INHIBICIÓN DE LA INTEGRINA α4β7 HUMANA

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica prioridad y el beneficio a la solicitud provisional de los EE. UU. núm. 63/687.191, presentada el 26 de agosto de 2024, y la solicitud provisional de los EE. UU. núm. 63/583.193, presentada el 15 de septiembre de 2023, cuyo contenido se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

Esta solicitud describe métodos de tratamiento de enfermedades y afecciones mediante la inhibición de la integrina α4β7. Las enfermedades y afecciones que responden a la inhibición de la integrina α4β7 incluyen, por ejemplo, la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD, por sus siglas en inglés) como la colitis ulcerosa (UC, por sus siglas en inglés) y la enfermedad de Crohn (CD, por sus siglas en inglés).

ANTECEDENTES

La enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) comprende colitis ulcerosa (UC) y enfermedad de Crohn (CD), afecciones idiopáticas relacionadas caracterizadas por inflamación crónica del tracto gastrointestinal. Mientras que la UC afecta solo el colon, la CD se caracteriza por una inflamación transmural que afecta cualquier porción del tracto gastrointestinal luminal, desde la cavidad oral hasta el área perianal. La elección de la terapia para CD varía dependiendo de la ubicación anatómica, la gravedad, y el comportamiento de la enfermedad, y si el objetivo del tratamiento es inducir o mantener la remisión. Las terapias convencionales, tales como los 5-aminosalicilatos, son

frecuentemente ineficaces para la CD moderadamente a gravemente activa, mientras que el uso a largo plazo de corticosteroides se asocia con efectos adversos.

Las integrinas son una familia de receptores que se sabe que regulan aspectos de la inflamación de la mucosa que subyacen a la progresión de la CD. La CD se asocia con la activación de células inmunitarias que expresan la integrina $\alpha_4\beta_7$ y el tráfico de estas células desde el torrente sanguíneo hacia el intestino y el tejido circundante para promover la inflamación crónica. La inhibición específica de $\alpha_4\beta_7$ es un mecanismo validado para el tratamiento de la IBD, como lo demuestra vedolizumab (Entyvio®), un anticuerpo monoclonal administrado vía infusión intravenosa.

Se han usado inhibidores de interacciones específicas integrina-ligando para el tratamiento de diversas enfermedades. Los pilares de la terapia durante muchos años han sido los salicilatos y glucocorticoides orales y tópicos, diversos agentes inmunosupresores y productos biológicos. Los anticuerpos monoclonales que muestran una alta afinidad de unión por α4β7 han mostrado beneficios terapéuticos para enfermedades gastrointestinales autoinflamatorias/autoinmunitarias, tales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. La terapia con anticuerpos antiintegrina para la IBD se introdujo por primera vez con la aprobación del inhibidor no específico de la integrina α4 natalizumab para la enfermedad de Crohn, una indicación aprobada después de su aprobación inicial para la esclerosis múltiple. Vedolizumab, un inhibidor de anticuerpos monoclonales de la integrina $\alpha_4\beta_7$, está aprobado para la inducción y mantenimiento de la remisión en la colitis ulcerosa de última línea y no lleva una advertencia de caja negra. Vedolizumab también está aprobado como una opción de última línea para la enfermedad de Crohn. Sin

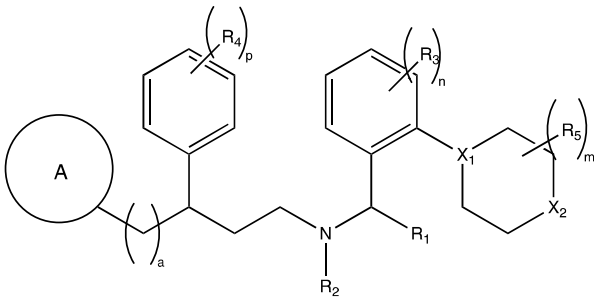
embargo, estas terapias también tienen ciertas propiedades indeseables para el paciente. Un inhibidor de integrina $\alpha_4\beta_7$ del anticuerpo monoclonal se administra por administración parenteral, tiene una vida media larga con incapacidad para modificar rápidamente las exposiciones, y una actividad reducida debido a la formación de anticuerpos antifármacos. Además de los problemas con la administración, las terapias con anticuerpos monoclonales pueden ser difíciles de elaborar en comparación con las terapias de moléculas pequeñas.

Sigue existiendo una necesidad médica de un inhibidor oral efectivo y seguro de la integrina $\alpha_4\beta_7$ como una adición importante al arsenal terapéutico para las afecciones mediadas por la integrina $\alpha_4\beta_7$, tal como la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), la colitis ulcerosa (UC) y la enfermedad de Crohn (CD).

En particular, sigue existiendo una necesidad insatisfecha de una molécula pequeña diseñada para inhibir selectivamente la integrina $\alpha_4\beta_7$ que incluye una necesidad de una molécula tan pequeña para su administración por vía oral, evitando la necesidad de infusiones terapéuticas periódicas y las complicaciones asociadas a esta forma de administración de fármacos.

SUMARIO

En un aspecto, la invención presenta un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I),

en donde:

A es una estructura de anillo heterociclilo de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo C_{1-5} o alquiloxi C_{1-4}, en donde el alquilo C_{1-4} y alquiloxi C_{1-4} se sustituyen opcionalmente con uno o más halógenos;

a es 0, 1, 2 o 3;

X_1 es N o CR_a;

R_a es H, halógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

X_2 es NR_b o $CR_b´R_b´´$;

R_b es H, halógeno, alquilo C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}, OH, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, cicloalquiloxi C_{3-6}, o alquilo C_{1-4}-cicloalquiloxi C_{3-6}, y cada alquilo C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, cicloalquiloxi C_{3-6}, o alquilo C_{1-4}-cicloalquiloxi C_{3-6} se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos, alquilo C_{1-4} o alquiloxi C_{1-4};

$R_b´$ y $R_b´´$ son cada uno independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}, OH, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4} alquiloxi C_{1-4},

cicloalquiloxi C_{3-6}, o alquilo C_{1-4}-cicloalquiloxi C_{3-6}, y cada alquilo C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquiloxi-C_{1-4}, cicloalquiloxi C_{3-6}, o alquilo C_{1-4}-cicloalquiloxilo C_{3-6} se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos, alquilo C_{1-4} o alquiloxi C_{1-4};

R_1 es H o -$COOR_{1b}$;

R_{1b} es H o alquilo C_{1-4};

R_2 es H o alquilo C_{1-4};

R_3 es H, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, o halógeno;

n es 0, 1, 2, 3, o 4;

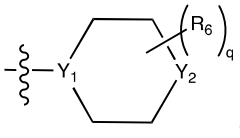
R_4 es H, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, o halógeno;

p es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

R_5 es H, alquilo C_{1-4}, halógeno, alquiloxi C_{1-4}, OH, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, y cada uno alquilo C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi, C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, se sustituye opcionalmente con 1 a 4 R_7;

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8; y

cada R_7 es independientemente halógeno.

En un aspecto, la invención presenta un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde  es  , y

Y_1 es N o CR_c;

R_c es H, halógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

Y_2 es NR_d o $CR_d´R_d´´$;

R_d es H, halógeno, alquilo C_{1-4} o heterocicloalquilo de 3-6 miembros, en donde el alquilo C_{1-4} o heterocicloalquilo de 3-6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos;

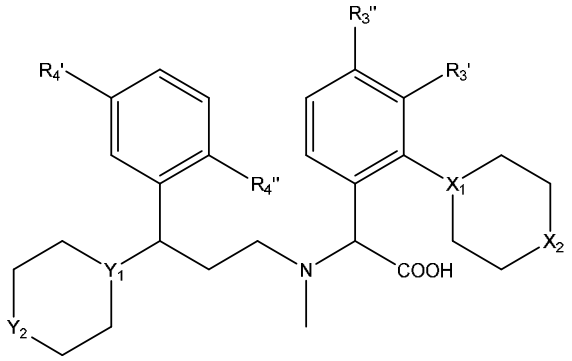
$R_d´$ y $R_d´´$ son cada uno independientemente H, halógeno, o alquilo C_{1-4}, y cada alquilo C_{1-4} se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos, alquilo C_{1-4} o alquiloxi C_{1-4};

q es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8;

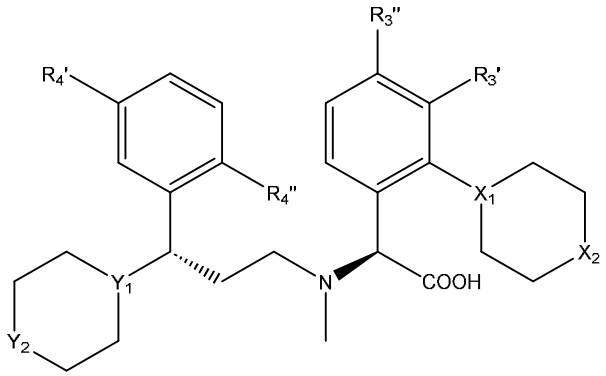
R_6 es H, alquilo C_{1-5}, halógeno, alquiloxi C_{1-4}, OH, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, y cada alquilo C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquiloxilo C_{1-4}, se sustituye opcionalmente con 1 a 4 R_8; y

cada R_8 es independientemente halógeno.

