676A: (5R,7S)-7-(6-((3-metoxifenil)etinil)-7,8-dihidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona

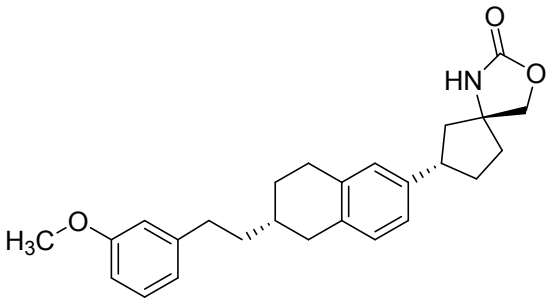


(676A)

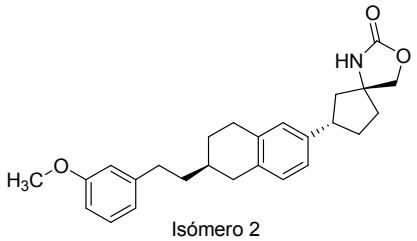
A una mezcla de trifluorometansulfonato de 6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-7-il)-3,4-dihidronaftalen-2-ilo (100 mg, 0.240 mmol), yoduro de cobre(I) (4.56 mg, 0.024 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (16.82 mg, 0.024 mmol) en TEA (3 ml), se agregó 1-etinil-3-metoxibenceno (0.091 ml, 0.719 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 1 M. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó en un cartucho de gel de sílice (12 g) usando un gradiente de EtOAc/Hex (0-100% de EtOAc en 20 CV). Las fracciones 15-17 se aislaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener (5R,7S)-7-(6-((3-metoxifenil)etinil)-7,8-dihidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (68 mg, 0.170 mmol). Tiempo de retención de HPLC = 1.09 min (condición A) LC/MS M^{+1} = 400; RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.30-7.22 (m, 1H), 7.14-6.97 (m, 5H), 6.92 (ddd, *J*=8.4, 2.6, 0.9 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.42-6.01 (m, 1H), 4.84 (s, 3H), 4.41-4.25 (m, 2H), 3.33 (dt, *J*=3.2, 1.6 Hz, 2H), 3.06 (tt,

J=11.0, 7.2 Hz, 1H), 2.86 (t, *J*=8.1 Hz, 2H), 2.49 (td, *J*=8.1, 1.3 Hz, 2H), 2.30 (dd, *J*=13.0, 7.3 Hz, 1H), 2.19-2.05 (m, 2H), 2.00-1.74 (m, 3H).

Preparaciones 676B y 677B: (5R,7S)-7-((R)-6-(3-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (677B) y (5R,7S)-7-((S)-6-(3-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (677B)



Isómero 1 (676B)



Isómero 2 (677B)

A una mezcla de (5R,7S)-7-(6-((3-metoxifenil)etinil)-7,8-dihidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (68 mg, 0.170 mmol) en MeOH (3 ml) y acetato de etilo (1 ml), se agregó catalizador de Pearlman (23,90 mg, 0.170 mmol). La mezcla de reacción se hidrogenó en un globo de H_2 durante 1 hora. La mezcla se filtró para eliminar el catalizador y se concentró al vacío. Los isómeros individuales se separaron usando Chiral AS-H 25 X 3 cm ID, 5um en condiciones de SFC (37% de MeOH en CO_2). Se obtuvieron dos fracciones y se concentraron hasta secarse. Isómero 1: se recuperó (5R,7S)-7-

(6-(3-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (17 mg, 0.042 mmol). Isómero 2; se recuperó (5R,7S)-7-(6-(3-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (16 mg, 0.039 mmol).

Ejemplo 676:

A una mezcla de (5R,7S)-7-(6-(3-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (Isómero 1, 17 mg, 0.042 mmol) en MeOH (1 ml) y DMSO (0.5 ml), se agregó NaOH 1 N (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante la noche, y luego se enfrió y se acidificó con TFA. La mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC. Condiciones de HPLC: Columna Phenomenex Luna 5 micrómetros C18 (30 x 100 mm); MeCN (0.1% de TFA)/agua (0.1% de TFA); 20%-100% de gradiente durante 15 minutos; 30 ml/min. Las fracciones con la masa correcta se aislaron y se liofilizaron durante la noche. Se recuperó ((1R,3S)-1-amino-3-(6-(3-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol, TFA (14 mg, 0.028 mmol). Tiempo de retención de HPLC = 8.91 min (condición L) LC/MS M^{+1} = 380. RMN-^{1}H en CD_3OD (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.18 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.05-6.96 (m, 3H), 6.85-6.76 (m, 2H), 6.74 (dd, J=8.3, 1.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71-3,56 (m, 2H), 3.19-3,02 (m, 1H), 2.89 (dd, J=16.4, 3.6 Hz, 1H), 2.83-2.75 (m, 2H), 2.75-2.68

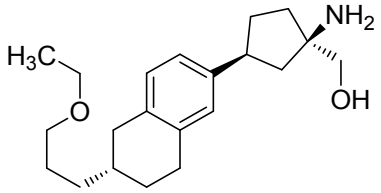
(m, 2H), 2.50-2.35 (m, 2H), 2.20-2.06 (m, 1H), 2.06-1.87 (m, 4H), 1.82-1.61 (m, 4H), 1.53-1.36 (m, 1H).

Ejemplo 677:

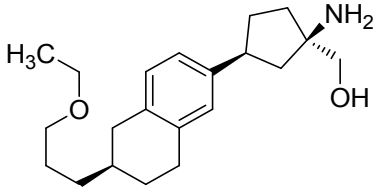
A una mezcla de (5R,7S)-7-(6-(3-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (Isómero 2, 16 mg, 0.042 mmol) en MeOH (1 ml) y DMSO (0.5 ml), se agregó NaOH 1 N (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante la noche, y luego se enfrió y se acidificó con TFA. La mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC. Condiciones de HPLC: Columna Phenomenex Luna 5 micrómetros C18 (30 x 100 mm); MeCN (0.1% de TFA)/agua (0.1% de TFA); 20%-100% de gradiente durante 15 minutos; 30 ml/min. Las fracciones con la masa correcta se aislaron y se liofilizaron durante la noche. Se recuperó ((1R,3S)-1-amino-3-(6-(3-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol, TFA (14 mg, 0.028 mmol). Tiempo de retención de HPLC = 8.89 min (condición L) LC/MS M^{+1} = 380; RMN-^{1}H en CD_3OD (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.18 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.04-6.97 (m, 3H), 6.85-6.77 (m, 2H), 6.74 (dd, J=8.3, 1.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71-3,57 (m, 2H), 3.20-3.02 (m, 1H), 2.89 (dd, J=16.5, 3.3 Hz, 1H), 2.83-2.75 (m, 2H), 2.75-2.69 (m, 2H), 2.50-2.36 (m, 2H), 2.19-2.06 (m, 1H), 2.06-1.88 (m, 4H), 1.81-1.64 (m, 4H), 1.44 (dtd, J=12.8, 10,4, 5.9 Hz, 1H).

Ejemplos 678 y 679

((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-(3-etoxipropil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol (678) y ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(3-etoxipropil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol (679)

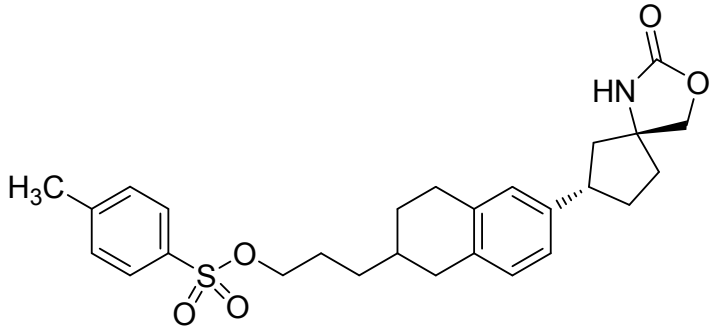


(678)



(679)

Preparación 678A: 4-metilbencensulfonato de 3-(6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propilo



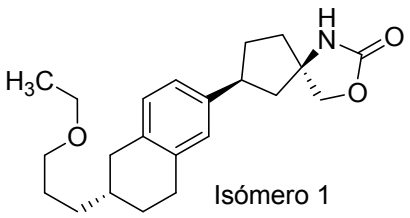
(678A)

A una mezcla de trifluorometansulfonato de 6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-7-il)-3,4-dihidronaftalen-2-ilo (330 mg, 0.791 mmol), yoduro de cobre(I) (15.06 mg, 0.079 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (55.5 mg, 0.079 mmol) en TEA (3 ml), se agregó bencilpropargiléter (0.572 ml, 3.95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se

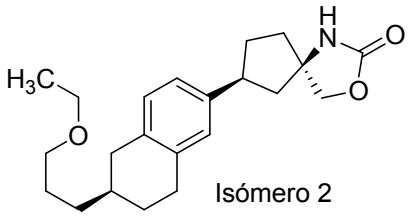
diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 1 M. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó en un cartucho de gel de sílice (40 g) usando un gradiente de EtOAc/Hex (0-100% de EtOAc en 12 CV). Las fracciones 28-31 se aislaron, se concentraron y se secaron al vacío. El material sólido se disolvió en MeOH (10 ml), y se agregó catalizador de Pearlman (111 mg, 0.791 mmol). La mezcla de reacción se hidrogenó en presión de globo durante 18 horas. La mezcla se filtró para eliminar el catalizador y se concentró al vacío. Los sólidos se disolvieron en piridina (5 ml), y luego se agregó cloruro de p-toluensulfanonilo (452 mg, 2.372 mmol). Después de 2 horas, se agregó cloruro de p-toluensulfanonilo adicional (452 mg, 2.372 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con H_2O. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó en un cartucho de gel de sílice (40 g) usando un gradiente de EtOAc/Hex (0-100% de EtOAc en 20 CV). Las fracciones 20-22 se concentraron y se secaron al vacío para obtener 4-metilbencensulfonato de 3-(6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propilo (200 mg, 0.414 mmol). RMN-^{1}H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.82 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.37 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.05-6.89 (m, 3H), 5.54 (s, 1H), 4.41-4.24 (m, 2H), 4.08 (t, *J*=6.5 Hz,

2H), 3.11-2.95 (m, 1H), 2.77 (td, *J*=10.0, 5.4 Hz, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.40-2.26 (m, 2H), 2.21-2.08 (m, 2H), 2.03-1.73 (m, 6H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.48-1.32 (m, 2H).

Preparaciones 678B y 679B: (5R,7S)-7-((R)-6-(3-etoxipropil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (678B) y (5R,7S)-7-((R)-6-(3-etoxipropil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (679B)



Isómero 1 (678B)



Isómero 2 (679B)

Se agregó sodio (114 mg, 4.96 mmol) a etanol (0.5 ml, 0.248 mmol). La mezcla se agitó hasta que el metal de sodio se consumió. Se agregó una solución de 4-metilbencensulfonato de 3-(6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propilo (120 mg, 0.248 mmol) en DMF, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaCl saturado. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó en un cartucho de gel de sílice (12 g) usando un gradiente de EtOAc/Hex (0-100% de EtOAc en 21 CV). Se recuperaron 65 mg de

una mezcla de isómeros. Los isómeros individuales se separaron usando Chiral AS-H 25 X 3 cm ID, 5 um en condiciones de SFC (27% de MeOH en CO_2). Se obtuvieron dos fracciones y se concentraron hasta secarse. Isómero 1: Se recuperó (5R,7S)-7-((R)-6-(3-etoxipropil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (30 mg, 0.084 mmol). Isómero 2: Se recuperó (5R,7S)-7-((S)-6-(3-etoxipropil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (31 mg, 0.087 mmol).

Ejemplo 678:

A una mezcla de (5R,7S)-7-((R)-6-(3-etoxipropil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (30 mg, 0.084 mmol) en DMSO (1 ml) y MeOH (1 ml), se agregó NaOH 1 N. La mezcla de reacción se calentó a 95°C durante la noche. La mezcla se enfrió y se acidificó con TFA. La mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC. Condiciones de HPLC: Columna Phenomenex Luna 5 micrómetros C18 (30 x 100 mm); MeCN (0.1% de TFA)/agua (0.1% de TFA); 20%-100% de gradiente durante 15 minutos; 30 ml/min. Las fracciones con la masa correcta se aislaron y se liofilizaron durante la noche. El material se vertió en NaOH 1 N (50 ml), se agitó durante 1 hora y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-(3-etoxipropil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-

il)ciclopentil)metanol (21 mg, 0.060 mmol). Tiempo de retención de HPLC = 6.57 min (condición L); LC/MS M^{+1} =332; RMN-^{1}H en CD_3OD (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.10-6.78 (m, 3H), 3.61-3.40 (m, 6H), 3.02 (tt, J=11.2, 7.0 Hz, 1H), 2.90-2.70 (m, 3H), 2.37 (dd, J=16.3, 10,3 Hz, 1H), 2.23 (dd, J=13.1, 7.6 Hz, 1H), 2.09-1.85 (m, 3H), 1.85-1.64 (m, 5H), 1.61-1.51 (m, 1H), 1.49-1.31 (m, 3H), 1.21 (t, J=7.0 Hz, 3H).

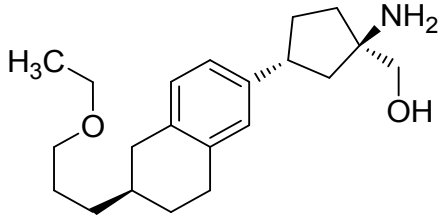
Ejemplo 679:

A una mezcla de (5R,7S)-7-((S)-6-(3-etoxipropil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (30 mg, 0.084 mmol) en DMSO (1 ml) y MeOH (1 ml), se agregó NaOH 1 N. La mezcla de reacción se calentó a 95°C durante la noche. La mezcla se enfrió, se acidificó con TFA, se filtró y se purificó mediante HPLC. Condiciones de HPLC: Columna Phenomenex Luna 5 micrómetros C18 (30 x 100 mm); MeCN (0.1% de TFA)/agua (0.1% de TFA); 20%-100% de gradiente durante 15 minutos; 30 ml/min. Las fracciones con la masa correcta se aislaron y se liofilizaron durante la noche. El material se vertió en NaOH 1 N (50 ml), se agitó durante 1 hora y se extrajo con EtOAc (x). La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(3-etoxipropil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-

2-il)ciclopentil) metanol (18 mg, 0.049 mmol). Tiempo de retención de HPLC = 6.57 min (condición L); LC/MS M^{+1} =332; RMN-^{1}H en CD_3OD (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.20-6.76 (m, 3H), 3.59-3.43 (m, 6H), 3.03 (tt, J=11.2, 7.0 Hz, 1H), 2.90-2.67 (m, 3H), 2.36 (dd, J=16.2, 10,5 Hz, 1H), 2.26 (dd, J=12.8, 7.0 Hz, 1H), 2.09-1.88 (m, 3H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 3H), 1.59 (t, J=12.4 Hz, 1H), 1.50-1.28 (m, 3H), 1.20 (t, J=7.0 Hz, 3H).

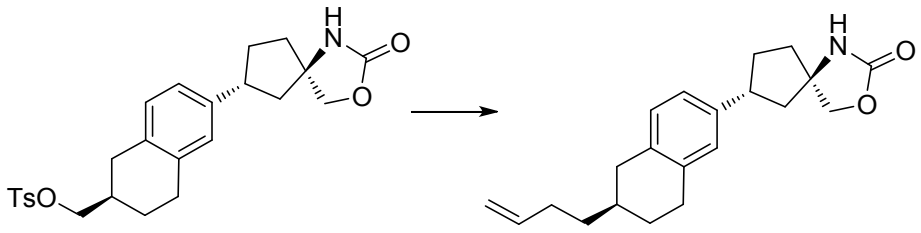
Ejemplo 680

((1R,3R)-1-amino-3-((S)-6-(3-etoxipropil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol



(680)

Preparación 680A: (5R,7R)-7-((R)-6-(but-3-en-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona

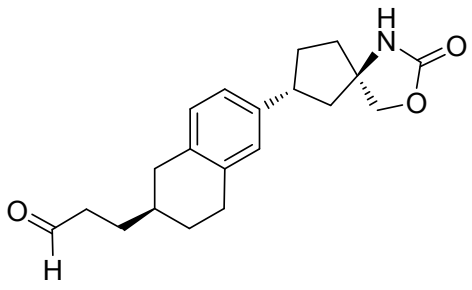


(680A)

A una solución de 4-metilbencensulfonato de ((R)-6-

((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metilo (250 mg, 0.549 mmol) y bromuro de cobre(I) (157 mg, 1.098 mmol) en THF (5 ml), se agregó bromuro de alilmagnesio (1100 µl, 10,98 mmol) a temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, La mezcla de reacción se diluyó con NH_3Cl saturado y agua, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se recolectó, se secó en Na_2SO_4, se concentró en el rotavapor para obtener (5R,7S)-7-((S)-6-(4-(dimetilamino)bencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona, LC/MS M^{+1} = 326.

Preparación 680B: 3-((S)-6-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propanal

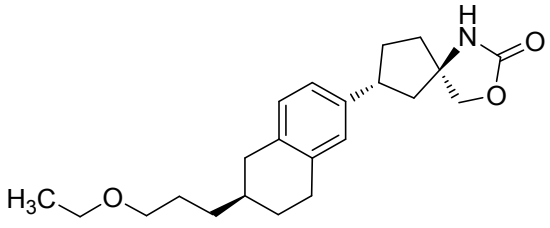


(680B)

A una solución de (5R,7R)-7-((R)-6-(but-3-en-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (220 mg, 0.676 mmol) en THF (15 ml), se agregaron NMO (158 mg, 1.352 mmol) y tetróxido de osmio (6.37 µl, 0.020 mmol) a temperatura ambiente, y se

agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregó periodato de sodio (578 mg, 2.70 mmol) en H_2O (1 ml), y se formó un precipitado. La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente en nitrógeno durante 30 min, La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl saturado y agua, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se recolectó, se secó en Na_2SO_4, se concentró en el rotavapor para obtener 3-((S)-6-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propanal, LC/MS M^{+1} = 328.

Preparación 680C: (5R,7R)-7-((S)-6-(3-etoxipropil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona



(680C)

A una solución de 3-((S)-6-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propanal (200 mg, 0.611 mmol), etoxitrimetilsilano (361 mg, 3.05 mmol), trietilsilano (355 mg, 3.05 mmol) en nitrometano (2 ml), se agregó cloruro de hierro(III) (9.91 mg, 0.061 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura

ambiente durante 16. La mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener (5R,7R)-7-((S)-6-(3-etoxipropil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona,, LC/MS M^{+1} =358.