En un aspecto, la invención presenta un compuesto de la Fórmula (I) que tiene una estructura química de la Fórmula (II) o Fórmula (II-A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este,



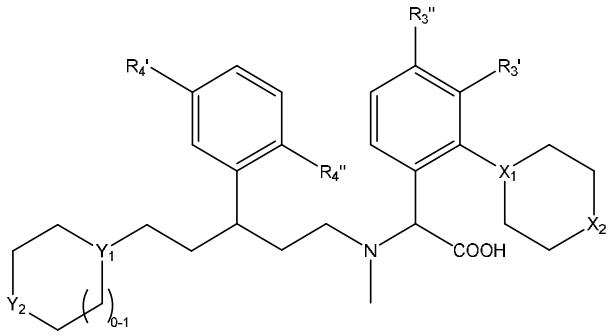
(II)



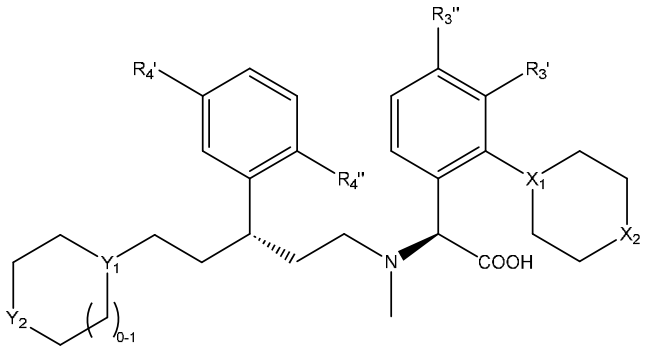
(II-A)

en donde X_1, X_2, Y_1 e Y_2 se definen cada uno como se describe en la Fórmula (I) y R_3', R_3'', R_4', y R_4'' son cada uno independientemente H, halógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halógeno.

En un aspecto, la invención presenta un compuesto de la Fórmula (I) que tiene una estructura química de la Fórmula (III), o Fórmula (III-A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este,



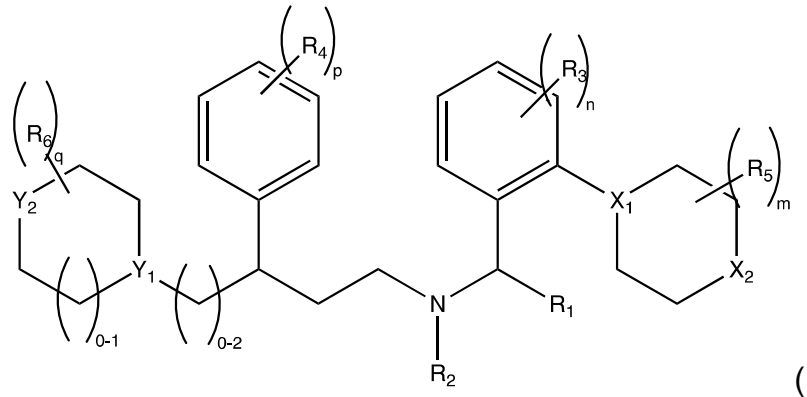
(III),



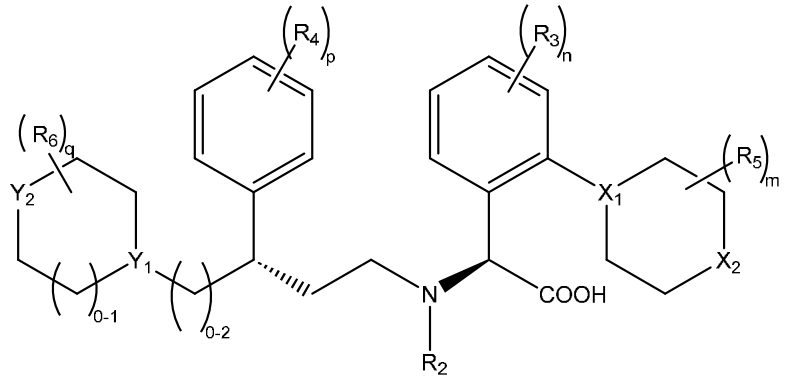
(III-A)

en donde X_1, X_2, Y_1 e Y_2 se definen cada uno como se describe en la Fórmula (I) y R_3', R_3'', R_4', y R_4'' son cada uno independientemente H, halógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halógeno.

En un aspecto, la invención presenta un compuesto de la Fórmula (I) que tiene una estructura química de la Fórmula (IV) o Fórmula (IV-A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este,



(IV),



(IV-A).

en donde

Y_1 es N o CR_c;

R_c es H, halógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

Y_2 es NR_d o $CR_d´R_d´´$;

R_d es H, halógeno, alquilo C_{1-4} o heterocicloalquilo de 3-6 miembros, en donde el alquilo C_{1-4} o heterocicloalquilo de 3-6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos;

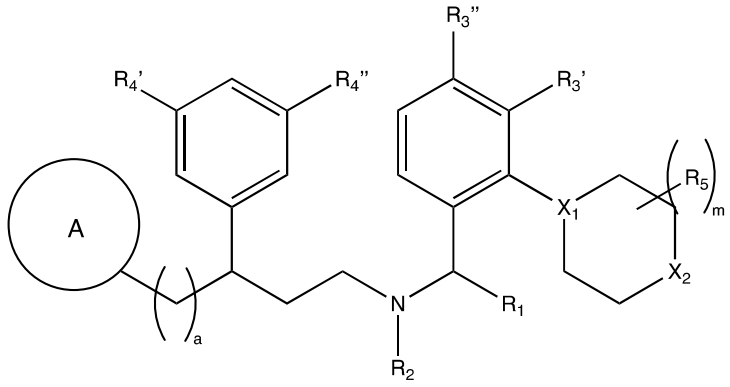
$R_d´$ y $R_d´´$ son cada uno independientemente H, halógeno, o alquilo C_{1-4}, y cada alquilo C_{1-4} se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos, alquilo C_{1-4} o alquiloxi C_{1-4};

R_6 es H, alquilo C_{1-5}, halógeno, alquiloxi C_{1-4}, OH, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, y cada alquilo C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquiloxilo C_{1-4}, se sustituye opcionalmente con 1 a 4 R_8;

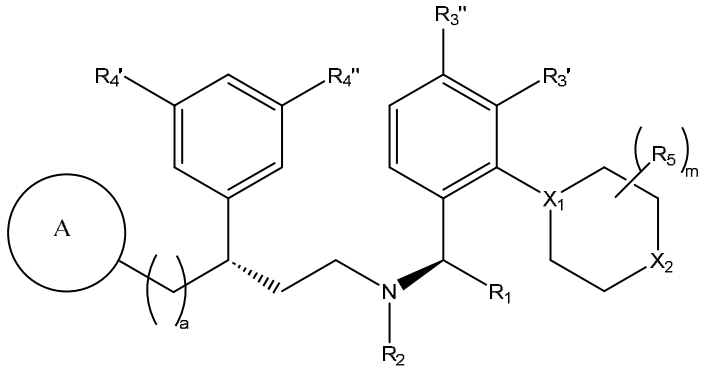
q es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8; y

cada R_8 es independientemente halógeno.

En un aspecto, la invención presenta un compuesto de la Fórmula (I) que tiene una estructura química de la Fórmula (V) o la Fórmula (V-A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este,



(V),



(V-A).

en donde,

a es 1 o 2;

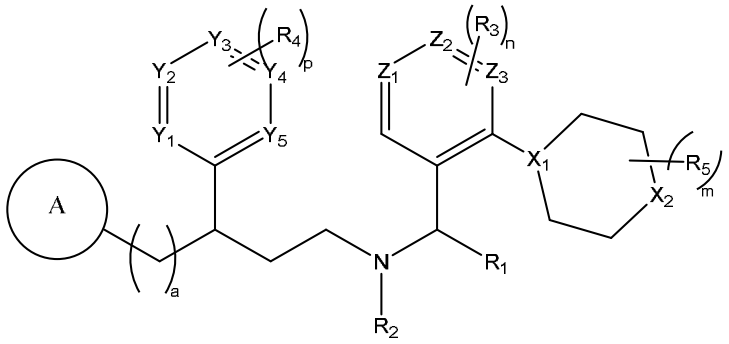
R_3', R_3'', R_4', y R_4'' son cada uno independientemente H, halógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

R_5 es H, alquilo C_{1-4}, halógeno, alquiloxi C_{1-4}, OH, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, y cada uno alquilo C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi, C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, se sustituye opcionalmente con 1 a 4 R_7;

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8; y

cada R_7 es independientemente halógeno.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (VI) o una sal farmacéuticamente aceptable de este,



(VI),

en donde

Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, Y_5 y Z_1, Z_2 y Z_3 son cada uno CH o N, siempre que al menos tres de Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, y Y_5 sean CH y al menos uno de Z_1, Z_2 y Z_3 es CH;



es una estructura de anillo heterociclilo de 3 a 12 miembros (que incluyen estructuras de anillo heterocíclico monocíclico, bicíclico con puente y espirocíclico bicíclico) opcionalmente sustituida con halógeno, alquilo C_{1-5} o alquiloxi C_{1-4}, en donde el alquilo C_{1-4} (p. ej., metilo) y el alquiloxi C_{1-4} (p. ej., metoxi) se sustituyen opcionalmente con uno o más halógenos (p. ej., uno o más fluoro);

a es 0, 1, 2 o 3;

X_1 es N o CR_a;

R_a es H, halógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

X_2 es NR_b o $CR_b´R_b´´$;

R_b es H, halógeno, alquilo C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}, OH, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, cicloalquiloxi C_{3-6}, o alquilo C_{1-4}-cicloalquiloxi C_{3-6}, y cada alquilo C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, cicloalquiloxi C_{3-6}, o alquilo C_{1-4}-cicloalquiloxi C_{3-6} se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos, alquilo C_{1-4} o alquiloxi C_{1-4};

$R_b´$ y $R_b´´$ son cada uno independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}, OH, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4} alquiloxi C_{1-4}, cicloalquiloxi C_{3-6}, o alquilo C_{1-4}-cicloalquiloxi C_{3-6}, y cada alquilo C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquiloxi-C_{1-4}, cicloalquiloxi C_{3-6}, o alquilo C_{1-4}-cicloalquiloxilo C_{3-6} se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos, alquilo C_{1-4} o alquiloxi C_{1-4};

R_1 es H o -$COOR_{1b}$;

R_{1b} es H o alquilo C_{1-4};

R_2 es H o alquilo C_{1-4};

R_3 es H, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, o halógeno;

n es 0, 1, 2, 3, o 4;

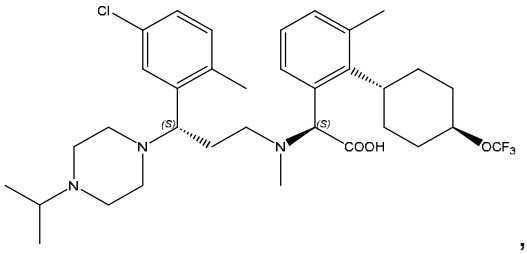
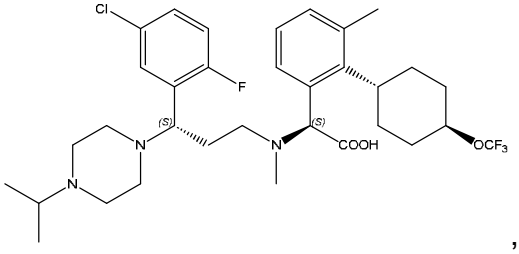
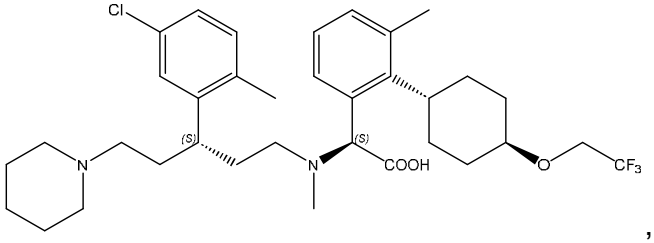
R_4 es H, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, o halógeno;

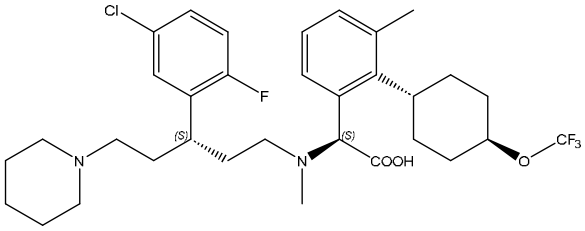
p es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

R_5 es H, alquilo C_{1-4}, halógeno, alquiloxi C_{1-4}, OH, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, y cada uno alquilo C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi, C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, se sustituye opcionalmente con 1 a 4 R_7;

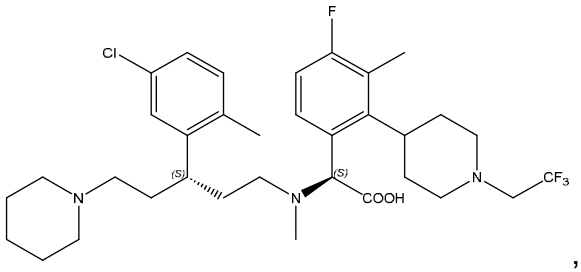
m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8; y

cada R_7 es independientemente halógeno.

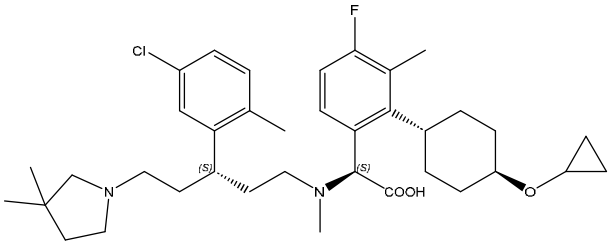
En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:  ,  ,  ,



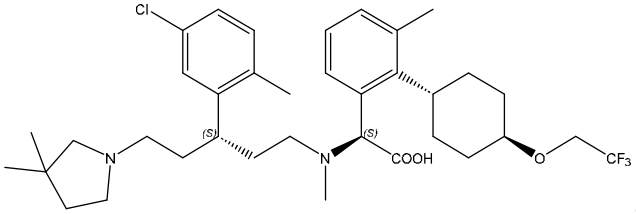
,



,



, y



, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 es una tabla de compuestos descritos en la presente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

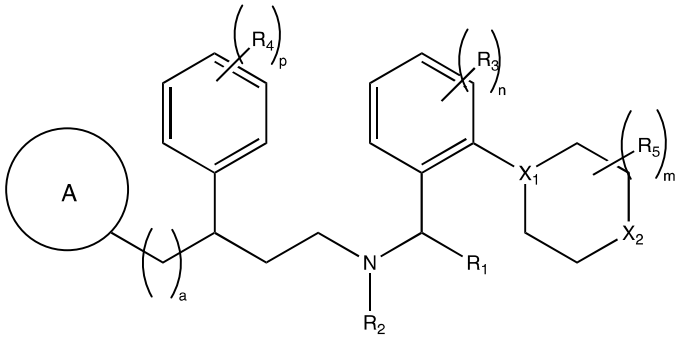
Los compuestos de la Fórmula (I), que incluyen compuestos de las Fórmulas (Ia), (Ib) y (Ic), y sus respectivas formas de sales farmacéuticamente aceptables, son terapias de integrina de molécula pequeña dirigidas a α4β7 que se pueden administrar para tratar a pacientes con enfermedades y afecciones que responden a la inhibición de la integrina α4β7.

En particular, los métodos descritos en la presente pueden ser efectivos en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal tal como colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. Por ejemplo, la administración de un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con los métodos descritos en la presente proporciona un beneficio terapéutico inesperado dentro de las doce semanas de la terapia a sujetos con colitis ulcerosa moderadamente a severamente activa, que incluye pacientes que han recibido terapia avanzada (AT, por sus siglas en inglés) previa para colitis ulcerosa y/o aquellos con una endoscopia inicial de 3. Además, los métodos descritos en la presente muestran que la administración de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) puede ser bien tolerada y con un perfil de seguridad favorable.