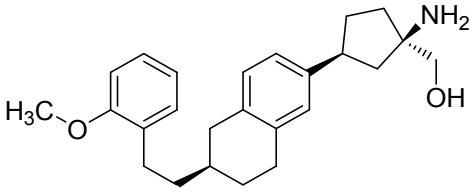
Ejemplo 680:

A una solución de (5R,7R)-7-((S)-6-(3-etoxipropil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona cruda, que derivó de la etapa anterior, en dioxano (3 ml) y agua (1 ml), se agregó LiOH (15,77 mg, 0.659 mmol) y se agitó a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se recolectó, se secó en Na_2SO_4 y se concentró en el rotavapor para obtener el producto crudo que se purificó mediante HPLC preparativa: columna Phenomenex Luna C18 5u 21,2 x 100 mm, Solvente A: 10% de MeOH - 90% de H2O - 0.1% de TFA; Solvente B: 90% de MeOH-10% de H_2O-0.1% de TFA. Tiempo de gradiente = 15 min, Inicio B =0%, Final B 100%, Tiempo de detención 25 min, ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-((Z)-hex-2-en-1-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol, LC/MS M^{+1} = 332. Método de HPLC: L; tiempo de retención de HPLC 6,86 (min). RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.00-6.90 (m, 3H), 3.60-3.50 (m, 6H), 2.80-2.60 (m, 3H), 2.41-1.80 (m, 6H), 1.78-1.30

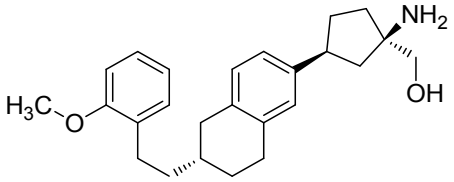
(m, 9H), 1.24 (t, J=7.0 Hz, 3H).

Ejemplos 681 y 682

((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(2-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol (681) y ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-(2-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol (682)

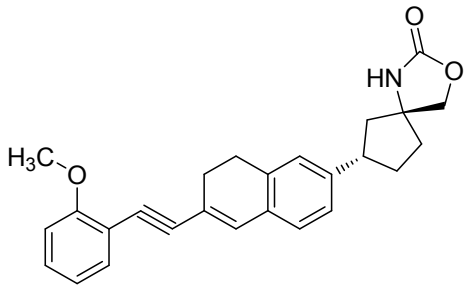


(681)



(682)

Preparación 681A: (5R,7S)-7-(6-((2-metoxifenil)etinil)-7,8-dihidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona

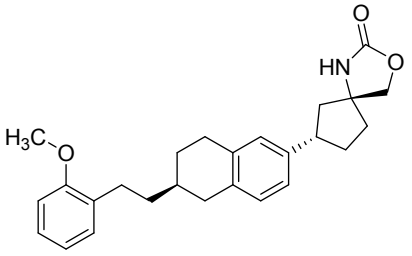


(681A)

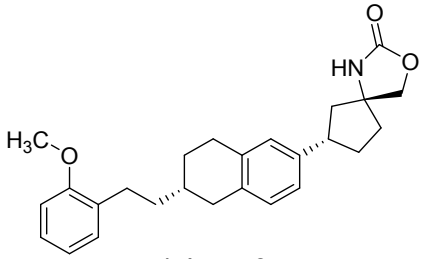
A una mezcla de trifluorometansulfonato de 6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-7-il)-3,4-dihidronaftalen-2-ilo (64 mg, 0.153 mmol), yoduro de cobre(I) (2.92 mg, 0.015 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (10,76 mg, 0.015 mmol) en TEA (3 ml), se agregó 1-etinil-2-metoxibenceno

(0.059 ml, 0.460 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 1 M. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó en un cartucho de gel de sílice (24 g) usando un gradiente de EtOAc/Hex (0-100% de EtOAc en 12 CV). Las fracciones 20-23 se aislaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener (5R,7S)-7-(6-((2-metoxifenil)etinil)-7,8-dihidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (45 mg, 0.113 mmol). Tiempo de retención de HPLC = 1.07 min (condición A) LC/MS M^{+1} = 400.

Preparaciones 681B y 682B: (5R,7S)-7-(6-(2-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona



Isómero 1 (681B)



Isómero 2 (682B)

A una mezcla de (5R,7S)-7-(6-((2-metoxifenil)etinil)-7,8-dihidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (45 mg, 0.113 mmol) en MeOH (5 ml), se agregó catalizador de Pearlman (15,82 mg, 0.113 mmol). La mezcla

de reacción se hidrogenó en un globo de H_2 durante la noche. La mezcla se filtró para retirar el catalizador y luego se concentró al vacío para obtener 45 mg de una mezcla de isómeros. Los isómeros individuales se separaron usando Chiral OJ-H 25 X 3 cm ID, 5 um en condiciones de SFC (35% de MeOH en CO_2). Se obtuvieron dos fracciones y se concentraron hasta secarse. Isómero 1: Se recuperó (5R,7S)-7-(6-(2-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (14 mg, 0.035 mmol). Isómero 2: Se recuperó (5R,7S)-7-(6-(2-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (14 mg, 0.035 mmol).

Ejemplo 681:

A una mezcla de (5R,7S)-7-(6-(5-metoxipentil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (40 mg, 0.108 mmol) en DMSO (0.5 ml) y MeOH (1 ml), se agregó NaOH 1 N (0.5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 95°C durante 4 horas, se enfrió y luego se acidificó con TFA. La mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC. Condiciones de HPLC: Columna Phenomenex Luna 5 micrómetros C18 (30 x 100 mm); MeCN (0.1% de TFA)/agua (0.1% de TFA); 20%-100% de gradiente durante 15 minutos; 30 ml/min. Las fracciones con la masa correcta se aislaron y se liofilizaron durante la noche

para obtener ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-(2-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) ciclopentil)metanol, TFA (26 mg, 0.055 mmol). Tiempo de retención de HPLC = 8.87 min (condición L); LC/MS M^{+1} =380; RMN-^{1}H en CD_3OD (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.21-7.10 (m, 2H), 7.05-6.96 (m, 3H), 6.91 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.86 (td, J=7.4, 1.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.72-3.54 (m, 2H), 3.20-3.03 (m, 1H), 2.97-2.69 (m, 5H), 2.48-2.35 (m, 2H), 2.21-1.86 (m, 5H), 1.80-1.57 (m, 4H), 1.52-1.36 (m, 1H).

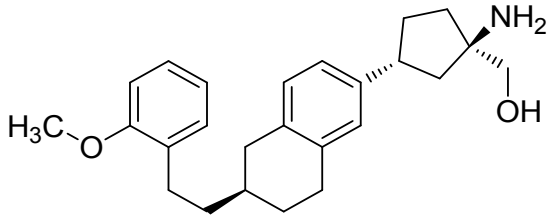
Ejemplo 682:

A una mezcla de (5R,7S)-7-(6-(5-metoxipentil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (40 mg, 0.108 mmol) en DMSO (0.5 ml) y MeOH (1 ml), se agregó NaOH 1 N (0.5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 95°C durante 4 horas, se enfrió y luego se acidificó con TFA. La mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC. Condiciones de HPLC: Columna Phenomenex Luna 5 micrómetros C18 (30 x 100 mm); MeCN (0.1% de TFA)/agua (0.1% de TFA); 20%-100% de gradiente durante 15 minutos; 30 ml/min. Las fracciones con la masa correcta se aislaron y se liofilizaron durante la noche para obtener ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-(2-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol, TFA (26 mg, 0.055 mmol). Tiempo de retención de HPLC = 8.97

min (condición L); LC/MS M^{+1} =380; MS (m+1) = 380; RMN-^{1}H en CD_3OD (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.21-7.10 (m, 2H), 7.04-6.97 (m, 3H), 6.91 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.86 (td, J=7.4, 1.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.72-3.54 (m, 2H), 3.19-3,03 (m, 1H), 2.96-2.70 (m, 5H), 2.49-2.35 (m, 2H), 2.20-1.87 (m, 5H), 1.82-1.57 (m, 4H), 1.43 (dtd, J=12.8, 10,5, 6.1 Hz, 1H).

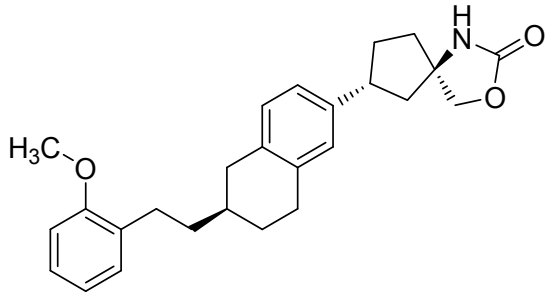
Ejemplo 683

((1R,3R)-1-amino-3-((S)-6-(2-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il) ciclopentil)metanol



(683)

Preparación 683A: (5R,7R)-7-((S)-6-(2-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona

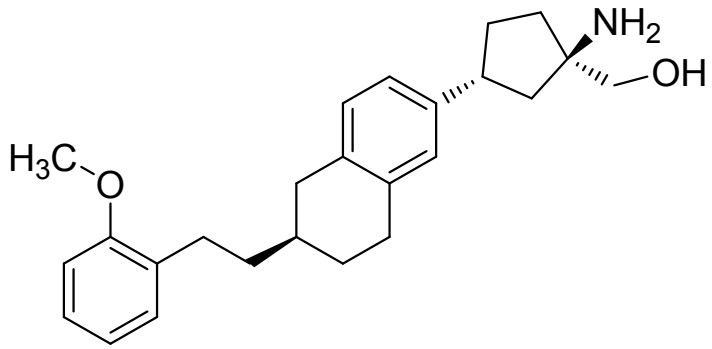


(683A)

El reactivo de Grignard cloruro de (2-

metoxibencil)magnesio (2195 µl, 0.549 mmol) se agregó a una mezcla agitada de 4-metilbencensulfonato de ((R)-6-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metilo (50 mg, 0.110 mmol) y bromuro de cobre(I) (31.5 mg, 0.220 mmol) en THF (10 ml) a -78°C en nitrógeno. La mezcla se agitó a -78°C, se elevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 días. La mezcla se calentó a 60°C durante 6 h más, La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, Luego, se agregó 1 ml de agua, y la mezcla se mezcló con EtOAc (30 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con NH_4Cl saturado (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml). La solución orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash usando ISCO (columna de gel de sílice de 24 g, elución del gradiente de 0 a 60% de EtOAc en hexano) para obtener (5R,7R)-7-((S)-6-(2-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona. LC/MS M^{+1} = 406.

Preparación 683B: ((1R,3R)-1-amino-3-((S)-6-(2-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol,

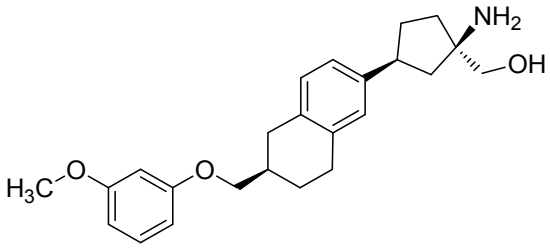


(683B)

(5R,7R)-7-((S)-6-(2-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona se mezcló con 1,4-dioxano (2 ml), agua (0.5 ml) e hidróxido de litio hidrato (69.1 mg, 1.646 mmol). La mezcla se agitó a 100°C durante la noche en N_2. La mezcla se enfrió y se filtró, el filtrado se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en DCM (20 ml), se lavó con agua (5 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se liofilizó para obtener ((1R,3R)-1-amino-3-((S)-6-(2-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol (25 mg en dos etapas). LC/MS M^{+1} = 380. Condición de HPLC: L; tiempo de retención de HPLC 7.84 (min). RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.24-7.09 (m, 2H), 7.03-6.80 (m, 5H), 3.83 (s, 3H), 3.59-3.42 (m, 2H), 2.98-2.67 (m, 5H), 2.40 (dd, J=15.4, 10.6 Hz, 1H), 2.26-1.83 (m, 4H), 1.79-1.54 (m, 6H), 1.50-1.25 (m, 2H).

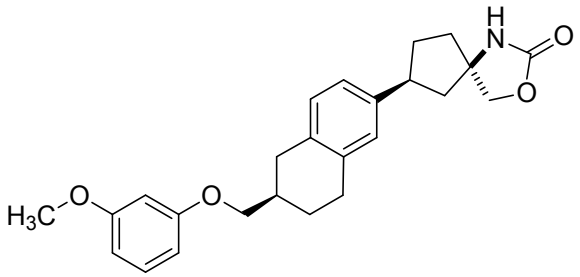
Ejemplo 684

((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-((3-metoxifenoxi)metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol



(684)

Preparación 684A: (5R,7S)-7-((R)-6-((3-metoxifenoxi)metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona



(684A)

A la mezcla de 3-metoxifenol (123 mg, 0.988 mmol) en DMF seco (3 ml), se agregó terc-butóxido de potasio (790 µl, 0.790 mmol) en t-BuOH (1M). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se agregó 4-metilbencensulfonato de ((R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metilo (90 mg, 0.198 mmol) en DMF (2 ml), y la mezcla se agitó a 65°C durante 4 h. La reacción se inactivó con agua (5 ml) a 0°C, La mezcla se absorbió en EtOAc (30 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturado (3 x 20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se sometió a purificación mediante cromatografía flash (columna de gel de sílice de 12 g, elución del gradiente de 0 a 70% de

acetato de etilo en hexanos, tiempo de gradiente =18 min, a 45% de EtOAc) para obtener (5R,7S)-7-((R)-6-((3-metoxifenoxi) metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (70 mg). LC/MS M^{+1} = 408.

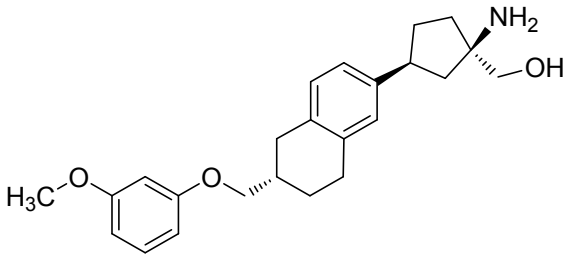
Ejemplo 684:

(5R,7S)-7-((R)-6-((3-metoxifenoxi)metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (25 mg, 0.061 mmol) en dioxano (2 ml) se mezcló con agua (0.5 ml), y se agregó hidróxido de litio hidrato (25.7 mg, 0.613 mmol), la mezcla se agitó a 100°C durante 16 h en N_2. Luego de enfriarse, la mezcla se filtró y se lavó con MeOH, los solventes combinados se evaporaron, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa: columna Phenomenex Luna C18 5u 21,2 x 100 mm, Solvente A: 10% de MeOH - 90% de H_2O - 0.1% de TFA; Solvente B: 90% de MeOH-10% de H_2O-0.1% de TFA. Tiempo de gradiente = 15 min, Inicio B =0%, Final B 100%, Tiempo de detención 20 min, La fracción recolectada se basificó con $NaHCO_3$ saturado, se concentró al vacío, y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para obtener ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-((3-metoxifenoxi)metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol (15 mg) como un sólido blanco. LC/MS M^{+1} = 382. Tiempo de retención de HPLC = 7.19 minutos (Condición L) RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-

d_4) δ 7.25-7.12 (m, 1H), 7.07-6.96 (m, 3H), 6.59-6.47 (m, 3H), 3.94 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.65-3.48 (m, 2H), 3.15-2.80 (m, 4H), 2.59 (dd, J=16.4, 10.5 Hz, 1H), 2.40-1.79 (m, 7H), 1.70-1.51 (m, 2H).

Ejemplo 685

((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-((3-metoxifenoxi)metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol

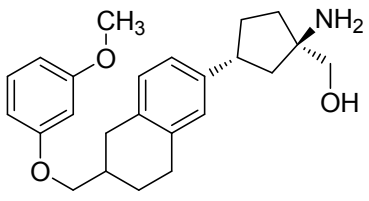


(685)

El Ejemplo 685 se preparó de acuerdo con el procedimiento general para el Ejemplo 684 usando (5R,7S)-7-((R)-6-((3-metoxifenoxi)metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona. MW 381.2; MS (M^{+1}) = 382; método L de HPLC, tiempo de retención de HPLC: 8.20 min.

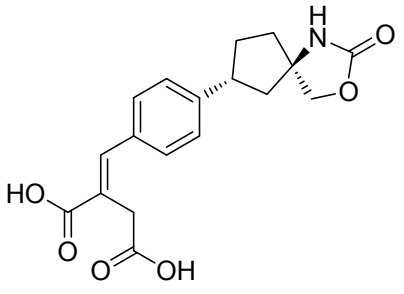
Ejemplos 686 y 687

((1R,3R)-1-amino-3-(6-((3-metoxifenoxi)metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol



Preparación 686A: Ácido (E)-2-(4-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-

azaspiro[4,4]nonan-7-il)benciliden) succínico

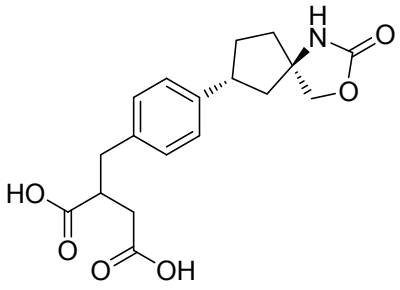


(686A)

A una mezcla de K_2CO_3 (0.980 g, 7.09 mmol), (5R,7R)-7-(4-bromofenil)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (1.5 g, 5.06 mmol) y ácido itacónico (0.857 g, 6.58 mmol) en acetonitrilo (14.98 ml), se agregó lentamente agua (4.50 ml). La mezcla se agitó hasta que la evolución de CO_2 se detuvo, y luego se hizo burbujear con nitrógeno durante 5 min, Luego se agregaron acetato de paladio(II) (0.057 g, 0.253 mmol) y tri-*o*-tolilfosfina (0.154 g, 0.506 mmol). Se hizo burbujear nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos más. La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante la noche con un condensador de reflujo. La reacción se completó según indicó la LCMS. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaOH 1 N dos veces. Las capas acuosas se combinaron y se acidificaron con HCl concentrado a pH 1-2. La capa acuosa se extrajo con EtOAC varias veces.

Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener ácido (E)-2-(4-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-7-il)benciliden)succínico (1.907 g, 5.52 mmol). Tiempo de retención de HPLC = 0.63 min (condición G) LC/MS M^{+1} = 346.3.

Preparación 686B: Ácido 2-(4-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-7-il)bencil)succínico

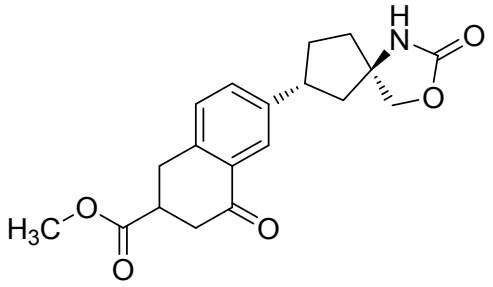


(686B)

A una mezcla de ácido (E)-2-(4-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-7-il) benciliden)succínico (1.75 g, 5.07 mmol) en MeOH (100 ml), se agregó catalizador de Pearlman (0.356 g, 0.507 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H_2 durante la noche. La LCMS mostró conversión completa. El catalizador se retiró mediante filtración a través de celite, y se obtuvo ácido 2-(4-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-7-il)bencil)succínico (2 g, 5.76 mmol) después de la concentración a presión reducida. Tiempo de retención de HPLC = 0.63 min (condición G) LC/MS M^{+1} =

348.3.

Preparación 686C: 4-oxo-6-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxilato de metilo

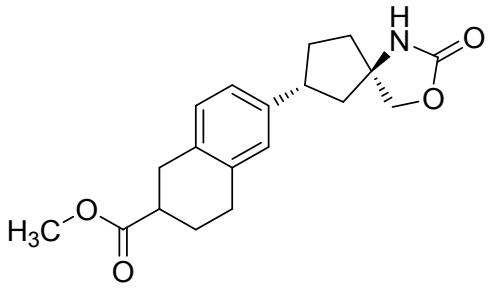


(686C)

A ácido sulfúrico (30 ml), se agregó ácido 2-(4-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-7-il)bencil)succínico (1.761 g, 5.07 mmol). La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La LCMS mostró conversión completa. La solución se enfrió a 0°C, y luego se agregó por goteo MeOH (25.4 ml). Después de 2 horas, la reacción se completó según indicó la LCMS. La mezcla de reacción se vertió en hielo, y la capa acuosa se extrajo con EtOAC varias veces hasta que la capa acuosa mostró no tener producto deseado según indicó la LCMS. El sólido resultante se purificó mediante ISCO usando 100% de hexanos a 100% de EtOAc como eluyente, lo cual produjo 4-oxo-6-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-

carboxilato de metilo (1.54 g, 4.48 mmol). Tiempo de retención de HPLC = 0.74 min (condición G) LC/MS M^{+1} = 344.3. RMN-^{1}H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.89 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J*=7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.48 (br, s,, 1H), 4.45-4.32 (m, 3H), 3.79-3.71 (m, 3H), 3.37-3.16 (m, 4H), 3.05-2.91 (m, 1H), 2.91-2.81 (m, 1H), 2.43 (dd, *J*=13.6, 7.5 Hz, 1H), 2.35-2.22 (m, 1H), 2.22-2.14 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 1H).

Preparación 686D: 6-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxilato de metilo

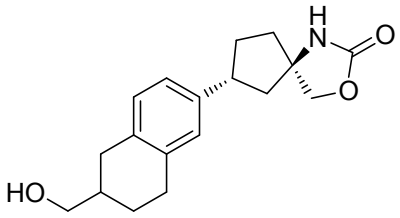


(686D)

A una solución de 4-oxo-6-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxilato de metilo (1.54 g, 4.48 mmol) en EtOH (44.8 ml), se agregó $Pd(OH)_2$ (0.630 g, 0.448 mmol). La mezcla de reacción se colocó en una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La LCMS mostró conversión completa. La mezcla se filtró a través de celite para retirar el catalizador,

y la solución se concentró a presión reducida para obtener 6-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxilato de metilo (1.45 g, 4.40 mmol). Tiempo de retención de HPLC = 0.87 min (condición G) LC/MS M^{+1} = 330.3.

Preparación 686E: (5R,7R)-7-(6-(hidroximetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona



(686E)

A una mezcla de 6-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxilato de metilo (1.35 g, 4.10 mmol) en THF (100 ml), se agregó borohidruro de litio en THF (4.10 ml, 8.20 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla se enfrió, y la reacción se inactivó con agua. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con H_2O. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener (5R,7R)-7-(6-(hidroximetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (1 g, 3.32 mmol). Tiempo de retención de HPLC = 0.74 min (condición G) LC/MS M^{+1} = 302,1; separación de isómeros:

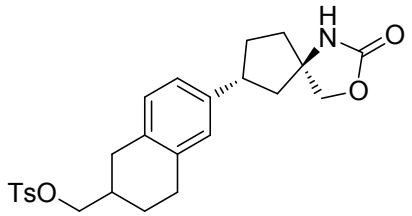
Instrumento: Berger SFC MGIII; condiciones preparativas

de SFC Columna: ChiralPak AD-H 3 x 25 cm, 5 um; temperatura de columna 40°C; velocidad de flujo: 200 ml/min; fase móvil: CO_2/MEOH = 60/40; programa de inyección: apilado (2.5 min/ciclo); conc, del muestreador (mg/ml): 40 mg/ml; longitud de onda del detector: 220 nm.

Isómero 1: Tiempo de retención de HPLC = 0.74 min (condición G) LC/MS M^{+1} = 302.1. RMN-^{1}H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.07 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.99-6.90 (m, 2H), 5.50 (br, s,, 1H), 4.35 (q, *J*=8.5 Hz, 2H), 3.66 (dd, *J*=6.3, 1.7 Hz, 2H), 3.25-3.09 (m, 1H), 2.95-2.77 (m, 3H), 2.50 (dd, *J*=16.3, 10.8 Hz, 1H), 2.39 (dd, *J*=13.6, 7.5 Hz, 1H), 2.27-2.12 (m, 2H), 2.10-1.93 (m, 3H), 1.87 (dd, *J*=13.6, 11.0 Hz, 1H), 1.81-1.70 (m, 1H), 1.53-1.38 (m, 2H).

Isómero 2: Tiempo de retención de HPLC = 0.74 min (condición G) LC/MS M^{+1} = 302.1.

Preparaciones 686F y 687F: 4-metilbencensulfonato de (6-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metilo



(5R,7R)-7-(6-(hidroximetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (Isómero 1 de

Preparación 686E, 410 mg, 1.360 mmol) se disolvió en piridina seca (1360 µl), y se agregó cloruro de p-toluensulfonilo (519 mg, 2.72 mmol) en una porción. La mezcla resultante se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h. El solvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en DCM y se cargó en una columna con suficiente DCM (para prevenir la cristalización del producto en la columna). La purificación mediante cromatografía flash usando ISCO (columna de gel de sílice de 40 g, 20->100% de acetato de etilo en hexanos) produjo 4-metilbencensulfonato de (6-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metilo (550 mg, 1.207 mmol). Preparación 686F (Isómero 1): Tiempo de retención de HPLC = 1.00 min (condición G) LC/MS M^{+1} = 456.1.

Preparación 687F (Isómero 2): Tiempo de retención de HPLC = 0.99 min (condición G) LC/MS M^{+1} = 456,1. RMN-^{1}H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.88-7.78 (m, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.43-7.33 (m, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.07-6.98 (m, 1H), 6.94 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.20 (br, s,, 1H), 4.41-4.25 (m, 2H), 4.02 (dd, *J*=6.6, 2.0 Hz, 2H), 3.23-3,07 (m, 1H), 2.92-2.73 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.48-2.28 (m, 2H), 2.28-2.10 (m, 3H), 2.06-1.92 (m, 2H), 1.85 (dd, *J*=13.6, 11.2 Hz, 1H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.60-1.55 (m, 1H), 1.50-1.36 (m, 1H).

Ejemplos 686 y 687:

A una suspensión de 4-metilbencensulfonato de (6-((5R,7R)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metilo (Preparación 686F, 0.030 g, 0.066 mmol) en dioxano (0.5 ml), se agregó 3-metoxifenol (0.108 ml, 0.988 mmol) y luego se agregó terc-butóxido de potasio (0.074 g, 0.659 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla luego se calentó a 70°C durante 2 h, en cuyo momento la LCMS mostró consumo completo del material de inicio. A esta solución, se agregó NaOH (0.5 ml, 0.500 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 100°C durante la noche. La LCMS mostró consumo completo del material de inicio. La solución se inyectó en la preparación de HPLC: condición = inyección de 2 ml, tiempo de gradiente de 5 min, inicio B = 20% a 100%, tiempo de detención de 15 min, Solvente A= 0.1% de TFA en agua, Solvente B = 0.1% de TFA en MeCN, columna = LUNA, longitud de onda de 220 nm, Se obtuvo ((1R,3R)-1-amino-3-(6-((3-metoxifenoxi)metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol, TFA (21 mg, 0.040 mmol) como un sólido blanco con >95% de pureza.

El Ejemplo 687 se preparó de la Preparación 687F de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 686.

Ejemplo 686 (Isómero 1): Tiempo de retención de HPLC = 8.19 min (condición L) LC/MS M^{+1} = 382,1; RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.22-7.12 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 1H), 7.03-6.97

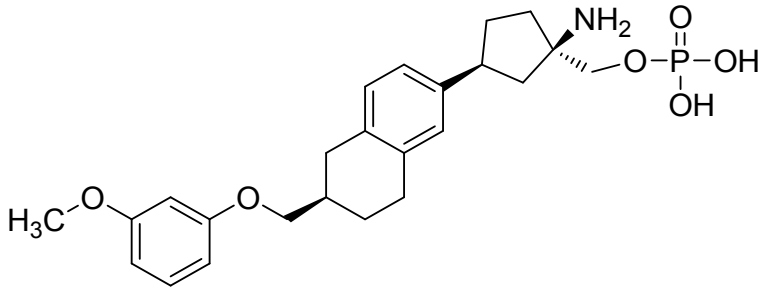
(m, 2H), 6.59-6.48 (m, 3H), 3.94 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.65 (dd, *J*=11.9, 6.4 Hz, 2H), 2.96 (dd, *J*=16.6, 5.0 Hz, 1H), 2.90-2.82 (m, 2H), 2.60 (dd, *J*=16.3, 10,3 Hz, 1H), 2.33-2.14 (m, 4H), 2.11 (s, 1H), 1.90-1.72 (m, 3H), 1.61 (s, 1H).

Ejemplo 687 (Isómero 2): Tiempo de retención de HPLC = 8.17 min (condición L) LC/MS M^{+1} = 382,1; RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.22-7.12 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 1H), 7.03-6.97 (m, 2H), 6.59-6.48 (m, 3H), 3.94 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.65 (dd, *J*=11.9, 6.4 Hz, 2H), 2.96 (dd, *J*=16.6, 5.0 Hz, 1H), 2.90-2.82 (m, 2H), 2.60 (dd, *J*=16.3, 10,3 Hz, 1H), 2.33-2.14 (m, 4H), 2.11 (s, 1H), 1.90-1.72 (m, 3H), 1.61 (s, 1H).

Ejemplos fosforilados

Ejemplo 688

Dihidrógeno fosfato de ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-((3-metoxifenoxi)metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metilo

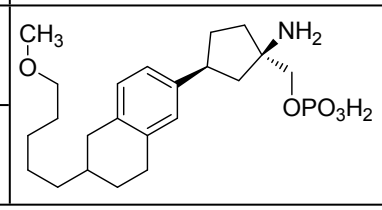


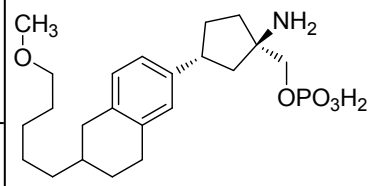
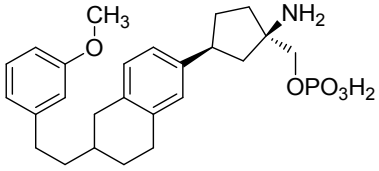
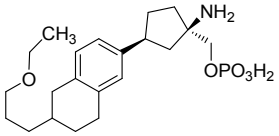
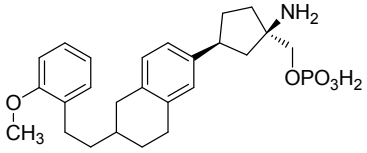
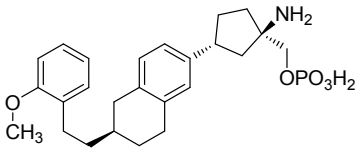
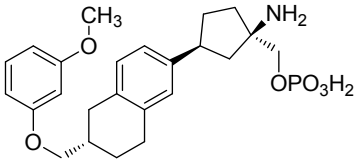
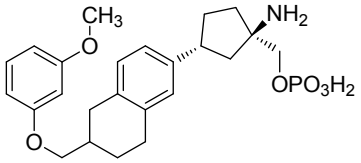
(688)

A una mezcla de ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-((3-metoxifenoxi)metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol (1.5 mg, 3.93 µmol) en MeCN (1 ml), se

agregó piridina (15,90 µl, 0.197 mmol) y cloruro de pirofosforilo (14.85 mg, 0.059 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, Se agregó agua (0.5 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 5 min, La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (HPLC: columna Phenomenex Luna C18 5u 21,2 x 100 mm, Solvente A: 10% de MeOH - 90% de H_2O - 0.1% de TFA; Solvente B: 90% de MeOH-10% de H_2O-0.1% de TFA. Tiempo de gradiente = 15 min, Inicio B = 0%, Final B 100%. Tiempo de detención 25 min) para obtener 1 mg de dihidrógeno fosfato de ((1R,3S)-1-amino-3-((R)-6-((3-metoxifenoxi)metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil) metilo, LC/MS M^{+1} = 462, Rt de HPLC =7.07 min (Condición L). RMN-^{1}H (400MHz, METANOL-d_4) δ 7.17 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J=2,9 Hz, 3H), 6.60-6.46 (m, 3H), 4.04-3,86 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.15 (s, 1H), 3.00-2.81 (m, 2H), 2.66-2.48 (m, 2H), 2.33-1.90 (m, 8H), 1.82-1.68 (m, 1H).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos generales del Ejemplo 688

Ej. N,°	Estructura	MW	Tiempo de retención de HPLC (min)	Condición de HPLC	MS (M^{+1})	Comentario
689		425.5	0.81	G	426	(S) Isómero 1
690		425.5	0.82	G	426	(R) Isómero 2

691		425.5	1.01	B	426	Isómero 1
692		425.5	1.01	B	426	Isómero 2
693		459.5	0.87	G	460	(S) Isómero 1
694		459.5	0.86	G	460	(R) Isómero 2
695		411.5	0.77	G	412	(R) Isómero 1
696		411.5	0.77	G	412	(S) Isómero 2
697		459.5	0.88	G	460	(S) Isómero 1
698		459.5	0.88	G	460	(R) Isómero 2
699		459.5	7.79	L	460	(S) Isómero
700		461.5	8.21	L	462	(S) Isómero
701		461.5	0.82	G	462	Isómero 1
702		461.5	0.82	G	462	Isómero 2

Preparación alternativa del Ejemplo 672

A una mezcla agitada de magnesio (1.814 g, 74.6 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (3 ml), se agregaron varias gotas de 1,2-dibromoetano a temperatura ambiente en nitrógeno. La mezcla se agitó durante 15 min, luego se agregó por goteo una solución de 1-bromo-4-metoxibutano (9.76 ml, 74.6 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (47 ml) para mantener la mezcla de reacción caliente pero no en ebullición. Después de la adición, la mezcla se agitó a 60°C en nitrógeno durante 3 h. La solución se separó y se agregó a una mezcla agitada de bromuro de cobre(I) (1.071 g, 7.46 mmol), 4-metilbencensulfonato de ((S)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metilo (1.7 g, 3.73 mmol) y tetrahidrofurano (10 ml) a -78°C en nitrógeno. La mezcla se agitó a -78°C durante 20 min antes de que la temperatura se elevara lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y se agregó NH_4Cl acuoso saturado para inactivar la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NH_4Cl acuoso saturado. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó en un cartucho de gel de sílice (40 g) usando un gradiente de EtOAc/Hex (0-100% de EtOAc en 20 CV) para obtener (5R,7S)-7-((S)-6-(5-metoxipentil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-

oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (1.3 g, 3.50 mmol), Tiempo de retención de HPLC = 1.09 min (condición A); LC/MS M^{+1} = 372.5.

A una mezcla de (5R,7S)-7-((S)-6-(5-metoxipentil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (680 mg, 1.830 mmol) en dioxano (20 ml), se agregó NaOH 1 N (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 95°C, Después de agitar durante 2 días, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaCI saturado. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener 450 mg del Ejemplo 672 como un sólido blanco. Tiempo de retención de HPLC = 7.1 min (condición L); LC/MS M^{+1} = 346.

Preparación alternativa del Ejemplo 677

A una mezcla de 4-metilbencensulfonato de ((R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metilo (440 mg, 0.966 mmol) y bromuro de cobre(I) (277 mg, 1.932 mmol) en THF (10 ml) a 0°C, se agregó cloruro de (3-metoxibencil)magnesio (35 ml, 8.75 mmol). La mezcla se agitó a 0°C, se elevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche.

La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se agregó 1 ml de agua, y la mezcla se mezcló con EtOAc (80 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con NH_4Cl saturado (3 x 30 ml) y salmuera (20 ml). La solución orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró. Purificación

mediante cromatografía flash usando ISCO (columna de gel de sílice de 40 g, elución del gradiente de 0 a 100% de EtOAc/hexano para 13CV). Las fracciones que contenían el producto se aislaron. Se recuperó (5R,7S)-7-((R)-6-(3-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (370 mg, 0.912 mmol). Tiempo de retención de HPLC = 1.14 min (condición A); LC/MS M^{+1} = 406.

A una mezcla de (5R,7S)-7-((R)-6-(3-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (370 mg, 0.912 mmol) en dioxano (20 ml), se agregó NaOH 1 N. La mezcla de reacción se calentó a 95°C durante la noche, se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con NaCI saturado. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El sólido resultante se trituró en MeCN y se agitó durante la noche. La mezcla se filtró, y el material sólido resultante se secó al vacío para obtener 255 mg del Ejemplo 677. Tiempo de retención de HPLC = 7.73 min (condición L); LC/MS M^{+1} = 380.

Preparación alternativa 1 del Ejemplo 679

Una solución en THF 1.0 M de bromuro de alilmagnesio (8.78 ml, 8.78 mmol) se agregó a una solución agitada de bromuro de cobre(I) (126 mg, 0.878 mmol), 4-metilbencensulfonato de ((R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-

il)metilo (200 mg, 0.439 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (5 ml) a -78°C en nitrógeno. La mezcla se agitó a -78°C durante 20 min, luego la temperatura se elevó a temperatura ambiente durante 20 min, La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se agregó lentamente solución acuosa saturada de NH_4Cl (5 ml) para inactivar la reacción. Se agregaron hexanos (7 ml) y agua (1 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 3 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash usando ISCO (columna de gel de sílice de 4 g, elución del gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en hexanos) produjo (5R,7S)-7-((R)-6-(but-3-en-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (90 mg, 0.277 mmol). Tiempo de retención de HPLC = 1.14 min (condición A); LC/MS M^{+1} = 326.

A una solución transparente de (5R,7S)-7-((R)-6-(but-3-en-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (560 mg, 1.721 mmol) en THF (30 ml), se agregaron secuencialmente 50% de NMO (403 mg, 3.44 mmol) y tetróxido de osmio en t-BuOH (0.647 ml, 0.052 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó periodato de sodio (1472 mg, 6.88 mmol) en H_2O (15 ml). La mezcla se agitó

vigorosamente a temperatura ambiente en nitrógeno durante 30 min, La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 2 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía flash usando ISCO (columna de gel de sílice de 40 g, elución del gradiente de 20 a 100% de acetato de etilo en hexanos) produjo 3-((S)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propanal (440 mg, 1.344 mmol). La RMN coincidió con el producto deseado. Tiempo de retención de HPLC = 0.91 min (condición A); LC/MS M^{+1} = 328.