En consecuencia, los métodos descritos en la presente pueden expandir las terapias disponibles para sujetos con enfermedad inflamatoria intestinal tal como colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

Compuestos de la Fórmula (I)

En un aspecto, la invención presenta un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I),

en donde:

A es una estructura de anillo heterociclilo de 3 a 12 miembros (que incluyen estructuras de anillo heterocíclico monocíclico, bicíclico con puente y espirocíclico bicíclico) opcionalmente sustituida con halógeno, alquilo C_{1-5} o alquiloxi C_{1-4}, en donde el alquilo C_{1-4} (p. ej., metilo) y el alquiloxi C_{1-4} (p. ej., metoxi) se sustituyen opcionalmente con uno o más halógenos (p. ej., uno o más fluoro);

a es 0, 1, 2 o 3;

X_1 es N o CR_a;

R_a es H, halógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

X_2 es NR_b o $CR_b´R_b´´$;

R_b es H, halógeno, alquilo C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}, OH, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, cicloalquiloxi C_{3-6}, o alquilo C_{1-4}-cicloalquiloxi C_{3-6}, y cada alquilo C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, cicloalquiloxi C_{3-6}, o alquilo C_{1-4}-cicloalquiloxi C_{3-6} se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos, alquilo C_{1-4} o alquiloxi C_{1-4};

R_b' y R_b'' son cada uno independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}, OH, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4} alquiloxi C_{1-4}, cicloalquiloxi C_{3-6}, o alquilo C_{1-4}-cicloalquiloxi C_{3-6}, y cada alquilo C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquiloxi-C_{1-4}, cicloalquiloxi C_{3-6}, o alquilo C_{1-4}-cicloalquiloxilo C_{3-6} se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos, alquilo C_{1-4} o alquiloxi C_{1-4};

R_1 es H o -$COOR_{1b}$;

R_{1b} es H o alquilo C_{1-4};

R_2 es H o alquilo C_{1-4};

R_3 es H, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, o halógeno;

n es 0, 1, 2, 3, o 4;

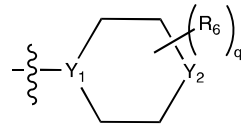
R_4 es H, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, o halógeno;

p es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

R_5 es H, alquilo C_{1-4}, halógeno, alquiloxi C_{1-4}, OH, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, y cada uno alquilo C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi, C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, se sustituye opcionalmente con 1 a 4 R_7;

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8; y

cada R_7 es independientemente halógeno.

En un aspecto, la invención presenta un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde  es  , y

Y_1 es N o CR_c;

R_c es H, halógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

Y_2 es NR_d o $CR_d´R_d´´$;

R_d es H, halógeno, alquilo C_{1-4} o heterocicloalquilo de 3-6 miembros, en donde el alquilo C_{1-4} o heterocicloalquilo de 3-6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos;

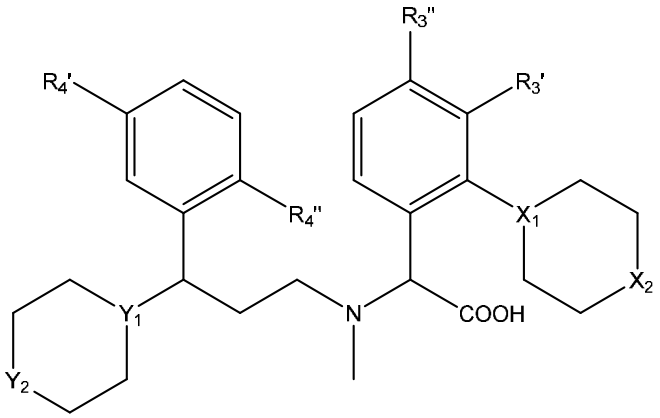
$R_d´$ y $R_d´´$ son cada uno independientemente H, halógeno, o alquilo C_{1-4}, y cada alquilo C_{1-4} se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos, alquilo C_{1-4} o alquiloxi C_{1-4};

q es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8;

R_6 es H, alquilo C_{1-5}, halógeno, alquiloxi C_{1-4}, OH, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, y cada alquilo C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquiloxilo C_{1-4}, se sustituye opcionalmente con 1 a 4 R_8; y

cada R_8 es independientemente halógeno.

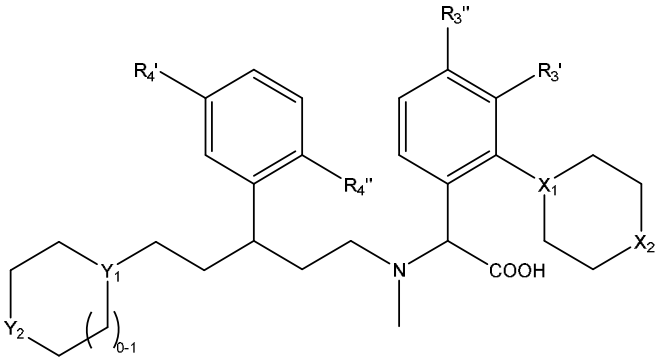
En un aspecto, la invención presenta un compuesto de la Fórmula (I) que tiene una estructura química de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de este,



(II)

en donde X_1, X_2, Y_1 e Y_2 se definen cada uno como se describe en la Fórmula (I) y $R_3´$, $R_3´´$, $R_4´$, y $R_4´´$ son cada uno independientemente H, halógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halógeno.

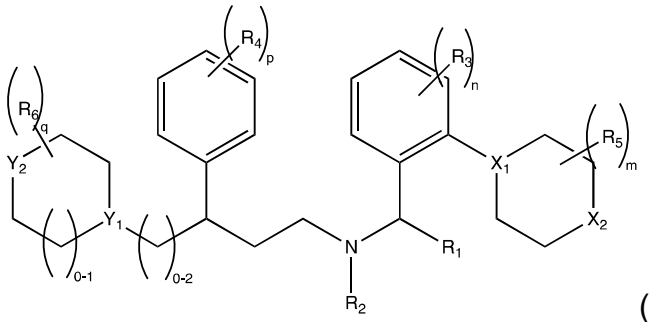
En un aspecto, la invención presenta un compuesto de la Fórmula (I) que tiene una estructura química de la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este,



(III)

en donde X_1, X_2, Y_1 e Y_2 se definen cada uno como se describe en la Fórmula (I) y R_3', R_3'', R_4', y R_4'' son cada uno independientemente H, halógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halógeno.

En un aspecto, la invención presenta un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(IV),

en donde:

X_1 es N o CR_a;

R_a es H, halógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

X_2 es NR_b o $CR_b'R_b''$;

R_b es H, halógeno, alquilo C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}, OH, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, cicloalquiloxi C_{3-6}, o alquilo C_{1-4}-cicloalquiloxi C_{3-6}, y cada alquilo C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, cicloalquiloxi C_{3-6}, o alquilo C_{1-4}-cicloalquiloxi C_{3-6} se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos, alquilo C_{1-4} o alquiloxi C_{1-4};

R_b' y R_b'' son cada uno independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}, OH, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4} alquiloxi C_{1-4},

cicloalquiloxi C_{3-6}, o alquilo C_{1-4}-cicloalquiloxi C_{3-6}, y cada alquilo C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquiloxi-C_{1-4}, cicloalquiloxi C_{3-6}, o alquilo C_{1-4}-cicloalquiloxilo C_{3-6} se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos, alquilo C_{1-4} o alquiloxi C_{1-4};

Y_1 es N o CR_c;

R_c es H, halógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

Y_2 es NR_d o $CR_d´R_d´´$;

R_d es H, halógeno, alquilo C_{1-4} o heterocicloalquilo de 3-6 miembros, en donde el alquilo C_{1-4} o heterocicloalquilo de 3-6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos;

$R_d´$ y $R_d´´$ son cada uno independientemente H, halógeno, o alquilo C_{1-4}, y cada alquilo C_{1-4} se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos, alquilo C_{1-4} o alquiloxi C_{1-4};

R_1 es H o $-COOR_{1b}$;

R_{1b} es H o alquilo C_{1-4};

R_2 es H o alquilo C_{1-4};

R_3 es H, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, o halógeno;

n es 0, 1, 2, 3, o 4;

R_4 es H, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, o halógeno;

p es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

R_5 es H, alquilo C_{1-4}, halógeno, alquiloxi C_{1-4}, OH, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, y cada uno alquilo C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi, C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, se sustituye opcionalmente con 1 a 4 R_7;

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8;

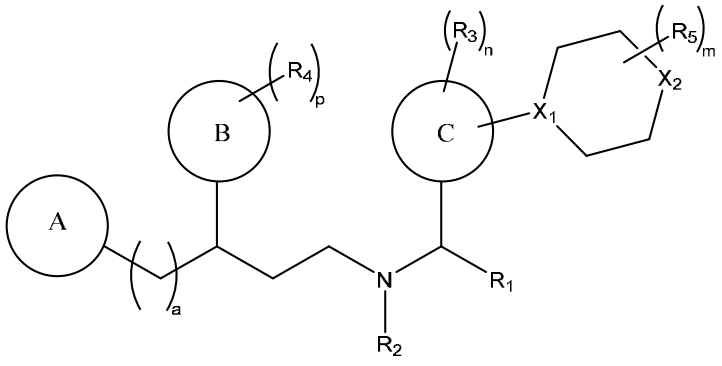
R_6 es H, alquilo C_{1-5}, halógeno, alquiloxi C_{1-4}, OH, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, y cada alquilo C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquiloxilo C_{1-4}, se sustituye opcionalmente con 1 a 4 R_8;

q es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8;

cada R_7 es independientemente halógeno; y

cada R_8 es independientemente halógeno.