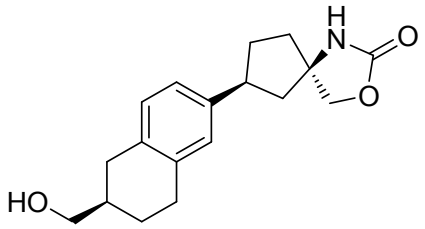
A una solución agitada de 3-((S)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)propanal (700 mg, 2.138 mmol), etoxitrimetilsilano (1.670 ml, 10.69 mmol) y trietilsilano (1.707 ml, 10.69 mmol) en nitrometano (5 ml), se agregó cloruro férrico (34.7 mg, 0.214 mmol) a 0°C en nitrógeno. La mezcla se agitó a 0°C durante 15 min y a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaCl saturado. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó en un cartucho de gel de sílice (40 g) usando un gradiente de EtOAc/Hex (0-100% de EtOAc en 12 CV). Se recuperó (5R,7S)-7-((S)-6-(3-etoxipropil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-

azaspiro[4,4]nonan-2-ona (660 mg, 1.846 mmol). Tiempo de retención de HPLC = 1.06 min (condición A); LC/MS M^{+1} = 356.

A una mezcla de (5R,7S)-7-((S)-6-(3-etoxipropil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (250 mg, 0.699 mmol) en dioxano (10 ml), se agregó NaOH 1 N. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 48 h, La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaCI saturado. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material se purificó en lote mediante HPLC. Condiciones de HPLC: Columna Phenomenex Luna 5 micrómetros C18 (30 x 100 mm); MeCN (0.1% de TFA)/agua (0.1% de TFA); 25%-100% de gradiente durante 15 minutos; 30 ml/min. Las fracciones con la masa correcta se aislaron, se vertieron en NaOH 1 N, se extrajeron con EtOAc (2 veces), y las capas de EtOAc agrupadas se lavaron con NaOH 1 N una vez más. La solución se secó y se concentró al vacío para obtener ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(3-etoxipropil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol (186 mg, 0.554 mmol). Tiempo de retención de HPLC = 7.08 min (condición L); LC/MS M^{+1} = 332.

Preparación alternativa 2 del Ejemplo 679

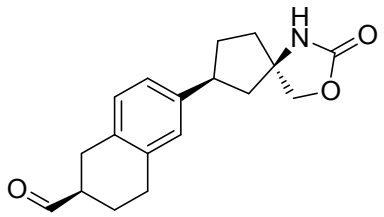
Preparación de (5*R*,7*S*)-7-((*R*)-6-(hidroximetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona



A una solución de 6-((5*R*,7*S*)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxilato de (*R*)-metilo (40.9 g, 124 mmol) en THF (250 ml), se agregó una suspensión liviana de cloruro de calcio (11.1 g, 100 mmol) en EtOH (250 ml), y la solución resultante se enfrió a 0°C, Se agregó borohidruro de sodio (7.7 g, 199 mmol), y la mezcla se agitó a 0°C durante 2.0 h, En ese momento, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 36.5 h, Luego, la mezcla se enfrió a 0°C y se inactivó con amortiguador de fosfato (H_3PO_4 + KH_2PO_4 1.5 m a pH 3, 500 ml, adición inicial lenta, evolución de gas). La mezcla acuosa se agitó a temperatura ambiente durante 3.0 h y luego se mezcló con CH_2Cl_2 (700 ml) en una ampolla de decantación. El pH de la capa acuosa se ajustó a 3 mediante la adición de HCl 6 *M*, y la mezcla bifásica se agitó. La capa orgánica se recolectó, y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El sólido resultante se trituró con Et_2O, y la suspensión se filtró a través de un embudo aglomerado. El sólido se enjuagó con Et_2O, se secó por

succión, se recolectó y se secó al vacío para obtener (5*R*,7*S*)-7-((*R*)-6-(hidroximetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (37,3 g) como un sólido blanco. HPLC analítica (método Gemini): RT = 4.81 min,% de área: 100; LC/MS M^{+1} = 302; RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.04 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (m, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.86 (m, 3H), 2.51 (dd, *J*=16.3, 10,7 Hz, 1H), 2.33 (dd, *J*=13.3, 7.3 Hz, 1H), 2.15 (m, 2H), 2.00 (m, 4H) 1.84 (m, 1H), 1.52–1.36 (m, 2H).

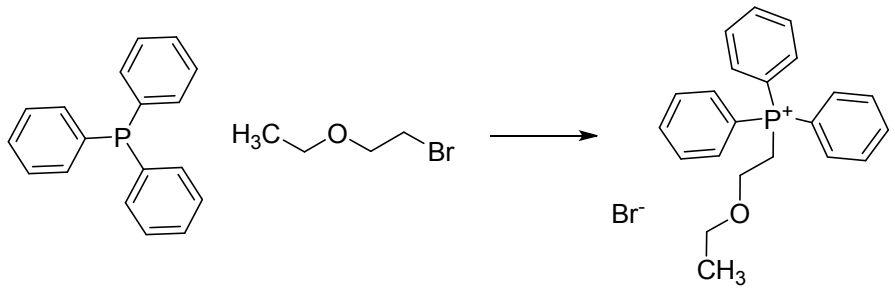
Preparación de (*R*)-6-((5*R*,7*S*)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carbaldehído



Una solución de CH_2Cl_2/cloruro de oxalilo 2 *M* (25.0 ml, 50.0 mmol) se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml) y se enfrió a -78°C mientras se agitaba. Se agregó lentamente DMSO (7.1 ml, 100 mmol) a la solución resultante, y la mezcla se agitó a -78°C durante 30 min, Luego, se agregó una solución turbia de (5*R*,7*S*)-7-((*R*)-6-(hidroximetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (10.0 g, 33.3 mmol) en

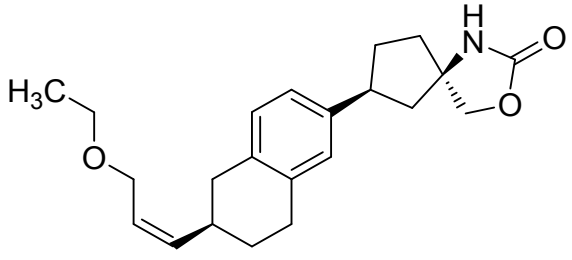
CH_2Cl_2 (50 ml) y DMSO (8.0 ml) durante un período de 25 min. Después de que se completó la adición, la agitación a -78°C continuó durante 30 min, y después se agregó por goteo trietilamina (14.0 ml, 100 mmol) durante un período de 15 min. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a -78°C y durante 30 min mientras se calentaba a 0°C, La reacción se inactivó a 0°C con KH_2PO_4 1 M (150 ml). La mezcla bifásica se agitó en una ampolla de decantación. La capa orgánica se lavó con agua (150 ml) y NaCI saturado (150 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El secado al vacío produjo (*R*)-6-((5*R*,7*S*)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carbaldehído (10,6 g, 31.5 mmol) como un sólido incoloro. HPLC analítica (método Gemini): RT = 5.77 min,% de área: 89; LC/MS M^{+1} = 300; RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) 9.81 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.11 – 2.79 (m, 5H), 2.73 (m, 1H), 2.33 (dd, *J*= 13.4, 7.4 Hz, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 2.02 – 1.91 (m, 2H), 1.89 – 1.76 (m, 2H).

Preparación de bromuro de (2-etoxietil)trifenilfosfonio



Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos equipado con un agitador mecánico se cargó con trifenilfosfina (41,7 g, 159 mmol) y tolueno (550 ml). A la solución, se agregó 1-bromo-2-etoxietano (22.11 ml, 176 mmol) en N_2 a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 95°C durante 18 h, El sólido se formó durante la reacción. Luego de 18 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La suspensión se filtró, se enjuagó con tolueno (2 x 100 ml) y se secó al alto vacío para obtener bromuro de (2-etoxietil)trifenilfosfonio (60.1 g, 145 mmol) como un sólido blancuzco. LC/MS M^{+1} = 336.

Preparación de (5*R*,7*S*)-7-((*R*)-6-((*Z*)-3-etoxiprop-1-en-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona

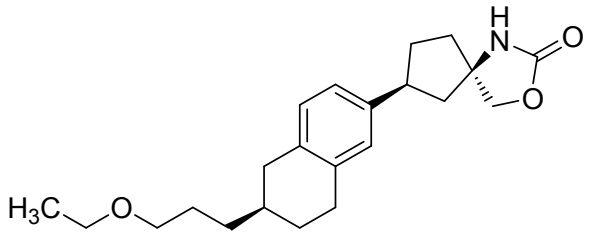


Se agregó *terc*-butóxido de potasio 1 *M* (48.6 ml, 48.6

mmol) durante un período de 20 min a una suspensión de bromuro de (2-etoxietil)trifenilfosfonio (20.8 g, 50,1 mmol) en THF (205 ml) a -78°C y en Ar. Después de que se completó la adición, la mezcla se agitó a -78°C durante 30 min, y luego se agregó por goteo una solución de (*R*)-6-((5*R*,7*S*)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carbaldehído (10.6 g, 31.5 mmol) en CH_2Cl_2 (69 ml) durante un período de 40 min. La mezcla se agitó durante 17,5 h mientras se calentaba lentamente a 19°C, Luego de enfriar la mezcla de reacción a 0°C, se agregó KH_2PO_4 1 *M* (100 ml). La mezcla acuosa resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se extrajo con EtOAc (300 ml). El extracto orgánico se lavó con agua (100 ml) y NaCI saturado (100 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía (columna de SiO_2 RediSep Gold de 750 g, 0 a 40% de acetona/hexanos) para obtener (5*R*,7*S*)-7-((*R*)-6-((*Z*)-3-etoxiprop-1-en-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (8.93 g) como un sólido blanco. HPLC analítica (método Gemini): RT = 8.65 min,% de área: 97; LC/MS M^{+1} = 356; RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) 7.04 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.97 (m, 2H), 5.59 (m, 2H), 5.10 (s, 1H), 4.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.52 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.85 (dd, *J*= 8.3, 4.5 Hz, 2H), 2.83-2.71

(m, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.34 (dd, *J*= 13.4, 7.4 Hz, 1H), 2.21-2.08 (m, 2H), 2.05-1.77 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.24 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

Preparación de (5*R*,7*S*)-7-((*S*)-6-(3-etoxipropil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona

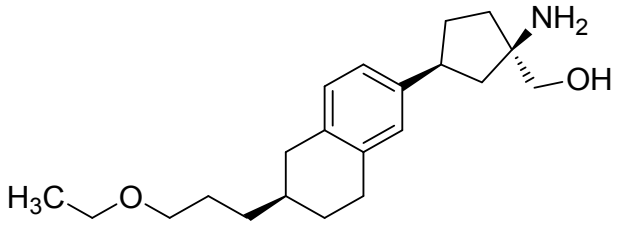


A una solución agitada de (5*R*,7*S*)-7-((*R*)-6-((*Z*)-3-etoxiprop-1-en-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (10.8 g, 28.9 mmol) en THF (275 ml), se agregó óxido de platino(IV) (0.408 g, 1.797 mmol). La suspensión resultante se agitó en hidrógeno (1 atm, globo) durante 10,0 h, La suspensión se filtró a través de Celite, y la torta de filtro se enjuagó con CH_2Cl_2 (200 ml) y MeOH (80 ml). El filtrado y los enjuagues se combinaron y se evaporaron para obtener (5*R*,7*S*)-7-((*S*)-6-(3-etoxipropil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona cruda (10,6 g) como un sólido amarronado. HPLC analítica (método Gemini): RT = 9.29 min,% de área: 92.

El material crudo anterior se filtró a través de una almohadilla corta de SiO_2 (malla de 230-400) que se eluyó con 4/1 a 7/3 de CH_2Cl_2/EtOAc para obtener 10,0 g de un material

que contenía un subproducto de la hidrogenólisis y una impureza epimérica no resuelta por las condiciones de HPLC anteriores. El material posterior se purificó mediante SFC para obtener (5*R*,7*S*)-7-((*S*)-6-(3-etoxipropil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (7.3 g) como un sólido blancuzco. HPLC analítica (método Gemini): RT = 9.39 min,% de área: 99; LC/MS M^{+1} = 358.

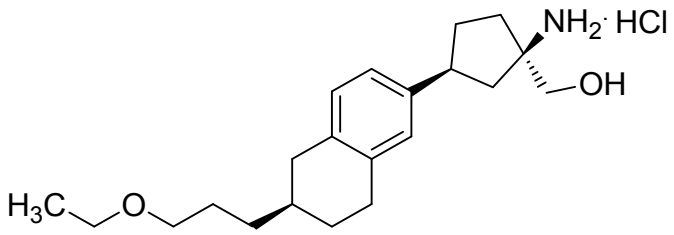
Preparación de ((1*R*,3*S*)-1-amino-3-((*S*)-6-(3-etoxipropil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol



A una solución agitada de (5*R*,7*S*)-7-((*S*)-6-(3-etoxipropil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (20.5 g, 56.8 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (60.0 ml) y EtOH (120 ml), se agregó una solución de hidróxido de litio (6.2 g, 254 mmol) en agua (60.0 ml). La mezcla se calentó a 90°C y se agitó a esta temperatura durante 16.0 h, Luego, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un embudo aglomerado. El sólido blanco restante en el embudo aglomerado se trituró y se enjuagó con CH_2Cl_2 (200 ml), luego agua (150 ml) y, finalmente, con CH_2Cl_2 adicional (200 ml). El

filtrado y los enjuagues se combinaron y se transfirieron a una ampolla de decantación. La mezcla bifásica se agitó, y las capas se separaron. La capa orgánica se recolectó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para obtener ((1*R*,3*S*)-1-amino-3-((*S*)-6-(3-etoxipropil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol (18.8 g) como una espuma amarronada: HPLC (Método Gemini): RT = 4,74 min,% de área: 99; LC/MS M^{+1} = 332.

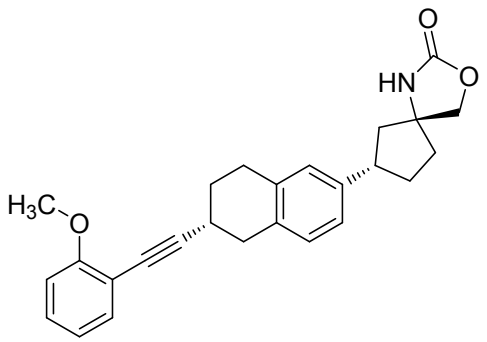
Preparación de ((1*R*,3*S*)-1-amino-3-((*S*)-6-(3-etoxipropil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol, clorhidrato



A una solución agitada de ((1*R*,3*S*)-1-amino-3-((*S*)-6-(3-etoxipropil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol (17.0 g, 50.8 mmol) en EtOH (115 ml) a temperatura ambiente, se agregó HCl/EtOH 1.25 *M* (50.0 ml, 62.4 mmol). La solución resultante se agitó durante 2.4 h y se convirtió en una suspension. El sólido que se formó se recolectó mediante filtración, se enjuagó con dietiléter, luego se disolvió en MeOH y se filtró a través de un embudo aglomerado. La solución metanólica se evaporó y se secó al

vacío para obtener 13.9 g de un sólido blanco. La solución filtrada y los enjuagues de éter se combinaron y se evaporaron *al vacío* hasta que se observó precipitación. El sólido que se formó se aisló como se describió anteriormente para obtener 2,33 g adicionales de sólido blanco. Los sólidos anteriores se combinaron para obtener ((1*R*,3*S*)-1-amino-3-((*S*)-6-(3-etoxipropil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol, clorhidrato (16.2 g) como un sólido blanco: HPLC (Método Gemini): RT = 4.77 min,% de área: 99; LC/MS M^{+1} = 332; RMN-^{1}H (500 MHz, CD_3OD) δ 7.00 (m, 3H), 3.66 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.60 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.52 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.49 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.90-2.71 (m, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 2.02-1.86 (m, 4H), 1.77-1.64 (m, 4H), 1.50-1.33 (m, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Preparación alternativa-1 del Ejemplo 681



(Alt-1-681A)

A una mezcla de bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina) dicloropaladio(II) (23,97 mg,

0.034 mmol), carbonato de cesio (331 mg, 1.016 mmol) y (5R,7S)-7-((R)-6-etinil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (100 mg, 0.339 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se agregó 1-yodo-2-metoxibenceno (0.132 ml, 1.016 mmol). La mezcla de reacción se roció con nitrógeno durante 5 minutos, luego se calentó a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaCl saturado. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó en un cartucho de gel de sílice (24 g) usando un gradiente de EtOAc/hexano (0-100% de EtOAc en 20 CV). Las fracciones aisladas 14-15 se concentraron y se secaron al vacío para obtener (5R,7S)-7-((R)-6-((2-metoxifenil)etinil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (70 mg, 0.174 mmol). Tiempo de retención de HPLC = 1.07 min (condición A); LC/MS M^{+1} = 402.

A una mezcla de (5R,7S)-7-((R)-6-((2-metoxifenil)etinil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (65 mg, 0.162 mmol) en MeOH (5 ml), se agregó catalizador de Pearlman (5 mg, 0.036 mmol). La mezcla de reacción se hidrogenó en un globo de H_2 durante 1 hora. La mezcla se filtró para retirar el catalizador. Luego, se agregó NaOH 1 N (5 ml), y la mezcla se calentó a 95°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de

etilo y se lavó con H_2O. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. Se purificó mediante HPLC. Condiciones de HPLC: Columna Phenomenex Luna 5 micrómetros C18 (30 x 100 mm); MeCN (0.1% de TFA)/agua (0.1% de TFA); 20%-100% de gradiente durante 15 minutos; 30 ml/min. Las fracciones con la masa correcta se agruparon, luego se lavaron con NaOH 1 N y se extrajeron con EtOAc. La capa de EtOAc se lavó dos veces más, y luego se volvió a extraer la capa acuosa una vez. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se liofilizó de MeCN/agua para obtener ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(2-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol (55 mg, 0.138 mmol). Tiempo de retención de HPLC = 8.26 min (condición L); LC/MS M^{+1} = 380.

Preparación alternativa-2 del Ejemplo 681

A una mezcla de 4-metilbencensulfonato de ((R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metilo (1 g, 2.195 mmol) y carbonato de potasio (0.910 g, 6.59 mmol) en DMF (10), se agregó 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiol (0.782 g, 4.39 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaCl saturado. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó en un cartucho de gel de sílice (40 g) usando un gradiente de EtOAc/Hex (0-100%

de EtOAc en 13 CV) para obtener (5R,7S)-7-((R)-6-(((1-fenil-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (0.94 g, 2.036 mmol). Tiempo de retención de HPLC = 1.02 min (condición A); LC/MS M^{+1} = 462.

A peróxido de hidrógeno (8.32 ml, 81 mmol) a 0°C, se agregó molibdato de amonio tetrahidrato (0.503 g, 0.407 mmol). Se agregó la solución resultante a una mezcla de (5R,7S)-7-((R)-6-(((1-fenil-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (0.94 g, 2.036 mmol) en THF (15 ml) a 0°C, La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaCl saturado. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener (5R,7S)-7-((R)-6-(((1-fenil-1H-tetrazol-5-il)sulfonil)metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (1 g, 2.026 mmol). Tiempo de retención de HPLC = 0.96 min (condición A); LC/MS M^{+1} = 494.