En un aspecto, la invención presenta un compuesto de la Fórmula (V), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(V),



es una estructura de anillo heterociclilo de 3 a 12 miembros (que incluyen estructuras de anillo heterocíclico monocíclico, bicíclico con puente y espirocíclico bicíclico) opcionalmente sustituida con halógeno, alquilo C_{1-5} o alquiloxi C_{1-4}, en donde el alquilo C_{1-4} (p. ej., metilo) y el alquiloxi C_{1-4} (p. ej., metoxi) se sustituyen opcionalmente con uno o más halógenos (p. ej., uno o más fluoro);



y

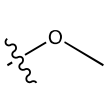
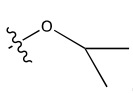
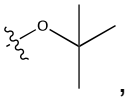
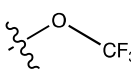
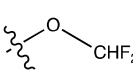
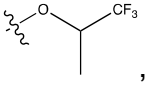
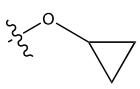
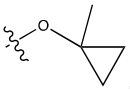
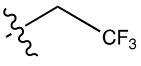
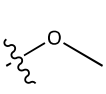
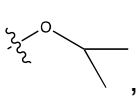
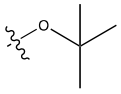
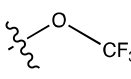
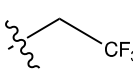
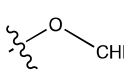
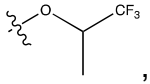
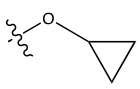
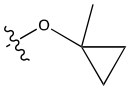

cada uno independientemente tiene una estructura de anillo arilo o heteroarilo de 5-6 miembros; y a, R_4, p, R_2, R_1, R_3, n, X_1, X_2, R_5 y m son como se describen en la Fórmula (I) en la presente.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde R_1 es -COOH. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde R_2 es -metilo. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde R_1 es -COOH y R_2 es -metilo.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde X_1 es CH. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde X_2 es CHR_b'. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde X_1 es CH y X_2 es CHR_b'. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde X_1 es CH y X_2 es CHR_b' y R_b' es alquilo C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}, o cicloalquiloxi C_{3-6}, y cada R_b' se sustituye opcionalmente con uno o más halógeno o alquilo C_{1-4}. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde X_1 es CH y X_2 es CHR_b' y R_b' es alquilo C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}, o cicloalquiloxi C_{3-6}, y cada R_b' se sustituye opcionalmente con uno o más fluoro. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde X_1 es CH y X_2 es

CHR_{b}' y R_{b}' es alquilo C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}, o cicloalquiloxi C_{3-6}, y cada R_{b}' se sustituye opcionalmente con uno o más fluoro.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde R_1 es -COOH y R_2 es -metilo, y X_1 es CH y X_2 es CHR_{b}' y R_{b}' es $-O-R_{b2}'$ o $-CH_2-R_{b2}'$, en donde R_{b2}' es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más halógeno o alquilo C_{1-4}. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde R_1 es -COOH y R_2 es -metilo, y X_1 es CH y X_2 es CHR_{b}' y R_{b}' es $-O-R_{b2}'$, en donde R_{b2}' es alquilo C_{1-4} o ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno o más halógeno o alquilo C_{1-4}. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde R_1 es -COOH y R_2 es -metilo, X_1 es CH y X_2 es CHR_{b}' y R_{b}' es $-O-R_{b2}'$, en donde R_{b2}' es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más fluoro. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde R_1 es -COOH y R_2 es -metilo, X_1 es CH y X_2 es CHR_{b}' y R_{b}' es $-O-R_{b2}'$, en donde R_{b2}' es ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-4}. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde R_1 es -COOH y R_2 es -metilo, X_1 es CH y X_2 es CHR_{b}' y R_{b}' es $-O-R_{b2}'$, en donde R_{b2}' es ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno o más metilo. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde X_1 es CH y X_2 es CHR_{b}' y R_{b}' es $-CH_2-R_{b2}'$, en donde R_{b2}' es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o más halógeno o alquilo C_{1-4}. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde X_1 es CH y X_2 es CHR_{b}' y R_{b}' es $-CH_2-R_{b2}'$, en donde R_{b2}' es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más fluoro.

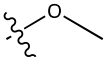
En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde X_2 es CHR_b' y R_b' es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  . En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde R_1 es -COOH y R_2 es -metilo, X_1 es CH y X_2 es CHR_b' y R_b' es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  .

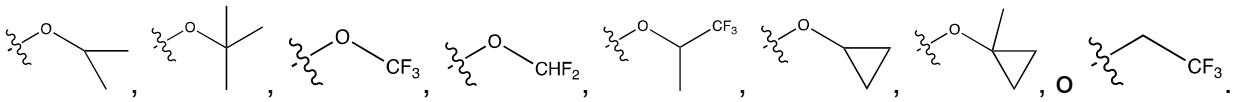
En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde X_1 es CH. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde X_2 es CHR_b'. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde X_1 es CH y X_2 es CHR_b'. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde X_1 es CH y X_2 es CHR_b' y R_b' es alquilo C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}, o cicloalquiloxi C_{3-6}, y cada R_b' se sustituye opcionalmente con uno o más halógeno o alquilo C_{1-4}. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde X_1 es CH y X_2 es CHR_b' y R_b' es alquilo C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}, o cicloalquiloxi C_{3-6}, y cada R_b' se sustituye opcionalmente con uno o más fluoro.

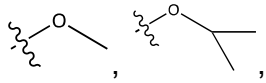
En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde X_2 es NR_d. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde X_2 es NR_d y R_d es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halógeno. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde X_1 es CH y X_2 es NR_d. En algunas modalidades, el compuesto es un

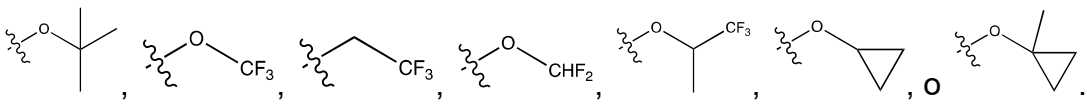
compuesto de la Fórmula (I), en donde X_1 es CH y X_2 es NR_d y R_d es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más F. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde X_1 es CH y X_2 es NR_d y R_d es $-CH_2-CF_3$.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde X_1 es N. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde X_1 es N, R_1 es -COOH y R_2 es -metilo. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde X_1 es N y X_2 es CHR_b'. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde X_1 es N y X_2 es CHR_b' y R_b' es alquilo C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}, o cicloalquiloxi C_{3-6}, y cada R_b' se sustituye opcionalmente con uno o más halógeno o alquilo C_{1-4}. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde R_1 es -COOH y R_2 es -metilo, X_1 es N y X_2 es CHR_b' y R_b' es alquilo C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}, o cicloalquiloxi C_{3-6}, y cada R_b' se sustituye opcionalmente con uno o más fluoro.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde R_1 es -COOH y R_2 es -metilo, X_1 es N y X_2 es CHR_b' y R_b' es  ,



En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde R_1 es -COOH y R_2 es -metilo, X_1 es N y X_2 es CHR_b' y R_b' es  ,



En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde R_3 es halógeno, o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, y

n es 0, 1 o 2. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde R_4 es halógeno, o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, y p es 0, 1 o 2. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde R_3 es halógeno, o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, n es 0, 1 o 2; R_4 es halógeno, o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, y p es 0, 1 o 2. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde R_3 es fluoro cloro, o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más fluoro, n es 0, 1 o 2; R_4 es fluoro o cloro, o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más fluoro, y p es 0, 1 o 2. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde R_3 es fluoro o cloro, o metilo opcionalmente sustituido con uno o más fluoro, n es 0, 1 o 2; R_4 es fluoro o cloro, o metilo opcionalmente sustituido con uno o más fluoro, y p es 0, 1 o 2.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde q es 0. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde m es 0. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde m es 0 y q es 0. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde R_1 es COOH, R_2 es metilo, m es 0 y q es 0.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde q es 0, 1 o 2 y R_6 es halógeno, o alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde m es 0, 1 o 2, y R_5 es halógeno, o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde m es 0, 1 o 2 y q es 0, 1 o 2. En algunas

modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde R_1 es COOH, R_2 es metilo, R_5 es metilo opcionalmente sustituido con uno o más fluoro; m es 0, 1 o 2; R_6 es metilo opcionalmente sustituido con uno o más fluoro, y q es 0, 1 o 2.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (II), (III) o (IV), en donde Y_1 es N o CR_c; y R_c es H, halógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halógeno. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde Y_1 es N. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde Y_1 es CR_c; y R_c es H, halógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halógeno.

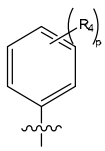
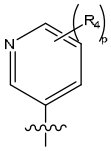
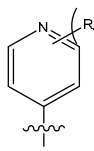
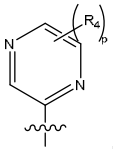
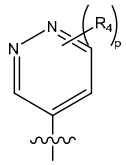
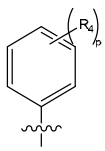
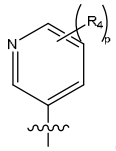
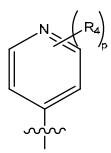
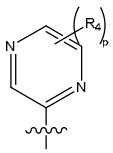
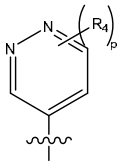
En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (II), (III) o (IV), en donde Y_2 es NR_d; y R_d es H, halógeno, alquilo C_{1-4} o heterocicloalquilo de 3-6 miembros, en donde el alquilo C_{1-4} o heterocicloalquilo de 3-6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más halógeno. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde Y_2 es $CR_d´R_d´´$; y $R_d´$ y $R_d´´$ son cada uno independientemente H, halógeno o alquilo C_{1-4}, y cada alquilo C_{1-4} se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos, alquilo C_{1-4} o alquiloxi C_{1-4}. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde Y_1 es N e Y_2 es NR_d y R_d es H.