A una mezcla de 2-metoxibenzaldehído (497 mg, 3.65 mmol) y (5R,7S)-7-((R)-6-(((1-fenil-1H-tetrazol-5-il)sulfonil)metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (600 mg, 1.216 mmol) en THF, se agregó KHMDS (4.86 ml, 4.86 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la reacción se inactivó

con MeOH. La mezcla se purificó mediante HPLC. El material crudo se purificó en un cartucho de gel de sílice (24 g) usando un gradiente de EtOAc/Hex (0-100% de EtOAc en 12 CV). Las fracciones aisladas 18-20 se concentraron y se secaron al vacío para obtener (5R,7S)-7-((R)-6-((E)-2-metoxistiril)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (182 mg, 0.451 mmol). Tiempo de retención de HPLC = 1.13 min (condición A); LC/MS M^{+1} = 404.

A una mezcla de (5R,7S)-7-((R)-6-((E)-2-metoxistiril)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (182 mg, 0.451 mmol) en MeOH (10 ml), se agregó catalizador de Pearlman (5 mg, 0.036 mmol). La mezcla de reacción se hidrogenó en un globo de H_2 durante 1 hora. La mezcla se filtró para retirar el catalizador, y se agregó NaOH 1 N (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 95°C durante la noche. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con H_2O. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material sólido se trituró en MeCN y se agitó durante la noche. Los sólidos se recolectaron mediante filtración y se secaron para obtener ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(2-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol (90 mg, 0.235 mmol). Tiempo de retención de HPLC = 7.93 min (condición L); LC/MS M^{+1} = 380.

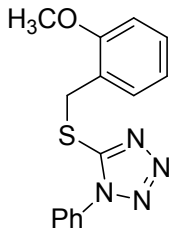
Preparación alternativa-3 del Ejemplo 681

A una solución de 4-metilbencensulfonato de ((R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metilo (700 mg, 1.537 mmol) y complejo de bromuro de cobre(I)-sulfuro de dimetilo (948 mg, 4.61 mmol) en Et_2O (50 ml), se agregó cloruro de (2-metoxibencil)magnesio (58 ml, 14.50 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, La mezcla de reacción se diluyó con NH_3Cl saturado y agua, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se recolectó, se secó en Na_2SO_4 y se concentró para obtener 580 mg del producto deseado, M+H=406. Este material se disolvió en dioxano (10 ml), y se agregó NaOH 1 N (10 ml). La mezcla se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 X). La capa orgánica combinada se lavó con NaCl saturado, luego se secó en $MgSO_4$ y se concentró en el rotavapor. El material sólido se trituró en MeCN (10 ml) y luego se agitó durante varias horas. El material sólido se recolectó mediante filtración y se secó al vacío para obtener ((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(2-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol (350 mg, 0.876 mmol). MS (m+1) = 380; RT pico de HPLC = 9.06 min (Condición L) Pureza = 97%.

Preparación alternativa-4 del Ejemplo 681

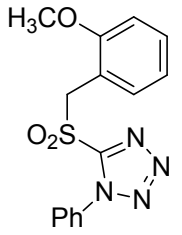
Preparación de 5-((2-metoxibencil)tio)-1-fenil-1H-

tetrazol



Se agregó carbonato de sodio (135 g, 1277 mmol) en porciones a una solución de 1-(clorometil)-2-metoxibenceno (200 g, 639 mmol) y 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiol (125 g, 702 mmol) en DMF anhidro (639 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 2 días, luego se diluyó con agua (1000 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Los orgánicos combinados luego se lavaron con agua (500 ml), salmuera (500 ml) y luego se secaron ($MgSO_4$). El solvente se evaporó al vacío, y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna usando acetato de etilo y hexano como eluyente para obtener 5-((2-metoxibencil)tio)-1-fenil-1H-tetrazol (167 g, 88%) como un sólido blanco. Tiempo de retención de HPLC (Sunfire C18 5 um 4.6 x 50 (4 min de grad,), Solvente A = 10% de MeOH - 90% de H_2O - 0.2% de H_3PO_4; Solvente B = 90% de MeOH - 10% de H_2O - 0.2% de H_3PO_4) = 3.34 min. RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.73-7.48 (m, 5H), 7.37 (dd, *J*=7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.29 (td, *J*=7.8, 1.8 Hz, 1H), 6.99 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.88 (td, *J*=7.5, 0.9 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.76 (s, 3H).

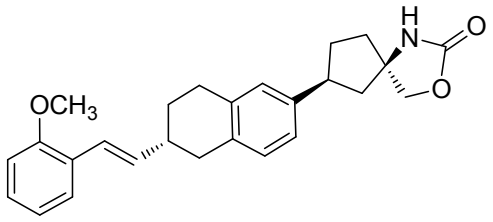
5-((2-metoxibencil)sulfonil)-1-fenil-1H-tetrazol



A un matraz de fondo redondo de 3 cuellos, de 500 ml, se agregó peróxido de hidrógeno (0.274 l, 2681 mmol). Los contenidos del matraz se enfriaron a 0-5°C, Se agregó molibdato de amonio tetrahidrato (66.3 g, 53.6 mmol) en porciones durante 10 minutos mientras se mantenía la temperatura por debajo de 5°C, A otro matraz de fondo redondo de 3 cuellos, de 5 l, equipado con un agitador mecánico, se agregó 5-((2-metoxibencil)tio)-1-fenil-1H-tetrazol (80 g, 268 mmol) en acetonitrilo (2 l). La solución de peróxido se agregó lentamente mientras se mantenía la temperatura por debajo de 30°C durante la adición. Se formó una suspensión amarilla. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo a 5°C, se diluyó con agua (2.7 l) y se agitó durante 1 h. La suspensión se filtró, se lavó con agua y se secó por succión al vacío para obtener una mezcla de sulfona y sulfóxido (~ 80g) que se volvió a someter a las condiciones de oxidación descritas anteriormente para obtener el

producto crudo (~80 g) que luego se purificó mediante cromatografía en columna usando acetato de etilo y hexano como eluyente para obtener 5-((2-metoxibencil)sulfonil)-1-fenil-1H-tetrazol (71 g, 215 mmol) como un sólido cristalino blanco. Tiempo de retención de HPLC (BEH C18 2.1 x 50 mm 1.7 um, 2 min de grad,, Nombre del solvente A: 100% de H2O con 0.05% de TFA; Nombre del solvente B: 100% de ACN con 0.05% de TFA) 0.91 min, RMN-^{1}H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.62-7.54 (m, 1H), 7.54-7.45 (m, 2H), 7.41 (ddd, *J*=8.3, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.37-7.30 (m, 3H), 6.96 (td, *J*=7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.91 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.74 (s, 3H).

(5R,7S)-7-((R)-6-((E)-2-metoxistiril)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona

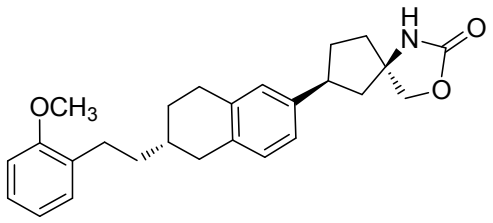


LiHMDS (46.8 ml, 70,1 mmol) se agregó por goteo a una solución de 5-((2-metoxibencil)sulfonil)-1-fenil-1H-tetrazol (23,17 g, 70,1 mmol) en THF anhidro (84 ml) y DMF (55.9 ml) a -78°C en una atmósfera de nitrógeno. La adición duró ~5 min, y la temperatura de la mezcla de reacción no superó los -60°C, La solución resultante era naranja. La mezcla de

reacción se agitó a -78°C durante 30 min, luego se agregó por goteo (R)-6-((5R,7S)-2-oxo-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-7-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carbaldehído (10 g, 33.4 mmol) en DMF anhidro (39.9 ml) [como un lavado de 14 ml + 6 ml]. La temperatura no superó los -70°C durante la adición. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La HPLC indicó el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a -78°C, luego la reacción se inactivó con agua (20 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió en agua y acetato de etilo, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los orgánicos combinados luego se lavaron con agua y salmuera, y se secaron ($MgSO_4$). La capa orgánica evaporada luego se purificó mediante cromatografía en columna usando acetato de etilo:hexano como eluyente para obtener (5R,7S)-7-((R)-6-((E)-2-metoxistiril)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (12.1 g, 90%) como un sólido blanco. Tiempo de retención de HPLC (BEH C18 2.1 x 50 mm 1.7 um, 2 min de grad,, Nombre del solvente A: 100% de H2O con 0.05% de TFA; Nombre del solvente B: 100% de ACN con 0.05% de TFA): 1.27 y 1,28 min, como una mezcla 1:2 de isómeros de enlace doble. RMN-^{1}H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7.48 (dd, J=7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.33-7.18 (m, 5H), 7.13-7.02 (m, 2H), 7.01-6.87 (m, 6H), 6.83 (d, J=16.1 Hz, 1H), 6.56 (d, J=11.7 Hz, 1H),

6.29 (dd, *J*=16.1, 6.8 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J*=11.7, 9,9 Hz, 1H), 5.15 (br, s,, 1H), 4.40-4.25 (m, 3H), 3.87 (d, *J*=4,0 Hz, 5H), 3.13-2.78 (m, 7H), 2.76-2.58 (m, 3H), 2.41-2.27 (m, 2H), 2.22-2.05 (m, 4H), 2.04-1.91 (m, 4H), 1.89-1.75 (m, 2H), 1.74-1.60 (m, 2H), 1.57 (s, 4H).

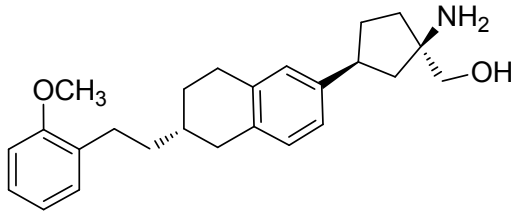
(5R,7S)-7-((S)-6-(2-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona



Se disolvió (5R,7S)-7-((R)-6-((E)-2-metoxistiril)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (24 g, 59.5 mmol) en diclorometano (297 ml) y MeOH (297 ml). Se hizo burbujear gas de nitrógeno a través de la solución durante alrededor de 10 minutos. Luego, se agregó Pd/C (6.33 g, 5.95 mmol) en una porción. Se colocó un globo lleno de hidrógeno en el matraz de reacción antes de evacuar el matraz durante ~2 minutos. Luego se introdujo hidrógeno, y este proceso se repitió 2 veces más. Luego de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la HPLC indicó conversión al producto deseado, pero aún quedaba una cantidad significativa de material de inicio. La mezcla de reacción se

filtró a través de Celite, se lavó con 1:1 de MeOH:DCM, y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se preparó como se describió anteriormente y se volvió a someter a hidrogenación durante la noche. La HPLC mostró que aún quedaba material de inicio. Una tercera hidrogenación produjo la conversión completa al producto deseado. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se evaporó. La SFC se realizó para retirar un isómero secundario no deseado, y produjo (5R,7S)-7-((S)-6-(2-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (24,67 g, 60.8 mmol) como un sólido blanco. Tiempo de retención de HPLC (Sunfire C18 5 um 4.6 x 50 (4 min de grad,), Solvente A = 10% de MeOH - 90% de H_2O - 0.2% de H_3PO_4; Solvente B = 90% de MeOH - 10% de H_2O - 0.2% de H_3PO_4) = 4.15 min.

((1R,3S)-1-amino-3-((S)-6-(2-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)ciclopentil)metanol

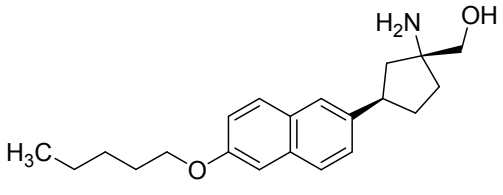


Se agregó LiOH (21.91 g, 915 mmol) en una porción a una solución de (5R,7S)-7-((S)-6-(2-metoxifenetil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (53 g, 131 mmol) en dioxano (523 ml) y H_2O (131 ml). La mezcla de

reacción se sometió a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 72 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Los orgánicos combinados luego se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron al vacío. El residuo se volvió a cristalizar de IPA para obtener un sólido blanco (27 g). El resto del material formó un quelato con el agente de secado. Este material se trató con etanol caliente, y la suspensión resultante se filtró para retirar el agente de secado. El filtrado se evaporó al vacío y se absorbió en acetato de etilo (300 ml), luego se lavó con solución de hidróxido de sodio 1 N (200 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para obtener un residuo que se volvió a cristalizar de IPA para obtener un sólido blanco (13 g). El resto del material (filtrados de las dos manipulaciones anteriores) se purificó mediante SFC para obtener 10 g de un sólido blanco. Tiempo de retención de HPLC (Sunfire C18 5 um 4.6 x 50 (4 min de grad,), Solvente A = 10% de MeOH - 90% de H_2O - 0.2% de H_3PO_4; Solvente B = 90% de MeOH - 10% de H_2O - 0.2% de H_3PO_4) = 3.21 min.

Compuesto comparativo 703

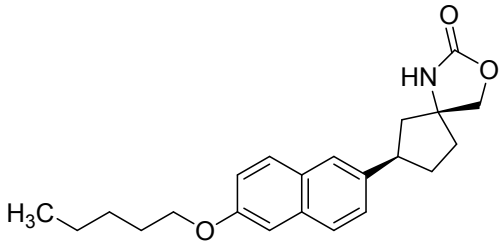
(1R,3R)-1-Amino-3-(6-(pentiloxi)naftalen-2-il)ciclopentil)metanol



(703)

El compuesto comparativo 703 se describió en WO 2008/079382, Ejemplo Q,1.

Intermediario 703A: (5R,7R)-7-(6-(Pentiloxi)naftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4] nonan-2-ona



(I-703A)

Una mezcla de 1-pentanol (6.13 ml, 56.4 mmol), ácido p-toluensulfónico monohidrato (4.60 mg, 0.024 mmol) y trimetoximetano (0.353 ml, 3.22 mmol) se agitó a 100°C durante 3 h con un flujo lento de aire sobre la mezcla para retirar el metanol y parte del pentanol. El líquido residual obtenido se mezcló con (5R,7R)-7-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (Intermediario 7, 230 mg, 0.806 mmol) y se agitó a 100 °C en nitrógeno durante 2.5 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente antes de agregar paladio sobre carbón (172 mg, 0.081 mmol) y luego acetato de etilo (4 ml). La mezcla se agitó en un globo a presión de hidrógeno a temperatura ambiente

durante la noche. Las mezclas resultantes se filtraron a través de un filtro de membrana, y el filtrado se concentró. La purificación mediante cromatografía flash (columna de gel de sílice de 24 g, de 0% a 70% de acetato de etilo en hexanos) produjo 180 mg de material que requería purificación adicional. La separación cromatográfica de fluido supercrítico produjo una fracción principal mediante el análisis de UV identificado como (5R,7R)-7-(6-(pentiloxi)naftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (36 mg) como un sólido. Instrumento: SFC-MS analítica Thar 350; condiciones: condiciones analíticas: columna analítica: AD-H (0.46 x 25 cm, 5 µm); presión BPR: 100 bar; temperatura: 45 °C; velocidad de flujo: 3.0 ml/min; fase móvil: CO_2/ MeOH (70/30); longitud de onda del detector: UV 200-400 nm. Condiciones preparativas: columna preparativa: AD-H (3 x 25 cm, 5 µm); presión BPR: 100 bar; temperatura: 35 °C; velocidad de flujo: 120 ml/min; fase móvil: CO_2/ MeOH (70/30); longitud de onda del detector: 220 nm; programa de separación: inyección apilada; inyección: 2.5 ml con tiempo de ciclo de 480 s (tiempo de retención de SFC analítica = 11,68 min, pureza >99.5%), Tiempo de retención de HPLC = 1.11 min (Condición G); LC/MS M^{+1} = 354. RMN-^{1}H (400MHz, cloroformo-d) δ 7.68 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.21-7.04 (m, 2H), 6.48 (br, s,, 1H), 4.50-4.28 (m,

2H), 4.07 (t, *J*=6.6 Hz, 2H), 3.49-3,31 (m, 1H), 2.46 (dd, *J*=13.3, 7.6 Hz, 1H), 2.39-2.24 (m, 1H), 2.24-2.12 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.90-1.76 (m, 3H), 1.58-1.30 (m, 4H), 0.96 (t, *J*=7.0 Hz, 3H).

Compuesto comparativo 703:

A una solución de (5R,7R)-7-(6-(pentiloxi)naftalen-2-il)-3-oxa-1-azaspiro[4,4]nonan-2-ona (36 mg, 0.102 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (0.8 ml), se agregó LiOH (36.6 mg, 1.528 mmol). La solución se calentó a 90°C y se agitó durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en acetato de etilo y se lavó con agua. El material crudo luego se purificó mediante HPLC de fase inversa [columna: Luna Axia 30*100mm; tiempo de gradiente: 10 min; velocidad de flujo = 40 ml/min; solvente A = 10% de MeOH-90% de agua-0.1% de TFA; solvente B = 90% de MeOH-10% de agua-0.1% de TFA;% de inicio de B = 20;% final de B = 100]. Las fracciones que contenían el producto se recolectaron y se secaron al alto vacío para obtener ((1R,3R)-1-amino-3-(6-(pentiloxi)naftalen-2-il)ciclopentil)metanol, TFA (31 mg) como un sólido. Tiempo de retención de HPLC = 0.90 min (Condición G); LC/MS M^{+1} = 328. RMN-^{1}H (400MHz, metanol-d_4) δ 7.75-7.66 (m, 2H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.17 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.14-7.08 (m, 1H), 4.07 (t,

J=6.5 Hz, 2H), 3.74-3.60 (m, 2H), 3.59-3,41 (m, 1H), 2.39-2.22 (m, 3H), 2.04-1.80 (m, 5H), 1.55-1.34 (m, 4H), 1.01-0.89 (m, 3H).

Ensayos biológicos

Los compuestos de las Fórmulas (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa) y (Va), o sales de estos, se fijan a sus dianas biológicas (por ejemplo, S1P1) después de la bioactivación mediante fosforilación del alcohol para obtener un compuesto de éster de fosfato activo de las Fórmulas (Ib), (IIb), (IIIb), (IVb) y (Vb), o sales de estos. La caracterización *in vitro* de la actividad biológica de los ejemplos se llevó a cabo en muestras preparadas de manera sintética de los compuestos fosforilados.

Ensayo de fijación de $S1P_1$:

Las membranas se prepararon de células CHO que expresaban $S1P_1$ humano. Los pélets celulares (1×10^9 células/pélet) se suspendieron en un amortiguador que contenía 20 mM de HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetansulfónico), pH 7.5, 50 mM de NaCl, 2 mM de EDTA (ácido etilendiamintetraacético) y cóctel de inhibidor de proteasa (Roche), y se alteraron en hielo usando el homogeneizador Polytron. El homogenado se centrifugó a 20,000 rpm (48.000 g), y el sobrenadante se

descartó. Las pelotillas de membrana se volvieron a suspender en amortiguador que contenía 50 mM de HEPES, pH 7.5, 100 mM de NaCl, 1 mM de $MgCl_2$, 2 mM de EDTA y se almacenaron en alícuotas a -80°C después de la determinación de la concentración proteica.