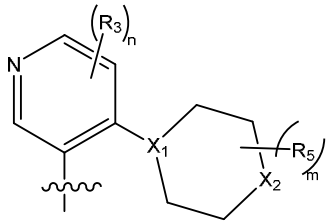
En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (II), (III) o (IV), en donde Y_1 es N e Y_2 es NR_d y R_d es heterocicloalquilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde Y_1 es N e Y_2 es NR_d e R_d es heterocicloalquilo

de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más halógenos o metilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde Y_1 es N e Y_2 es NR_d y R_d es un heterocicloalquilo de 6 miembros. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde Y_1 es N y X_2 es NR_d y R_d es tetrahidrofurano.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (II), (III) o (IV), en donde Y_1 es CH e Y_2 es NR_d y R_d es heterocicloalquilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halógeno. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde Y_1 es CH e Y_2 es NR_d y R_d es heterocicloalquilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más halógenos o metilo opcionalmente sustituido con uno o más halógeno. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I), en donde Y_1 es CH e Y_2 es NR_d y R_d es un heterocicloalquilo de 6 miembros. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (II), (III) o (IV), en donde Y_1 es CH y X_2 es NR_d y R_d es tetrahidrofurano.

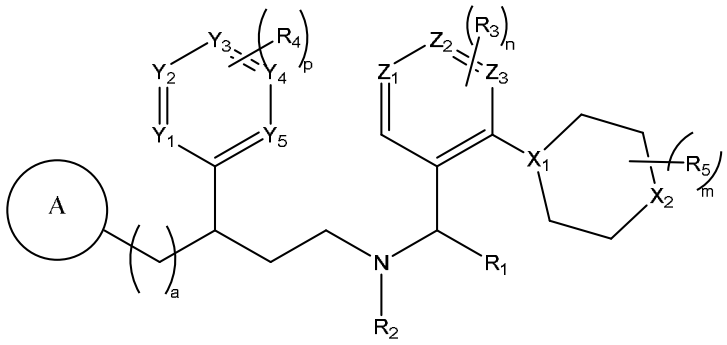
En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (V), en donde  y  son cada uno independientemente una estructura de anillo de arilo o heteroarilo de 6 miembros. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (V), en donde  y  son cada uno independientemente fenilo, piridina o pirimidina. En algunas modalidades, el

compuesto es un compuesto de la Fórmula (V), en donde  y  son cada uno independientemente fenilo, piridina o pirimidina. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (V), en donde  es fenilo y  es piridina o pirimidina. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (V), en donde  es fenilo y  es piridina. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (V), en donde  es fenilo y  es pirimidina. En algunas modalidades,  es  ,  ,  ,  , o  , en donde R_4 es como se define en la Fórmula (I) o Fórmula (V) y  es fenilo, piridina o pirimidina. En algunas modalidades,  es  ,  ,  ,  , o  , en donde R_4 es como se define en la Fórmula (I) o Fórmula (V) y  es fenilo. En algunas modalidades,  es



, en donde R_3, X_1, X_2, R_5, n y m son como se definen con respecto a la Fórmula (I) o Fórmula (V).

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(VI),

en donde 

, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, a, p, n y m son como se definieron anteriormente con respecto a la Fórmula (V) o Fórmula (I), e Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, Y_5 y Z_1, Z_2 y Z_3 son cada uno CH o N. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (VI), en donde 

, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, a, p, n y m son como se definieron anteriormente con respecto a la Fórmula (V) o Fórmula (I), y Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, Y_5 y Z_1, Z_2 y Z_3 son cada uno CH o N, siempre que al menos tres de Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, e Y_5 sean CH y al menos uno de Z_1, Z_2 y Z_3 es CH.

Definiciones

Para mayor comodidad, antes de continuar con la descripción de la presente invención, se recogen en la presente ciertos términos empleados en la memoria descriptiva, ejemplos y reivindicaciones adjuntas. Estas definiciones deben leerse a la luz del resto de la descripción y ser entendidas como por una persona con experiencia en la técnica. A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos que se usan en la presente tienen el mismo significado que entienden normalmente las personas expertas en la técnica.

Para que la presente invención se comprenda más fácilmente, a continuación y a lo largo de la memoria descriptiva se definen ciertos términos y frases.

Los artículos "un" y "una" se usan en la presente para hacer referencia a uno o más de uno (es decir, al menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A manera de ejemplo, "un elemento" significa un elemento, o más de un elemento.

La frase "y/o", como se usa en la presente en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, debe entenderse como "cualquiera o ambos" de los elementos así combinados, es decir, elementos que están presentes en forma conjunta en algunos casos y disyuntivamente presentes en otros casos. Los elementos múltiples enumerados con "y/o" deben interpretarse de la misma manera, es decir, "uno o más" de los elementos así combinados. Opcionalmente, pueden estar presentes otros elementos además de los elementos específicamente identificados por la frase "y/o", ya sea que estén relacionados o no con esos elementos específicamente identificados. Por lo tanto, como ejemplo no limitativo, una referencia a "A y/o B", cuando se usa junto con un lenguaje abierto tal como "que comprende" puede referirse, en una

modalidad, a A solamente (incluyendo opcionalmente elementos distintos de B); en otra modalidad, a B solamente (incluyendo opcionalmente elementos distintos de A); en aun otra modalidad, tanto a A como a B (incluyendo opcionalmente otros elementos); etc.

Como se usa en la presente en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, "o" debe entenderse que tiene el mismo significado que "y/o" como se definió anteriormente. Por ejemplo, al separar elementos en una lista, "o" o "y/o" se interpretará como inclusivo, es decir, la inclusión de al menos uno, pero que también incluye más de uno, de un número o lista de elementos, y, opcionalmente, artículos adicionales no listados. Solo los términos que indiquen claramente lo contrario, como "solo uno de" o "exactamente uno de" o, cuando se utilicen en las reivindicaciones, "que consiste en", se referirán a la inclusión de exactamente un elemento de un número o lista de elementos. En general, el término "o" como se usa en la presente solo se interpretará como una indicación de alternativas exclusivas (es decir, "uno o el otro, pero no ambos") cuando esté precedido por términos de exclusividad, tales como "cualquiera", "uno de", "solo uno de" o "exactamente uno de". "Que consiste esencialmente en", cuando se use en las reivindicaciones, tendrá su significado ordinario tal como se usa en el ámbito del derecho de patentes.

Como se usa en la presente en la especificación y en las reivindicaciones, la frase "al menos uno(a)", en referencia a una lista de uno o más elementos, debe entenderse que significa al menos un elemento seleccionado de una cualquiera o más de los elementos en la lista de elementos, pero sin incluir necesariamente al menos uno de todos y cada uno de los elementos enumerados específicamente en la lista de elementos y sin excluir ninguna combinación de elementos en la lista de elementos.

Esta definición también permite que opcionalmente puedan estar presentes elementos distintos de los elementos específicamente identificados dentro de la lista de elementos a los que se refiere la frase “al menos uno(a)”, sin importar si están relacionados o no con aquellos elementos específicamente identificados. Por lo tanto, como un ejemplo no limitante, “al menos uno de A y B” (o, equivalentemente, “al menos uno de A o B”, o, equivalentemente “al menos uno de A y/o B”) puede referirse, en una modalidad, a al menos uno, opcionalmente que incluye más de uno, A, sin B presente (y opcionalmente que incluye elementos distintos de B); en otra modalidad, a al menos una, que incluye opcionalmente más de uno, B, sin A presente (y opcionalmente que incluye elementos distintos de A); en aun otra modalidad, a al menos uno, opcionalmente que incluye más de uno, A, y al menos uno, opcionalmente que incluye más de uno, B (y opcionalmente que incluye otros elementos); etc.

También debe entenderse que, a menos que se indique claramente lo contrario, en cualquier método reivindicado en la presente que incluya más de una etapa o acto, el orden de las etapas o actos del método no está necesariamente limitado al orden en el que se recitan las etapas o actos del método.

En las reivindicaciones, así como en la memoria descriptiva anterior, todas las frases de transición tales como “que comprende”, “que incluye”, “portar”, “tener”, “contener”, “implicar”, “sostener”, “compuesto de”, y lo similar deben entenderse como abiertas, es decir, que significan que incluyen pero no se limitan a. Sólo las frases de transición “que consiste en” y “que consisten esencialmente en” serán frases de transición cerradas o semicerradas, respectivamente, como se establece en

el Manual de procedimientos de examen de patentes de la oficina de patentes de los Estados Unidos, sección 2111.03.

Ciertos compuestos contenidos en las composiciones de la presente invención pueden existir en formas geométricas o estereoisómeras particulares. Además, los polímeros de la presente invención también pueden ser ópticamente activos. La presente invención contempla todos esos compuestos, incluso los isómeros cis y trans, los enantiómeros *R*- y *S*-, los diastereómeros, los (d)-isómeros, los (l)-isómeros, las mezclas racémicas de estos y otras mezclas de estos, dentro del alcance de la invención. Los átomos de carbono asimétricos adicionales pueden estar presentes en un sustituyente, tal como un grupo alquilo. Se prevé que todos tales isómeros, al igual que las mezclas de estos, se incluyen en la presente invención.

Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular del compuesto de la presente invención, puede prepararse mediante síntesis asimétrica o mediante derivación con un auxiliar quiral, donde la mezcla diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros puros deseados. Alternativamente, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como amino, o un grupo funcional ácido, tal como carboxilo, se forman sales diastereoisoméricas con un ácido o base ópticamente activo apropiado, seguido de la resolución de los diastereómeros así formados por cristalización fraccionada o medios cromatográficos bien conocidos en la técnica, y posterior recuperación de los enantiómeros puros.

Las estructuras ilustradas en la presente también pretenden incluir compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos

isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos producidos por la sustitución de un hidrógeno por deuterio o tritio, o de un carbono por un carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de esta invención.

Los términos ‘‘αvβ8’’, ‘‘avB8’’, ‘‘avb8’’, ‘‘alfa-v beta-8’’ y ‘‘alfa v beta 8’’ y lo similar como se usan en la presente se refieren todos a $\alpha_v\beta_8$.

La frase ‘‘excipiente farmacéuticamente aceptable’’ o ‘‘portador farmacéuticamente aceptable’’ como se usa en la presente significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un agente de relleno, diluyente, excipiente, solvente o material encapsulante líquido o sólido, involucrado en conducir o transportar la sustancia química en cuestión desde un órgano o porción del cuerpo a otro órgano o porción del cuerpo. Cada portador debe ser ‘‘aceptable’’ en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la fórmula, no ser perjudicial para el paciente y ser sustancialmente apirógeno. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de papa; (3) celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como la manteca de cacao; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz, y aceite de frijol de soya; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol, y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes reguladores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógenos; (17)

sal isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones reguladoras de fosfato; y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas. En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas de la presente invención son apirógenas, es decir, no inducen elevaciones significativas de temperatura cuando se administran a un paciente.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos, relativamente no tóxicas, del (de los) compuesto(s). Estas sales pueden prepararse in situ durante el aislamiento y purificación final del (de los) compuesto(s), o al hacer reaccionar por separado un(os) compuesto(s) purificado(s) en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y al aislar la sal así formada. Las sales representativas incluyen las sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato, y lo similar. (Ver, por ejemplo, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci*. 66:1-19.)

En otros casos, los compuestos útiles en los métodos de la presente invención pueden contener uno o más grupos funcionales ácidos y, por lo tanto, son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" en estos casos se refiere a las sales de adición de bases inorgánicas y orgánicas, relativamente no tóxicas, de un compuesto o compuestos. Estas sales también pueden prepararse in situ durante el aislamiento y purificación final de los compuestos, o al hacer reaccionar por separado el compuesto o compuestos purificados en su forma de ácido libre con una base adecuada, tal como el

hidróxido, el carbonato o el bicarbonato de un catión de metal farmacéuticamente aceptable, con amoníaco o con una amina primaria, secundaria o terciaria orgánica farmacéuticamente aceptable. Las sales alcalinas o alcalinotérreas representativas incluyen las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio y similares. Las aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, y lo similar (ver, por ejemplo, Berge et al., *supra*).

Una ‘‘cantidad terapéuticamente efectiva’’ (o ‘‘cantidad efectiva’’) de un compuesto con respecto al uso en el tratamiento, se refiere a una cantidad del compuesto en una preparación que, cuando se administra como parte de un régimen de dosificación deseado (a un mamífero, preferentemente un ser humano) alivia un síntoma, mejora una afección o ralentiza la aparición de afecciones de la enfermedad de acuerdo con estándares clínicamente aceptables para el trastorno o afección a tratar o el propósito cosmético, p. ej., en una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico.

El término tratamiento ‘‘profiláctico o terapéutico’’ es reconocido en la materia e incluye la administración al huésped de una o más de las composiciones objeto. Si se administra antes de la manifestación clínica de la afección no deseada (p. ej., enfermedad u otro estado no deseado del animal huésped) entonces el tratamiento es profiláctico, (es decir, protege al huésped contra el desarrollo de la afección no deseada), mientras que si se administra después de la manifestación de la afección no deseada, el tratamiento es terapéutico, (es decir, está destinado a disminuir, paliar, o estabilizar la condición no deseada existente o efectos secundarios de esta).

El término “paciente” se refiere a un mamífero que necesita un tratamiento particular. En ciertas modalidades, un paciente es un primate, canino, felino o equino. En ciertas modalidades, un paciente es un humano.

Siempre que un término (*p. ej.*, alquilo o arilo) o cualquiera de sus raíces prefijadas (*p. ej.*, alqu- o ar-) aparezca en el nombre de un sustituyente, el nombre debe interpretarse como que incluye las limitaciones proporcionadas en la presente. Por ejemplo, añadir el sufijo “-eno” a un grupo indica que el grupo es una porción divalente, p. ej., arileno es la porción divalente de arilo, heteroarileno es la porción divalente de heteroarilo y heterocicloalquileno es la porción divalente de heterocicloalquilo. Similarmente, añadir el sufijo “-oxi” a un grupo indica que el grupo se une a la estructura molecular parental a través de un átomo de oxígeno (-O-) tal como “alquiloxi”, “alcoxi” o “cicloalcoxi” como se usa en la presente.

Una cadena alifática comprende las clases de alquilo, alquenilo y alquinilo definidas a continuación. Una cadena alifática recta se limita a las entidades de cadena de carbono no ramificadas. Como se usa en la presente, el término “grupo alifático” se refiere a un grupo hidrocarburo alifático de cadena recta, cadena ramificada o cíclico e incluye grupos alifáticos saturados e insaturados, tales como un grupo alquilo, un grupo alquenilo o un grupo alquinilo.

“Alquilo” se refiere a una porción de cadena de carbono cíclico o acíclico, ramificada o no ramificada completamente saturada que tiene el número de átomos de carbono especificado, o 1 hasta 30 átomos de carbono si no se hace ninguna especificación. Por ejemplo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono se refiere a grupos tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo y octilo, y aquellos grupos que son

isómeros posicionales de estos grupos. El alquilo de 10 a 30 átomos de carbono incluye decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo, eicosilo, heneicosilo, docosilo, tricosilo y tetracosilo. En ciertas modalidades, un alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada tiene 30 o menos átomos de carbono en su cadena principal (p. ej., C_1-C_{30} para las cadenas lineales, C_3-C_{30} para las cadenas ramificadas), y con mayor preferencia 20 o menos. Los grupos alquilo puede sustituirse o no sustituirse. Como se usa en la presente, "Me" y $–CH_3$ se refieren ambos a metilo.

Como se usa en la presente, el término "alquileno" se refiere a un grupo alquilo que tiene el número especificado de carbonos, por ejemplo de 2 a 12 átomos de carbono, que contiene dos puntos de unión al resto del compuesto en su cadena de carbono más larga. Los ejemplos no limitantes de grupos alquileno incluyen metileno -(CH_2)-, etileno -(CH_2CH_2)-, n-propileno -($CH_2CH_2CH_2$)-, isopropileno -($CH_2CH(CH_3)$)-, y lo similar. Los grupos alquileno pueden ser una porción de cadena de carbono cíclica o acíclica, ramificada o no ramificada, y pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

Por "cicloalquilo" se entiende anillos carbocíclicos saturados mono- o bicíclicos o puenteos o espirocíclicos, o policíclicos saturados, cada uno de los cuales tiene de 3 a 12 átomos de carbono. Similarmente, los cicloalquilos preferidos tienen de 3-10 átomos de carbono en su estructura de anillo, y con mayor preferencia tienen 3-6 carbonos en la estructura del anillo. Los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los grupos cicloalquilo ilustrativos incluyen ciclopropilo (C_3), ciclobutilo (C_4), ciclopentilo (C_5), ciclopentenilo (C_5), ciclohexilo (C_6), cicloheptilo (C_7), y ciclooctilo (C_8).