Se agregaron membranas (2 µg/pocillo) y 0.03 nM de concentración final de ligando ^{33}P-S1P (1 mCi/ml, Perkin elmer o American Radiolabeled Chemicals) diluido en amortiguador del ensayo (50 mM de HEPES, pH 7.4, 5 mM de $MgCl_2$, 1 mM de $CaCl_2$, 0.5% de albúmina de suero bovino (BSA) libre de ácidos grasos, 1 mM de NaF) a las placas de compuestos (placa Falcon de 384 pocilloes con fondo en forma de V (0.5 µl/pocillo en una dilución de 11 puntos, de 3 veces). La fijación se llevó a cabo durante 45 minutos a temperatura ambiente y finalizó con la recolección de las membranas en placas de filtro de 384 pocilloes Millipore FB; la radioactividad se midió mediante TOPCOUNT®. Los datos de competencia de los compuestos de prueba en un intervalo de concentraciones se graficaron como porcentaje de inhibición de la fijación específica de radioligandos. La IC_{50} se define como la concentración de ligandos competidores necesaria para reducir la fijación específica en un 50%. Se determinó que la IC_{50} del Ejemplo 689 era de 1.7 nM.

Tabla A

Ej. N.º	IC_{50} de fijación de $S1P_1$ (nM)
689	1.7
690	3.0
692	2.3
693	5.2
695	118.9
698	69.4
699	183.4
701	48.7
702	151.1

Ensayos de fijación del receptor [^{35}S] GTPγS: ($S1P_1$ GTPγS / $S1P_3$ GTPγS)

Los compuestos se cargaron en una placa Falcon de 384 pocilloes con fondo en forma de V (0.5 µl/pocillo en una dilución de 11 puntos, de 3 veces). Las membranas preparadas de células $S1P_1$/CHO o células EDG3-Ga15-bla HEK293T (EDG3 equivalente $S1P_3$) se agregaron a la placa de compuestos (40 µl/pocillo, 3 µg/pocillo de proteína final) con MULTIDROP®. Se diluyó [^{35}S]GTP (1250 Ci/mmol, Perkin Elmer) en un amortiguador de ensayo: 20 mM de HEPES, pH 7.5, 10 mM de $MgCl_2$, 150 mM de NaCl, 1 mM de EGTA (ácido etilenglicol

tetraacético), 1 mM de DTT (Dithiothreitol), 10 µM de GDP, 0.1% de BSA libre de ácidos grasos y 10 µg/ml de saponina a 0.4 nM. Se agregaron 40 µl de la solución [^{35}S] GTP a la placa de compuestos con una concentración final de 0.2 nM. La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 45 min, Al final de la incubación, todas las mezclas en la placa de compuestos se transfirieron a las placas de filtro de 384 pocilloes Millipore FB mediante el distribuidor de líquidos VELOCITY11® Vprep. La placa de filtro se lavó con agua 4 veces usando la lavadora de placas Embla y se secó a 60 °C durante 45 min, Se agregó fluido de centelleo MicroScint 20 (30 µl) a cada pocillo para el conteo en Packard TOPCOUNT®. EC_{50} se define como la concentración de agonista que corresponde al 50% de Ymax (respuesta máxima) obtenida para cada compuesto analizado. Se determinó que la EC_{50} del Ejemplo 689 era de 5,7 nM en el ensayo, utilizando membranas preparadas de células $S1P_1$/CHO. Se determinó que la EC_{50} del Ejemplo 689 era de > 2000 nM en el ensayo, utilizando membranas preparadas de células EDG3-Ga15-bla HEK293T.

Un valor más bajo del valor EC_{50} de GTPγS $S1P_1$ indicó mayor actividad para el compuesto en el ensayo de fijación de GTPγS $S1P_1$. Un valor más alto del valor EC_{50} de GTPγS $S1P_3$ indicó menor actividad en el ensayo de fijación de GTPγS $S1P_3$. El Ejemplo 689, que es el éster de fosfato del Ejemplo 672,

presentó actividad como agonista de $S1P_1$ y es selectivo de $S1P_3$. El Ejemplo 697, que es el éster de fosfato del Ejemplo 681, presentó actividad como agonista de $S1P_1$ y es selectivo de $S1P_3$. Por ende, los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar, prevenir o curar varias afecciones relacionadas con el receptor $S1P_1$, a la vez que reducen o minimizan los efectos secundarios causados por la actividad de $S1P_3$. La selectividad de los compuestos de la presente invención indica su uso potencial para el tratamiento, la prevención o la cura de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, tales como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria, lupus, psoriasis o enfermedades vasculares, a la vez que reducen o minimizan los posibles efectos secundarios causados por la actividad de $S1P_3$. Otros posibles usos de los compuestos de la presente invención incluyen minimizar o reducir el rechazo a los órganos trasplantados y, al mismo tiempo, reducir o minimizar los efectos secundarios causados por la actividad de $S1P_3$.

Tabla B

Ej. N,°	GTPγS $S1P_1$ EC_{50} (nM)	GTPγS $S1P_3$ EC_{50} (nM)
689	5.7	>2000
690	21.4	>625
692	4.4	>625

693	19.2	>4162
694	38.6	>1250
695	49.0	>625
696	1.2	>1000
697	0.6	>1000
698	8.9	>625
699	82.6	>625
701	133.4	>1250
702	120.2	>625

Fosforilación de ERK de $hS1P_1$ (pERK de $S1P_1$)

Las células $hS1P_1$/CHO se colocaron en placas BD Amine de 384 pocilloes el día anterior al ensayo. El día del ensayo, el medio de crecimiento se retiró, se reemplazó por un medio libre de suero (Ham's F-12 Invitrogen) y se incubó durante 2 horas. Los compuestos de prueba diluidos previamente en HBSS (Gibco)/20 mM de HEPES (Gibco) se transfirieron a las placas de células y se incubaron durante 7 minutos a 37 °C. Las células se lisaron en amortiguador de lisis (Perkin Elmer), y se midió phospho-ERK usando el kit SureFire pERK (Perkin Elmer) como indica el fabricante. Los datos se representaron como porcentaje de activación del compuesto de prueba en relación con la eficacia de 10 µM de S1P. EC_{50} se define como la concentración del compuesto de prueba que produce el 50% de la respuesta máxima, y se cuantificó usando la ecuación logística de 4 parámetros para

ajustar los datos. Los datos de los ejemplos de fosfato en este ensayo se muestran en la Tabla I.

Ensayo de reducción de linfocitos en sangre (BLR) en roedores:

Las ratas Lewis o los ratones BALB/c recibieron dosis orales con el vehículo solo (polietilenglicol 300, "PEG300") o con compuestos de prueba. Se administraron dosis de los compuestos como una solución o suspensión en el vehículo, ajustadas para reflejar la cantidad libre del artículo de prueba en caso que se utilicen formas de sales. Se extrajeron muestras de sangre a las 24 h, y se determinaron los recuentos de linfocitos en sangre en un analizador hematológico ADVIA 120 (Siemens Healthcare Diagnostics). Los resultados se analizaron como una reducción del porcentaje de linfocitos en circulación en comparación con el grupo tratado con el vehículo al momento de la medición. Los resultados representan los resultados promedio de todos los animales en cada grupo de tratamiento (n = 2-4). Los resultados del ensayo de reducción de linfocitos en sangre (BLR) en ratas descrito anteriormente se muestran en la Tabla C.

Se descubrió que la orientación estereoquímica de los compuestos en la presente invención influye en la actividad en el ensayo BLR en roedores. Por ejemplo, el conjunto

diastereomérico de compuestos, los Ejemplos 672, 673, 674 y 675, se evaluaron al mismo nivel de dosis de 0.1 mg/kg, y se descubrió que la reducción de linfocitos resultante 24 horas después de la administración de la dosis variaba de 30% para el Ejemplo 674 a 63% para el Ejemplo 675. Los compuestos diastereoméricos, Ejemplos 678 y 679, se evaluaron independientemente a 0.1 mg/kg, y se descubrió que la reducción de linfocitos resultante era de 16% y 65%, respectivamente. Asimismo, los compuestos diastereoméricos, Ejemplos 681 y 682, se evaluaron independientemente a 0.1 mg/kg, y se descubrió que la reducción de linfocitos resultante era de 53% y 17%, respectivamente.

Tabla C-1

Ej. N,°	Dosis (mg/kg)	Porcentaje de reducción v, control 24 h después de la administración de la dosis
672	0.1	47%
673	0.1	62%
674	0.1	30%
	0.3	73%
675	0.1	63%
676	0.1	63%
677	0.05	49%
678	0.1	16%
	0.3	53%
679	0.1	65%
681	0.1	53%

682	0.1	17%
	2.0	83%
684	0.05	72%
685	0.1	55%

Los compuestos de la presente invención, como se ejemplifica mediante los Ejemplos 679, 681 y 684, se compararon al compuesto comparativo 703, descrito en WO 2008/079382, y se descubrió que son ventajosos. Como se mostró en la Tabla C-2, los Ejemplos 679, 681 y 684, que se administraron a ratones en una dosis de 0.5 mg/kg, mostraron reducción de linfocitos de 59%, 85% y 79%, respectivamente, 24 horas después de la administración de la dosis en este estudio. En comparación, el compuesto comparativo 703, que se administró en una dosis de 1.0 mg/kg, mostró una reducción de linfocitos de 52% 24 horas después de la administración de la dosis.

Tabla C-2

Ejemplo o compuesto N.°	Dosis (mg/kg)	Ensayo de reducción de linfocitos en sangre en ratones 24 h después de la dosis
		Porcentaje de reducción v, control
679	0.5	59%
681	0.5	85%
684	0.5	79%
703	1.0	52%

Los compuestos de la presente invención tienen actividad como agonistas del receptor $S1P_1$, lo que produce la reducción de linfocitos en circulación en sangre y, por ende, se pueden usar para el tratamiento, la prevención o la cura de diversas afecciones relacionadas con el receptor $S1P_1$. La sorprendente selectividad de los compuestos de la presente invención indica su uso potencial para el tratamiento, la prevención o la cura de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, tales como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria, lupus, psoriasis o enfermedades vasculares. Otros posibles usos de los compuestos de la presente invención incluyen reducir o minimizar el rechazo a los órganos trasplantados.

Ensayo de artritis inducida por adyuvante en ratas (AA)

El modelo de artritis inducida por adyuvante en ratas es un modelo animal para la artritis reumatoide en humanos.

Ratas macho Lewis (150-175 g; Harlan, n=8 grupo de tratamiento) se inmunizaron en la base de la cola con 100 µl de 10 mg/ml de *Mycobacterium butyricum* recientemente molido (Difco Laboratories) en adyuvante de Freund incompleto (sigma). Los animales recibieron dosis diarias del artículo de prueba (como solución o suspensión en el vehículo) o del vehículo solo (polietilenglicol 300, "PEG300") desde el día de la inmunización. Los volúmenes en las patas traseras se

midieron en un pletismómetro de desplazamiento de agua (Ugo Basile, Italia). Las mediciones de referencia de las patas se tomaron antes del inicio de la enfermedad (entre el día 7 y el día 10). Las mediciones de las patas se tomaron 3 veces por semana hasta el final del estudio, del día 20 al 21. Todos los procedimientos donde hubo animales involucrados fueron evaluados y aprobados por el Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales (*Institutional Animal Care Use Committee*).

El Ejemplo 672 de la presente invención se evaluó en un ensayo AA en ratas descrito anteriormente, y se muestran los resultados en la Tabla D, Los compuestos de la presente invención, como se muestra en el Ejemplo 672, en la prueba informada, mostraron inhibición de la progresión de la enfermedad como se midió mediante la inflamación reducida de las patas en ratas Lewis usando un régimen de dosificación oral profiláctico.

Tabla D

Grupo	Inflamación de las patas (ml) el día 20	
Vehículo	Media	2.63
	SEM*	0.14
Ejemplo 672 (0.1 mg/kg)	Media	2.60
	SEM	0.36
Ejemplo 672	Media	1.46

(0.3 mg/kg)	SEM	0.34
Ejemplo 672 (1.0 mg/kg)	Media	0.17
	SEM	0.08

*SEM: error estándar de la media

El Ejemplo 679 se evaluó en el ensayo AA en ratas descrito anteriormente, y se muestran los resultados en la Tabla E, Los compuestos de la presente invención, como se muestra en el Ejemplo 679, en la prueba informada, mostraron inhibición de la progresión de la enfermedad como se midió mediante la inflamación reducida de las patas en ratas Lewis usando un régimen de dosificación oral profiláctico.

Tabla E

Grupo	Inflamación de las patas (ml) el día 22	
Vehículo	Media	1.62
	SEM	0.24
Ejemplo 679 (0.1 mg/kg)	Media	1.55
	SEM	0.22
Ejemplo 679 (0.5 mg/kg)	Media	0.36
	SEM	0.19
Ejemplo 679 (2.50 mg/kg)	Media	0.00
	SEM	0.05

Ensayo de encefalomielitis autoinmunitaria experimental (EAE) en ratones

Los ratones (C57BL/6 hembra, de 6-8 semanas de edad, Charles River, n=10 grupo de tratamiento) se inmunizaron por vía subcutánea con 150 μg de MOG_{35-55} emulsionado 1:1 con adyuvante de Freund incompleto (sigma) enriquecido con 150 μg de *Mycobacterium tuberculosis* H37RA (Difco Laboratories). Se inyectaron por vía intraperitoneal 400 ng de toxina pertussis (CalBiochem) el día de la inmunización y 2 días después. Las calificaciones clínicas y el peso corporal se tomaron 3 veces por semana. Sistema de calificación clínica: 0.5: debilidad parcial en la cola; 1: cola flácida o marcha de ánade con tonicidad en la cola; 1.5: marcha de ánade con debilidad parcial en la cola; 2: marcha de ánade con cola flácida (ataxia); 2.5: ataxia con parálisis parcial de los miembros; 3: parálisis completa de un miembro; 3.5: parálisis completa de un miembro con parálisis parcial de otro miembro; 4: parálisis completa de dos miembros; 4.5: moribundo; 5: muerte. La calificación clínica media se calculó haciendo un promedio de las calificaciones de todos los ratones en cada grupo. Todos los procedimientos donde hubo animales involucrados fueron evaluados y aprobados por el Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales (*Institutional Animal Care Use Committee*).

El Ejemplo 681 de la presente invención se evaluó en el ensayo EAE en ratones descrito anteriormente, y se muestran

los resultados en la Tabla F, Los compuestos de la presente invención, como se muestra en el Ejemplo 681, en la prueba informada, mostraron inhibición de la progresión de la enfermedad como se midió mediante calificaciones clínicas en ratones C57Bl/6 usando un régimen de dosificación oral profiláctico.

Tabla F

Grupo	Calificación clínica en el Día 22	
Vehículo	Media	4.1
	SEM	0.03
Ejemplo 681 (0.1 mg/kg)	Media	3.1
	SEM	0.16
Ejemplo 681 (0.5 mg/kg)	Media	1.1
	SEM	0.1
Ejemplo 681 (2 mg/kg)	Media	0.8
	SEM	0.12

El Ejemplo 679 de la presente invención se evaluó en el ensayo EAE en ratones descrito anteriormente, y se muestran los resultados en la Tabla G, El compuesto de la presente invención, como se muestra en el Ejemplo 679, en la prueba informada, mostró inhibición de la progresión de la enfermedad como se midió mediante calificaciones clínicas en ratones C57Bl/6 usando un régimen de dosificación oral profiláctico.

Tabla G

Grupo	Calificación clínica en el Día 21	
Vehículo	Media	4.1
	SEM	0.03
Ejemplo 679 (0.6 mg/kg)	Media	2.9
	SEM	0.14
Ejemplo 679 (3 mg/kg)	Media	1.8
	SEM	0.14
Ejemplo 679 (15 mg/kg)	Media	1.3
	SEM	0.08

En el modelo de encefalomielitis autoinmunitaria experimental (EAE) de ratón, un modelo animal de esclerosis múltiple, los Ejemplos 679 y 681 inhiben la progresión de la enfermedad como se determinó en las calificaciones clínicas en ratones C57Bl/6 usando un régimen de dosificación oral profiláctico.

Encefalomielitis autoinmunitaria experimental (EAE) en ratas:

Las ratas hembra Lewis (150-200 g; Harlan) se inmunizaron en la base de la cola con 0.1 ml de una emulsión de adyuvante de Freund completo que contenía

0.5 mg/ml de proteína básica de la mielina de conejillos de Indias (Genemed Synthesis) y 2 mg/ml de *Mycobacterium butyricum* (Difco). A partir del Día 7, las ratas (n=11/grupo) se calificaron por separado al menos 3 veces por semana de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación:

Calificación	Presentación clínica
0.25	parálisis en la porción distal de la cola
0.5	cola flácida
1	ataxia (marcha de ánade con cola flácida)
2	paresia de las patas traseras
3	parálisis completa de las patas traseras
4	Moribundo
5	Muerte

Las calificaciones clínicas promedio se calcularon para cada grupo de tratamiento, cada día de evaluación.

El Ejemplo 679 de la presente invención se evaluó en un ensayo EAE en ratas descrito anteriormente, y se muestran los resultados en la Tabla H. El compuesto de la presente invención, como se muestra en el Ejemplo 679, en la prueba informada, mostró inhibición de la progresión de la enfermedad como se midió mediante calificaciones clínicas reducidas en la rata Lewis usando un régimen de dosificación oral profiláctico.

Tabla H

Grupo	Calificación clínica en el Día 11	
Vehículo	Media	2.18
	SEM	0.07
Ejemplo 679 (0.3 mg/kg)	Media	0.36
	SEM	0.08
Ejemplo 679 (1.0 mg/kg)	Media	0.09
	SEM	0.01
Ejemplo 679 (3.0 mg/kg)	Media	0.02
	SEM	0.01

Modelo de lupus MRL/lpr:

MRL/lpr es un modelo espontáneo de lupus. Los ratones macho MRL/lpr (Jackson Laboratory) de 12-14 semanas de edad fueron seleccionados para el estudio (N=12). Los ratones recibieron una dosis por vía oral diariamente con el vehículo (18.4% (p/v) hidroxipropil-b-ciclodextrina en 13.8 mM de ácido cítrico) o con el Ejemplo 681 a 0.06, 0.3, 1.5 mg/kg. Se extrajo sangre de los ratones cada dos semanas para obtener anticuerpos anti-dsADN, que se midieron mediante ELISA usando suero agrupado de ratones MRL/lpr enfermos como un comparador positivo en cada ensayo. Los datos se expresaron en unidades arbitrarias como una relación entre el título del suero de prueba y el título del suero inmunitario de MRL/lpr agrupado.

Al final del estudio, se recolectó un riñón en 10% de formalina amortiguada neutral y fijadores de ZincTris. Los tejidos fijos se procesaron en bloques de parafina, divididos en 3 µm y teñidos con H&E o PASH. Las secciones del riñón se clasificaron usando los siguientes criterios: *Daño glomerular*: 1. Engrosamiento de la matriz mesangial, proliferación celular, 2, Formación semilunar, depósitos/cilindros celulares en el espacio de Bowman, 3. Infiltración celular, células mononucleares en penachos glomerulares, 4. Fibrosis de la cápsula de Bowman, *Daño tubular*: 1. Infiltración de células mononucleares, 2, Gravedad del daño tubular, 3. Cilindros de proteína, *Daño tubulointersticial*: 1. Fibrosis, 2, Infiltración de células mononucleares. A cada subcategoría se asignó una calificación de 0-4, con las calificaciones para los índices glomerulares que representan la media de 20 glomérulos por riñón. La calificación total para cada ratón fue la suma de las 9 subcategorías anteriores, con la calificación más alta posible = 36.

El Ejemplo 681 se evaluó en un modelo de lupus MRL/lpr descrito anteriormente, y los resultados se indican en la Tabla I-1 para los títulos del anticuerpo anti-dsADN y la Tabla I-2 para los análisis histológico renal. Los compuestos de la invención, como se indicó en el Ejemplo 681, en un ensayo informado, mostraron inhibición de la progresión de la enfermedad, medida según títulos de anti-dsADN e

histología renal.

Tabla I-1

Grupo	Títulos del anticuerpo anti-dsADN (23 semanas de edad)	
Vehículo	Media	3.328
	SEM	0.660
Ejemplo 681 (0.06 mg/kg)	Media	1.861
	SEM	0.581
Ejemplo 681 (0.3 mg/kg)	Media	0.978
	SEM	0.179
Ejemplo 681 (1.5 mg/kg)	Media	1.023
	SEM	0.179

Tabla I-2

Grupo	Histología renal (nefritis) 23 semanas de edad	
Vehículo	Media	20.13
	SEM	3.182
Ejemplo 681 (0.06 mg/kg)	Media	10.13
	SEM	5.793
Ejemplo 681 (0.3 mg/kg)	Media	10.00
	SEM	3.295
Ejemplo 681	Media	12.63

(1.5 mg/kg)	SEM	4.719

En la Tabla J, los datos de la actividad *in vitro* se determinaron mediante uno o más de los siguientes ensayos: El ensayo de fijación de $S1P_1$, los ensayos de fijación del receptor [^{35}S] GTPγS ($S1P_1$ GTPγS/$S1P_3$ GTPγS) o el ensayo de fosforilación de h$S1P_1$ ERK ($S1P_1$ pERK) se muestran como ejemplos representativos de fosfato de la presente invención.

Tabla J

Ej. N.°	Fijación de $S1P_1$	$S1P_1$ GTPγS	$S1P_1$ pERK	$S1P_3$ GTPγS
	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	I=(>625nM) II=(>100 nM) III=(>50 nM)
412	A	A	A	I
414	A	B	D	I
415	B	B	B	I
416	D	------	------	I

Ej. N.°	Fijación de $S1P_1$	$S1P_1$ GTPγS	$S1P_1$ pERK	$S1P_3$ GTPγS
	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	I=(>625nM) II=(>100 nM) III=(>50 nM)
417	B	C	A	I
419	------	------	B	I
420	B	B	D	I
421	A	A	A	I
423	C	C	B	I
424	B	B	A	I
425	A	A	A	I
426	B	A	A	I
427	B	A	A	I
428	A	A	B	I
429	A	A	B	I
430	B	B	A	I
431	B	C	A	I
432	A	A	B	II

Ej. N.°	Fijación de $S1P_1$	$S1P_1$ GTPγS	$S1P_1$ pERK	$S1P_3$ GTPγS
	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	I=(>625nM) II=(>100 nM) III=(>50 nM)
433	B	C	A	I
434	A	B	A	I
435	B	------	------	I
436	A	B	A	I
437	A	A	A	I
438	A	B	A	I
439	A	B	A	I
440	A	A	A	I
441	B	A	A	I
442	A	A	A	I
444	A	A	A	I
445	B	B	B	I
446	B	C	A	I
447	B	C	A	I

Ej. N.°	Fijación de $S1P_1$	$S1P_1$ GTPγS	$S1P_1$ pERK	$S1P_3$ GTPγS
	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	I=(>625nM) II=(>100 nM) III=(>50 nM)
448	A	A	A	I
449	A	B	B	I
450	A	A	B	I
451	A	A	B	I
452	A	A	A	I
453	B	B	A	I
454	A	B	A	I
455	A	A	A	I
456	B	A	A	I
457	A	B	A	I
458	A	B	A	I
459	A	B	A	I
460	A	A	A	I
461	A	A	A	I

Ej. N.°	Fijación de $S1P_1$	$S1P_1$ GTPγS	$S1P_1$ pERK	$S1P_3$ GTPγS
	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	I=(>625nM) II=(>100 nM) III=(>50 nM)
462	A	A	A	III
464	A	A	B	I
465	A	B	A	I
466	B	B	B	I
467	B	B	B	I
468	A	B	B	I
469	B	B	A	I
470	C	B	A	I
471	C	------	B	I
472	C	C	A	I
473	A	------	B	I
474	A	B	A	I
475	A	B	A	I
476	B	B	B	I

Ej. N.°	Fijación de $S1P_1$	$S1P_1$ GTPγS	$S1P_1$ pERK	$S1P_3$ GTPγS
	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	I=(>625nM) II=(>100 nM) III=(>50 nM)
477	A	B	A	I
478	B	B	B	I
479	C	B	B	I
480	D	A	C	I
481	A	A	A	I
482	C	B	B	I
484	C	B	B	I
485	B	B	B	I
486	------	A	B	I
488	A	B	A	------
489	A	B	A	I
490	A	C	B	I
491	A	A	B	I
493	A	A	B	I

Ej. N.°	Fijación de $S1P_1$	$S1P_1$ GTPγS	$S1P_1$ pERK	$S1P_3$ GTPγS
	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	I=(>625nM) II=(>100 nM) III=(>50 nM)
494	B	B	B	I
495	B	B	A	I
496	A	A	A	I
497	B	A	A	I
498	B	C	B	I
499	A	B	B	I
500	------	A	A	I
501	------	A	A	I
502	A	B	A	I
503	A	A	A	I
504	A	B	A	I
505	B	B	B	I
506	A	A	A	I
507	C	C	B	I

Ej. N.°	Fijación de $S1P_1$	$S1P_1$ GTPγS	$S1P_1$ pERK	$S1P_3$ GTPγS
	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	I=(>625nM) II=(>100 nM) III=(>50 nM)
508	B	C	B	I
509	B	B	A	I
510	A	B	A	I
511	A	B	A	I
512	A	A	B	I
513	A	B	A	I
514	A	B	B	I
515	B	B	A	I
516	B	B	A	I
517	B	B	A	I
518	A	A	A	I
519	A	A	A	I
520	B	B	B	I
521	A	A	B	III

Ej. N.°	Fijación de $S1P_1$	$S1P_1$ GTPγS	$S1P_1$ pERK	$S1P_3$ GTPγS
	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	I=(>625nM) II=(>100 nM) III=(>50 nM)
522	A	B	B	I
523	B	C	B	I
524	B	A	A	I
525	A	B	A	I
526	B	B	A	I
527	A	A	A	I
528	B	C	B	I
529	A	B	A	I
530	B	A	B	I
531	B	B	B	I
532	A	A	A	I
533	A	A	A	I
534	A	A	B	I
535	A	A	A	I

Ej. N.°	Fijación de $S1P_1$	$S1P_1$ GTPγS	$S1P_1$ pERK	$S1P_3$ GTPγS
	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	I=(>625nM) II=(>100 nM) III=(>50 nM)
536	A	B	A	I
537	A	A	A	I
538	A	A	A	I
539	A	A	A	I
540	A	C	A	I
541	A	B	A	I
542	------	A	A	I
543	------	A	A	I
544	B	C	A	I
545	B	B	A	I
546	C	C	B	I
547	A	B	B	I
548	B	B	A	I
549	C	C	A	I

Ej. N.°	Fijación de $S1P_1$	$S1P_1$ GTPγS	$S1P_1$ pERK	$S1P_3$ GTPγS
	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	I=(>625nM) II=(>100 nM) III=(>50 nM)
550	B	B	A	I
551	B	B	B	I
552	A	B	B	I
553	C	C	A	I
554	------	B	B	I
555	A	B	B	I
556	D	A	A	I
557	B	B	B	I
558	A	A	A	I
559	C	C	B	I
560	B	A	A	I
561	C	C	B	I
562	C	C	B	I
563	C	C	C	I

Ej. N.°	Fijación de $S1P_1$	$S1P_1$ GTPγS	$S1P_1$ pERK	$S1P_3$ GTPγS
	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	I=(>625nM) II=(>100 nM) III=(>50 nM)
564	B	B	B	I
565	A	B	A	I
566	A	A	A	I
567	A	A	B	I
568	B	A	A	I
569	A	B	A	I
570	B	B	A	I
571	B	B	B	I
572	A	A	B	I
573	B	B	B	I
574	C	------	B	I
575	B	B	A	I
576	B	C	B	I
577	A	A	A	I

Ej. N.°	Fijación de $S1P_1$	$S1P_1$ GTPγS	$S1P_1$ pERK	$S1P_3$ GTPγS
	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	I=(>625nM) II=(>100 nM) III=(>50 nM)
578	A	B	A	I
579	C	C	B	I
580	B	B	------	I
581	A	A	------	I
582	A	B	A	I
583	------	A	A	II
584	A	A	------	I
585	------	B	------	I
586	A	B	A	I
587	A	B	A	I
589	A	B	A	II
591	B	B	A	I
592	A	B	A	I
593	A	B	B	I

Ej. N.°	Fijación de $S1P_1$	$S1P_1$ GTPγS	$S1P_1$ pERK	$S1P_3$ GTPγS
	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	I=(>625nM) II=(>100 nM) III=(>50 nM)
594	B	B	C	I
595	A	B	A	I
596	A	B	A	I
597	A	A	B	I
598	B	B	A	I
599	A	A	A	I
600	B	A	A	I
601	A	C	A	II
602	A	A	A	I
604	C	C	B	I
605	A	A	A	I
606	B	B	A	I
607	C	C	B	I
608	A	A	A	I

Ej. N.°	Fijación de $S1P_1$	$S1P_1$ GTPγS	$S1P_1$ pERK	$S1P_3$ GTPγS
	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	I=(>625nM) II=(>100 nM) III=(>50 nM)
609	B	B	A	I
610	B	A	A	II
611	A	A	A	I
612	D	B		I
613	D	------	C	I
614	D	C	------	I
615	C	C	------	I
617	C	------	------	I
618	C	C	A	I
620	B	A	------	I
622	A	A	------	I
623	A	A	------	I
624	D	A	C	I
625	------	C	B	I

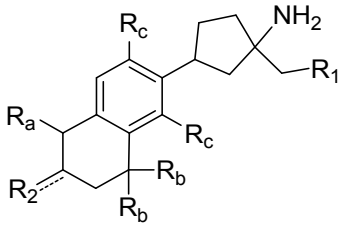
Ej. N.°	Fijación de $S1P_1$	$S1P_1$ GTPγS	$S1P_1$ pERK	$S1P_3$ GTPγS
	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	I=(>625nM) II=(>100 nM) III=(>50 nM)
626	B	B	A	I
628	------	A	A	I
629	C	C	A	I
630	A	------	C	I
632	B	B	A	I
633	B	C	A	I
634	B	------	B	I
635	A	B	A	I
636	B	B	B	I
637	A	B	B	I
638	A	B	A	II
639	B	B	B	I
640	A	A	A	I
641	C	B	B	I

Ej. N.°	Fijación de $S1P_1$	$S1P_1$ GTPγS	$S1P_1$ pERK	$S1P_3$ GTPγS
	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	I=(>625nM) II=(>100 nM) III=(>50 nM)
642	B	A	A	I
643	A	B	B	I
644	C	B	C	I
645	C	B	B	I
646	B	C	B	I
647	------	C	B	I
648	B	B	B	I
649	B	C	B	I
650	B	C	B	I
651	B	B	B	I
652	B	B	B	I
653	A	A	A	I
654	A	A	A	I
655	A	B	B	I

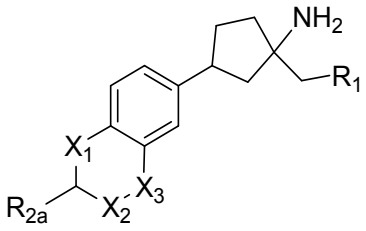
Ej. N.°	Fijación de $S1P_1$	$S1P_1$ GTPγS	$S1P_1$ pERK	$S1P_3$ GTPγS
	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	A=(<10 nM) B=(10-100 nM) C=(100-1000 nM) D=(1000-10000 nM)	I=(>625nM) II=(>100 nM) III=(>50 nM)
656	B	B	B	I
657	B	A	B	I
658	A	B	A	I
659	A	A	B	I
660	A	A	B	I
661	A	A	A	I
664	A	A	A	I
665	A	A	B	I
666	C	C	------	I
667	C	C	C	I
668	A	A	B	I

REIVINDICACIONES

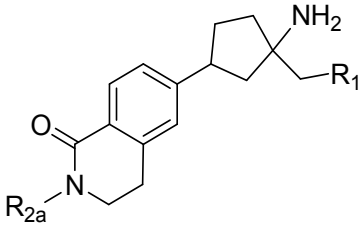
1. Compuesto de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V):



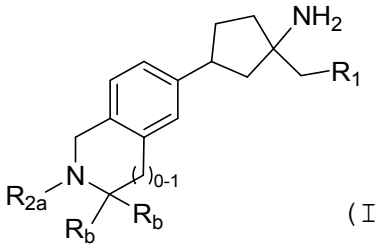
(I)



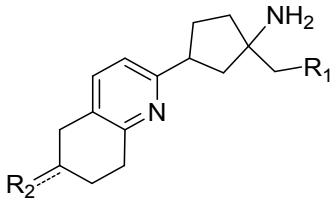
(II)



(III)



(IV)



(V)

o una sal de aquel, caracterizado porque

R_1 es -OH u $-OP(O)(OH)_2$;

X_1 es CH_2 u O;

X_2 es CH_2 u O;

X_3 es CH_2 u O, siempre que X_2 sea O solo si X_1 y X_3 son CH_2;

R_2 es R_{2a} o R_{2b};

$\cdots$ representa un enlace simple a R_{2a} o un enlace doble a R_{2b};

R_{2a}

es $-(CH_2)_{3-6}CH_3$, $-(CH_2)_{1-4}CH=CR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-4}CH=CR_x(CH_2CH_3)$, $-CH=CH(CH_2)_{1-3}C(R_x)_3$, $-CH=CH(CH_2)_{1-3}OCH_3$, $-(CH_2)_{1-3}CH=CHCH=CR_xR_x$, $-CH=CH(CH_2)_{1-3}CH=CR_xR_x$, $-CH=CHR_z$, $-(CH_2)_{1-3}R_z$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{0-3}R_z$, $-(CH_2)_{1-3}S(CH_2)_{0-3}R_z$, $-CH_2S(O)R_z$, $-CH_2S(O)_2R_z$, $-O(CH_2)_{1-2}R_z$, $-O(CH_2)_{1-2}O(CH_2)_{0-2}R_z$, $-OC(O)R_z$, $-(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{0-9}C(R_x)_3$, $-(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{0-9}CF_3$, $-(CH_2)_{1-4}CR_xR_xO(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-4}CH=CR_x(CH_2)_{0-3}CH_3$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-4}CH=CR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-4}C(OH)R_xR_x$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{0-3}CH_3$, $-(CH_2)_{1-3}S(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$, $-(CH_2)_{0-3}O(CH_2)_{1-4}S(CH_2)_{0-3}C(R_x)_3$, $-(CH_2)_{1-3}S(CH_2)_{1-4}Si(CH_3)_3$, $-(CH_2)_{1-3}S(O)(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$, $-(CH_2)_{1-3}S(O)_2(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$, $-(CH_2)_{1-5}NR_xR_x$, $-O(CH_2)_{1-7}C(R_x)_3$, $-O(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$, $-O(CH_2)_{1-4}CH=CR_x(CH_2)_{0-3}CH_3$, $-O(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{0-3}C(R_x)_3$, $-O(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{1-3}CH=CR_xR_x$, $-O(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{1-3}C\equiv CR_x$, $-C(O)(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$, $-OC(O)(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$, $-OC(O)CR_xR_x(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$, $-OC(O)NR_x(CH_2)_{0-5}C(R_x)_3$, $-NR_xC(O)NR_x(CH_2)_{0-5}C(R_x)_3$, $-C(CH_3)=N-O(CH_2)_{0-5}C(R_x)_3$, $-C(CH_3)=N-O(CH_2)_{1-2}$(fenilo), $-C(CH_3)=N-O(CH_2)_{1-2}$(fluorofenilo), $-C(CH_3)=N-O(CH_2)_{1-2}$(metoxifenilo), fenilo o piridinilo;

R_{2b} es

(i) un anillo espiro de 6 miembros que tiene un átomo de oxígeno y se sustituye con R_b, en donde R_b es H o $-(CH_2)_3CH_3$; o

(ii) $=N-O-(CH_2)_3CH_3$, $=N-O-CH_2CH(CH_3)_2$, $=N-OCH_2CH_2$(fenilo) o $=N-O-CH_2CH_2CH_2$(fenilo);

R_a es H u -OH;

cada R_b es, independientemente, H o $-CH_3$;

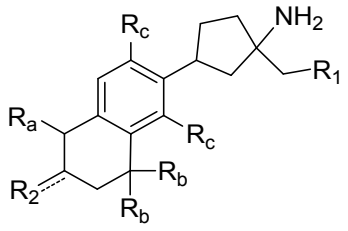
cada R_c es, independientemente, H, Cl, I o $-CH_3$;

cada R_x es, independientemente, H o $-CH_3$; y

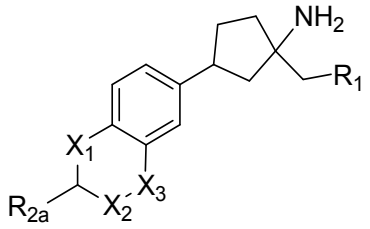
R_z es fenilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo, tiofenilo, tiazolilo, oxetanilo, C_{3-6} cicloalquilo, adamantanilo o tetrahidropiranilo, cada uno sustituido con 0 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, I, C_{1-4} alquilo, $-O(C_{1-3}$ alquilo), $-CF_3$, $-OCF_3$, $-(CH_2)_{1-6}OCH_3$, $-CH_2NR_xR_x$, $-C(O)NR_xR_x$, $-C(O)NR_x(C_{1-4}$ alquilo) y $-CH_2C(O)NR_xR_x$;

siempre que, si el compuesto tiene la estructura de la Fórmula (I) y R_2 es $-(CH_2)_5CH_3$, al menos uno de R_b y R_c no sea H.

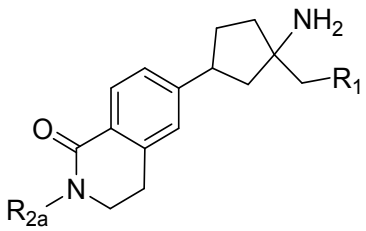
2. Compuesto de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) o (V):



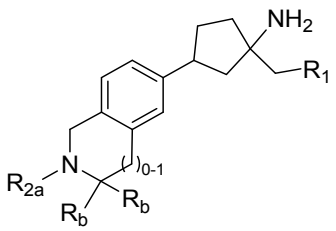
(I)

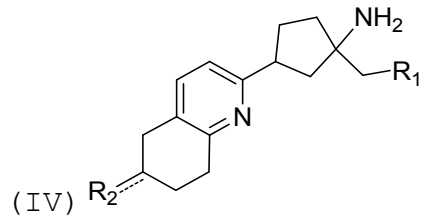


(II)



(III)





(IV) (V)

o una sal de aquel, caracterizado porque

R_1 es -OH u $-OP(O)(OH)_2$;

X_1 es CH_2 u O;

X_2 es CH_2 u O;

X_3 es CH_2 u O, siempre que X_2 sea O solo si X_1 y X_3 son CH_2;

R_2 es R_{2a} o R_{2b};

$\cdots$ representa un enlace simple a R_{2a} o un enlace doble a R_{2b};

R_{2a}

es $-(CH_2)_{3-6}CH_3$, $-(CH_2)_{1-4}CH=CR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-4}CH=CR_x(CH_2CH_3)$, $-CH=CH(CH_2)_{1-3}C(R_x)_3$, $-CH=CH(CH_2)_{1-3}OCH_3$, $-(CH_2)_{1-3}CH=CHCH=CR_xR_x$, $-CH=CH(CH_2)_{1-3}CH=CR_xR_x$, $-CH=CHR_z$, $-(CH_2)_{1-3}R_z$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{0-3}R_z$, $-(CH_2)_{1-3}S(CH_2)_{0-3}R_z$, $-CH_2S(O)R_z$, $-CH_2S(O)_2R_z$, $-O(CH_2)_{1-2}R_z$, $-O(CH_2)_{1-2}O(CH_2)_{0-2}R_z$, $-OC(O)R_z$, $-(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{0-9}C(R_x)_3$, $-(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{0-9}CF_3$, $-(CH_2)_{1-4}CR_xR_xO(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-4}CH=CR_x(CH_2)_{0-3}CH_3$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-4}CH=CR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-4}C(OH)R_xR_x$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{0-3}CH_3$, $-(CH_2)_{1-3}S(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$, $-(CH_2)_{0-3}O(CH_2)_{1-4}S(CH_2)_{0-3}C(R_x)_3$, $-(CH_2)_{1-3}S(CH_2)_{1-4}Si(CH_3)_3$, $-(CH_2)_{1-3}S(O)(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$, $-(CH_2)_{1-3}S(O)_2(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$, $-(CH_2)_{1-}$

$_5NR_xR_x$, $-O(CH_2)_{1-7}C(R_x)_3$, $-O(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$, $-O(CH_2)_{1-4}CH=CR_x(CH_2)_{0-3}CH_3$, $-O(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{0-3}C(R_x)_3$, $-O(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{1-3}CH=CR_xR_x$, $-O(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{1-3}C\equiv CR_x$, $-C(O)(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$, $-OC(O)(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$, $-OC(O)CR_xR_x(CH_2)_{0-4}C(R_x)_3$, $-OC(O)NR_x(CH_2)_{0-5}C(R_x)_3$, $-NR_xC(O)NR_x(CH_2)_{0-5}C(R_x)_3$, $-C(CH_3)=N-O(CH_2)_{0-5}C(R_x)_3$, $-C(CH_3)=N-O(CH_2)_{1-2}$(fenilo), $-C(CH_3)=N-O(CH_2)_{1-2}$(fluorofenilo), $-C(CH_3)=N-O(CH_2)_{1-2}$(metoxifenilo), fenilo o piridinilo;

R_{2b} es

(i) un anillo espiro de 6 miembros que tiene un átomo de oxígeno y se sustituye con R_b, en donde R_b es H o $-(CH_2)_3CH_3$; o

(ii) $=N-O-(CH_2)_3CH_3$, $=N-O-CH_2CH(CH_3)_2$, $=N-OCH_2CH_2$(fenilo) o $=N-O-CH_2CH_2CH_2$(fenilo);

R_a es H u -OH;

cada R_b es, independientemente, H o $-CH_3$;

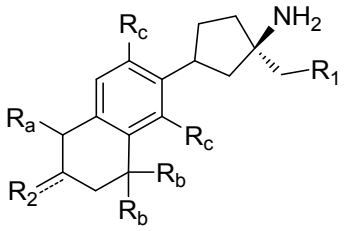
cada R_c es, independientemente, H, Cl, I o $-CH_3$;

cada R_x es, independientemente, H o $-CH_3$; y

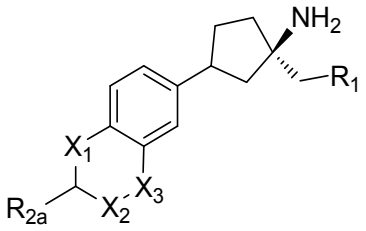
R_z es fenilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo, tiofenilo, tiazolilo, oxetanilo, C_{3-6} cicloalquilo, adamantanilo o tetrahidropiranilo, cada uno sustituido con 0 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, I, C_{1-4} alquilo, $-O(C_{1-3}$ alquilo), $-CF_3$, $-OCF_3$, $-(CH_2)_{1-6}OCH_3$, $-CH_2NR_xR_x$, $-C(O)NR_xR_x$, $-C(O)NR_x(C_{1-4}$ alquilo) y $-CH_2C(O)NR_xR_x$;

3. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1,

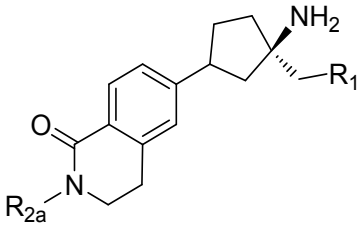
caracterizado porque tiene la estructura de las Fórmulas (Ic), (IIc), (IIIc), (IVc) o (Vc):



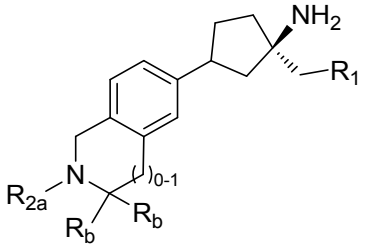
(Ic)



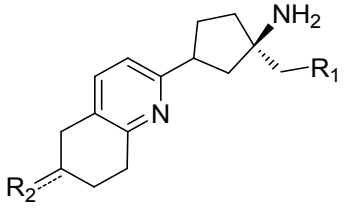
(IIc)



(IIIc)



(IVc)



(Vc).

4. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque tiene la estructura de la Fórmula (I), o una sal de aquel, en donde:

R_1 es -OH u $-OP(O)(OH)_2$;

R_2 es R_{2a} o R_{2b};

R_{2a} es $-(CH_2)_3CH_3$, $-(CH_2)_5CH_3$, $-CH_2CH=CHCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH=CHCH_2CH_3$, $-(CH_2)_3CH=CHCH_3$, $-(CH_2)_3CH=C(CH_3)_2$, $-(CH_2)_4CH=CH_2$, $-(CH_2)_4CH=CHCH_3$, $-CH=CH(CH_2)_3CH_3$, $-CH=CH(CH_2)_3OCH_3$, $-CH=CHCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH=CHCH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH=CHCH=CHCH_3$, $-CH=CHCH_2CH_2CH=CH_2$, -CH=CH(fenilo), en donde fenilo se

sustituye con $-CH_3$ o $-OCH_3$; $-CH=CH$(tetrahidropiranilo), $-(CH_2)_{1-3}$(fenilo), en donde fenilo se sustituye con 0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de F, I, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$ y $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$; $-(CH_2)_2$(metilimidazolilo), $-(CH_2)_2$(metilpirazolilo), $-(CH_2)_{1-2}$(piridinilo), en donde piridinilo se sustituye con 0 a 1 sustituyente seleccionado de $-OCH_3$; $-(CH_2)_2$(pirimidinilo), $-(CH_2)_2$(quinolinilo), $-(CH_2)_{2-3}$(tetrahidropiranilo), $-CH_2O(CH_2)_{3-4}CH_3$, $-CH_2OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OCH_2CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2O(CH_2)_9CH_3$, $-CH_2OCH_2CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2OCH_2CH=CHCH_2CH_3$, $-CH_2OCH_2CH=C(CH_3)_2$, $-CH_2OCH_2CH=CHCH_2CH_2CH_3$, $-CH_2OCH_2CH_2CH=CH_2$, $-CH_2OCH_2CH_2CH_2CH=CH_2$, $-CH_2OCH_2CH_2CH=C(CH_3)_2$, $-CH_2OCH_2CH_2CH(OH)CH_3$, $-CH_2OCH_2CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2OCH_2CH_2CH_2C(CH_3)_2(OH)$, $-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3$, $-CH_2O$(fenilo), en donde fenilo se sustituye con 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-(CH_2)_{1-6}OCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)N(CH_2CH_3)(CH_3)$, $-C(O)N(CH_3)(CH_2CH_2CH_2CH_3)$ y $-C(O)N(CH_3)(CH_2CH(CH_3)_2)$; $-CH_2O$(metoxipiridinilo), $-CH_2O$(tetrahidropiranilo), $-CH_2O$(trifluorometil, metilpirazolilo), $-CH_2OCH_2$(fenilo), en donde fenilo se sustituye con 0 a 1 sustituyente seleccionado de $-CH_3$ y $-OCH_3$; $-CH_2OCH_2$(metilpirazolilo), $-CH_2OCH_2$(tetrahidropiranilo), $-CH_2OCH_2$(tiofenilo), $-CH_2OCH_2$(trifluorometiltiofenilo), -

CH_2OCH_2(etiltiofenilo), $-CH_2OCH_2$(dimetiltiofenilo), $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2O$(metoxifenilo), $-CH_2CH_2OCH_2$(ciclopropilo), $-CH_2CH_2SCH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3OCH_2CH_3$, $-(CH_2)_3OCH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3OCH_2CH_2CH=CH_2$, $-(CH_2)_3O$(oxetanilo), $-(CH_2)_3O$(tetrametilciclohexilo), $-(CH_2)_3OCH_2SCH_3$, $-CH_2S(CH_2)_{2-4}CH_3$, $-CH_2SCH(CH_3)_2$, $-CH_2SCH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2SCH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2SCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2SCH_2CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2SCH_2CH_2Si(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2S(CH_2)_{1-2}CH_3$, $-CH_2CH_2SCH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2S$(fenilo), en donde fenilo se sustituye con 0 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ y $-OCH_3$; $-CH_2S$(adamantanilo), $-CH_2S$(piridinilo), $-CH_2S$(metilpiridinilo), $-CH_2SCH_2CH_2$(fenilo), $-CH_2SCH_2CH_2$(pirazinilo), $-CH_2SCH_2CH_2$(piridinilo), $-CH_2S(O)(CH_2)_3CH_3$, $-CH_2S(O)_2(CH_2)_3CH_3$, $-CH_2S(O)$(fenilo), $-CH_2S(O)_2$(fenilo), $-(CH_2)_4OCH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_4CH(CH_3)OCH_3$, $-(CH_2)_4C(CH_3)_2OCH_3$, $-(CH_2)_5N(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_{4-7}CH_3$, $-OCH_2CH_2O(CH_2)_{2-4}CH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH(CH_3)_2$, $-OCH_2CH=CH(CH_2)_{2-3}CH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH=CH(CH_3)$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH=C(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2C\equiv CH$, $-OCH_2CH_2O(CH_2)_{2-3}CH(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2S(CH_2)_2CH_3$, $-OCH_2$(ciclohexilo), $-OCH_2$(tetrahidropiranilo), $-OCH_2$(fenilo), en donde fenilo se sustituye con 0 a 1 sustituyente seleccionado de $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$ y $-OCH_2CH_3$; $-OCH_2CH_2O$(ciclohexilo), $-OCH_2CH_2O$(metil fenilo), $-OCH_2CH_2OCH_2$(ciclobutilo), $-OCH_2CH_2OCH_2$(fenilo), $-OCH_2CH_2OCH_2$(tiazolilo), -

$OCH_2CH_2OCH_2$(tiofenilo), $-OC(O)(CH_2)_4CH_3$, $-OC(O)C(CH_3)_2(CH_2)_3CH_3$, $-OC(O)$(fenilo), $-OC(O)NH(CH_2)_3CH_3$, $-OC(O)NH(CH_2)_5CH_3$, $-OC(O)N(CH_3)(CH_2)_3CH_3$, $-OC(O)N(CH_3)(CH_2)_4CH_3$, $-NHC(O)NH(CH_2)_3CH_3$, $-C(CH_3)=N-O(CH_2)_3CH_3$, $-C(CH_3)=N-OCH_2$(fenilo), $-C(CH_3)=N-OCH_2$(fluorofenilo), $-C(CH_3)=N-OCH_2$(metoxifenilo), $-C(CH_3)=N-OCH_2CH_2$(fenilo), $-OC(O)NH(CH_2)_3CH_3$, $-OC(O)NH(CH_2)_5CH_3$, $-OC(O)N(CH_3)(CH_2)_{3-4}CH_3$, $-NHC(O)NH(CH_2)_3CH_3$, fenilo o piridinilo;

R_{2b} es:

(i) un anillo espiro de 6 miembros que tiene un átomo de oxígeno y se sustituye con R_b, en donde R_b es H o $-(CH_2)_3CH_3$; o

(ii) $=N-O-(CH_2)_3CH_3$, $=N-O-CH_2CH(CH_3)_2$, $=N-OCH_2CH_2$(fenilo) o $=N-O-CH_2CH_2CH_2$(fenilo);

R_a es H u -OH;

cada R_b es, independientemente, H o $-CH_3$; y

cada R_c es, independientemente, H, Cl, I o $-CH_3$;

siempre que, si R_2 es $-(CH_2)_6CH_3$, al menos uno de R_b y R_c no sea H.

5. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque tiene la estructura de la Fórmula (II), o una sal de aquel; en donde:

R_1 es -OH u $-OP(O)(OH)_2$;

X_1 es CH_2 u O;

X_2 es CH_2 u O;

X_3 es CH_2 u O; siempre que X_2 sea O solo si X_1 y X_3 son

CH_2; y

R_{2a} es $-(CH_2)_{5-6}CH_3$ o $-CH_2O(CH_2)_{3-4}CH_3$.

6. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque tiene una estructura de la Fórmula (III), la Fórmula (IV) o la Fórmula (V), o una sal de aquel; en donde:

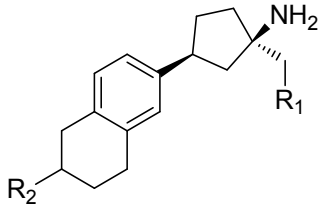
R_1 es $-OH$ u $-OP(O)(OH)_2$;

R_2 es R_{2a};

R_{2a} es $-(CH_2)_3CH_3$, $-(CH_2)_5CH_3$, $-(CH_2)_3$(fenilo) o $-C(O)(CH_2)_4CH_3$; y

cada R_b es $-CH_3$.

7.Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la siguiente estructura:

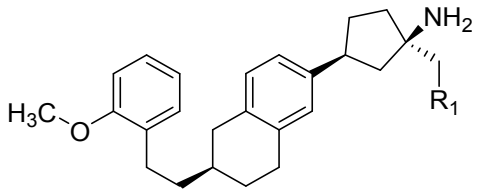


o una sal del mismo en donde:

R_1 es $-OH$ u $-OP(O)(OH)_2$; y

R_2 es $-(CH_2)_5CH_3$ o $-(CH_2)_3OCH_2CH_3$,$-CH_2O$(metoxifenil), o $-CH_2CH_2$(metoxifenil).

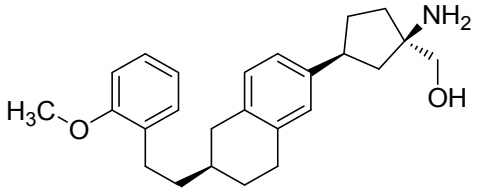
8. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 7, caracterizado porque tiene la siguiente estructura:



o una sal de aquel; en donde:

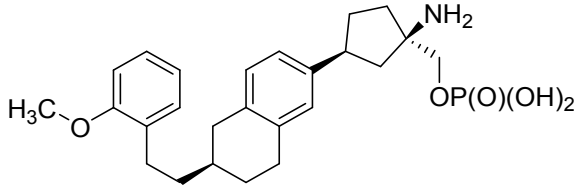
R_1 es -OH u $-OP(O)(OH)_2$.

9. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 7 a 8, caracterizado porque tiene la siguiente estructura:



o una sal de aquel.

10. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 7 a 8, caracterizado porque tiene la siguiente estructura:



o una sal de aquel.

11. Composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable; un portador farmacéuticamente aceptable, en donde

R_1 es -OH.

12. Composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada porque R_1 es -OH en un compuesto o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

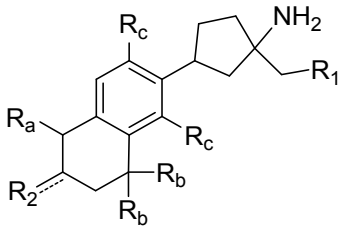
13. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para usarse como medicamento.

14. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para usarse en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad asociada con la actividad de la proteína G acoplada al receptor $S1P_1$.

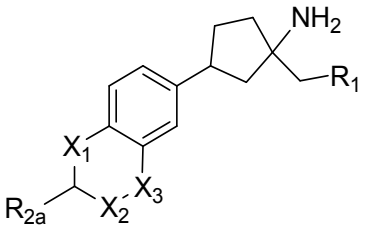
15. Compuesto de conformidad con la reivindicación 14 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usarse en el tratamiento de una enfermedad autoinmune o una enfermedad inflamatoria crónica.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

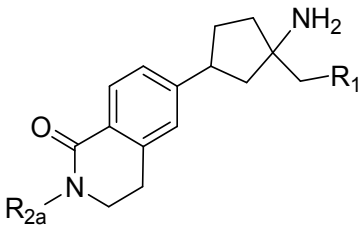
Compuestos de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V):



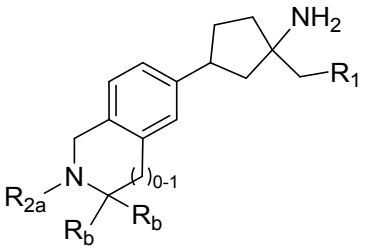
(I)



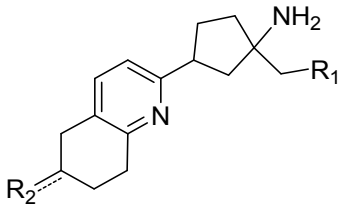
(II)



(III)



(IV)



(V)

y/o una sal de estos, en donde R_1 es -OH u $-OP(O)(OH)_2$, y X_1, X_2, X_3, R_2, R_{2a}, R_a, R_b y R_c se definen en la presente. También se describen métodos para usar estos compuestos como agonistas selectivos del receptor $S1P_1$ acoplado a la proteína G, y composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos. Estos compuestos son útiles para el tratamiento, la prevención o la ralentización de la progresión de enfermedades o trastornos en varias áreas terapéuticas, tales como enfermedades autoinmunitarias y vasculares.