A menos que se especifique de cualquier otra manera el número de carbonos, ‘‘alquilo inferior’’, como se usa en la presente, significa un grupo alquilo, como se definió anteriormente, pero que tiene de uno a diez carbonos, con mayor preferencia de uno a seis átomos de carbono en su estructura de cadena principal tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. Similarmente, ‘‘alquenilo inferior’’ y ‘‘alquinilo inferior’’ tienen longitudes de cadena similares. A lo largo de la solicitud, los grupos alquilo preferidos son alquilos inferiores. En ciertas modalidades, un sustituyente designado en la presente como alquilo es un alquilo inferior.

El término ‘‘arilo’’ como se usa en la presente incluye grupos aromáticos de anillo único sustituidos o no sustituidos de 3 a 12 miembros en los que cada átomo del anillo es carbono (es decir, arilo carbocíclico) o donde uno o más átomos son heteroátomos (es decir, heteroarilo). Preferentemente, los grupos arilo incluyen anillos de 5 a 12 miembros, con mayor preferencia anillos de 6 a 10 miembros El término ‘‘arilo’’ también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes en donde al menos uno de los anillos es aromático, p. ej., los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclilos. Los grupos arilo carbocíclicos incluyen benceno, naftaleno, fenantreno, fenol, anilina y lo similar. Los grupos heteroarilo incluyen estructuras de anillo aromáticas sustituidas o no sustituidas de 3 a 12 miembros, con mayor preferencia anillos de 5 a 12 miembros, con mayor preferencia anillos de 5 a 10 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen de uno a cuatro heteroátomos. Los grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, pirrol, furano, tiofeno,

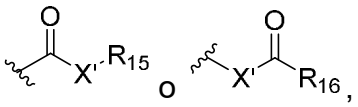
imidazol, oxazol, tiazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina, y lo similar. El arilo y el heteroarilo pueden ser monocíclicos, bicíclicos o policíclicos.

El término "halo", "haluro" o "halógeno", como se usa en la presente, significa halógeno e incluye, por ejemplo, y sin limitarse a esto, fluoro, cloro, bromo, iodo y lo similar, tanto en formas radiactivas como no radiactivas. En una modalidad preferida, el halo se selecciona del grupo que consiste en fluoro, cloro y bromo.

Los términos "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" se refieren a estructuras de anillo de 3 a 12 miembros, con mayor preferencia anillos de 5 a 12 miembros, con mayor preferencia anillos de 5 a 10 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen de uno a cuatro heteroátomos. Los heterociclos pueden ser monocíclicos, bicíclicos, espirocíclicos o policíclicos. Los grupos heterociclilo incluyen, por ejemplo, tiofeno, tiantreno, furano, pirano, isobenzofurano, cromeno, xanteno, fenoxatiina, pirrol, imidazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, pirimidina, fenantrolina, fenazina, fenarsazina, fenotiazina, furazano, fenoxazina, pirrolidina, oxolano, tiolano, oxazol, piperidina, piperazina, morfolina, lactonas, lactamas tales como azetidinonas y pirrolidinonas, sultamas, sultonas, y lo similar. El anillo heterocíclico puede estar sustituido en una o más posiciones con tales sustituyentes como se ha descrito anteriormente, como por ejemplo, halógeno, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfato, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, sulfamoilo, sulfinilo, éter, alquiltio, sulfonilo, cetona, aldehído, éster, un heterociclilo, una porción aromática o heteroaromática, $-CF_3$, -CN, y lo similar.

El término “heterocicloalquilo” como se usa en la presente, es un heterociclilo no aromático en donde al menos un átomo es un heteroátomo tal como, pero sin limitación, nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo, y los átomos restantes son carbono. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo son pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabiciclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo y quinolizinilo. El grupo heterocicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido como se indica, p. ej., para heterociclilos como se describe en la presente.

El término “carbonilo” es reconocido en la técnica e incluye tales entidades que pueden representarse mediante la fórmula:



en donde X’ es un enlace o representa un oxígeno o un azufre, y R_{15} representa un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, $-(CH_2)_m-R_{10}$ o una sal farmacéuticamente aceptable, R_{16} representa un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo o $-(CH_2)_m-R_{10}$, donde m y R_{10} son como se definieron anteriormente. Donde X’ es un oxígeno y R_{15} o R_{16} no es hidrógeno, la fórmula representa un “éster”. Donde X’ es un oxígeno, y R_{15} es como se definió anteriormente, la entidad se denomina en la presente como un grupo carboxilo, y

particularmente cuando R_{15} es un hidrógeno, la fórmula representa un ‘‘ácido carboxílico’’. Donde X’ es un oxígeno, y R_{16} es un hidrógeno, la fórmula representa un ‘‘formato’’. Por otro lado, donde X’ es un enlace, y R_{15} no es hidrógeno, la fórmula anterior representa un grupo ‘‘cetona’’. Donde X’ es un enlace, y R_{15} es un hidrógeno, la fórmula anterior representa un grupo ‘‘aldehído’’.

Como se usa en la presente, se contempla que el término ‘‘sustituido’’ incluya todos los sustituyentes de compuestos orgánicos posibles. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, por ejemplo, los descritos anteriormente en la presente, y por ejemplo sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halógeno, OH, OMe, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, CF_3, $C(H)_2CF_3$, SF_5, $CHFCH_2$amine, CH_2amina, y CN. Los sustituyentes posibles pueden ser uno o más e iguales o diferentes para los compuestos orgánicos adecuados. A los fines de esta invención, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier posible sustituyente de compuestos orgánicos descritos en la presente que satisfagan las valencias de los heteroátomos. Esta invención no pretende estar limitada de ninguna manera por los posibles sustituyentes de compuestos orgánicos. Se entenderá que ‘‘sustitución’’ o ‘‘sustituido con’’ incluye la condición implícita de que tal sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable, p. ej., que no experimente espontáneamente una transformación tal como por reordenamiento, ciclización, eliminación, etc.

Como se usa en la presente, el término "nitro" significa -NO_2; el término "halógeno" designa -F, -Cl, -Br, o -I; el término "hidroxilo" significa -OH; y el término "ciano" significa –CN;.

Como se usa en la presente, la definición de cada expresión, p. ej., alquilo, m, n, etc., cuando ocurre más de una vez en cualquier estructura, pretende ser independiente de su definición en otra parte de la misma estructura.

El término "profármaco" como se usa en la presente abarca compuestos que, en condiciones fisiológicas, se convierten en agentes terapéuticamente activos. Un método común para elaborar un profármaco es incluir porciones seleccionadas que se hidrolizan en condiciones fisiológicas para revelar la molécula deseada. En otras modalidades, el profármaco se convierte por una actividad enzimática del animal huésped. Por consiguiente, los profármacos incluyen compuestos que se transforman *in vivo* para producir un compuesto descrito o cualquier otra forma farmacéuticamente aceptable del compuesto. En modalidades, un profármaco puede estar inactivo cuando se administra a un sujeto pero puede convertirse *in vivo* en un compuesto activo, por ejemplo, por hidrólisis. Ver, por ejemplo, Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), págs. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam). Se proporciona una discusión de profármacos en Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," *A.C.S. Symposium Series*, vol. 14, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, ambos incorporados en la presente como referencia en su totalidad. Los profármacos pueden prepararse típicamente usando métodos bien conocidos, tales como los descritos en *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery,* 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5th ed., 1995), y *Design of*

Prodrugs (H. Bundgaard ed., Elselvier, New York, 1985). El término "profármaco" también pretende incluir cualquier portador unido covalentemente, que libera el compuesto activo in vivo cuando tal profármaco se administra a un sujeto.

Los profármacos de los compuestos descritos en la presente pueden prepararse modificando grupos funcionales presentes en el compuesto activo de tal manera que las modificaciones se escindan, ya sea en una manipulación de rutina o in vivo, para proporcionar un compuesto descrito en la presente (es decir, el compuesto activo parental). Los profármacos incluyen compuestos en donde un grupo hidroxi, amino o mercapto se une a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto activo se administra a un sujeto, se escinde para formar un grupo hidroxi libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de acetato, formato y benzoato de un alcohol o derivados de acetamida, formamida y benzamida de un grupo funcional amina en el compuesto activo y lo similar. Otros ejemplos de profármacos incluyen compuestos que comprenden las porciones —NO, —NO_2, —ONO, o —ONO_2.

Para los fines de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87, portada interior.

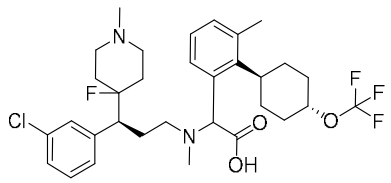
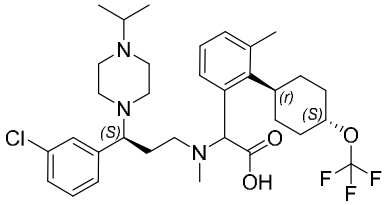
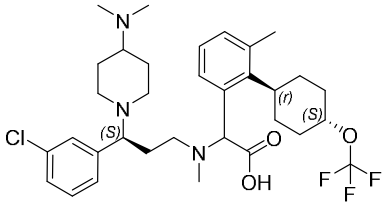
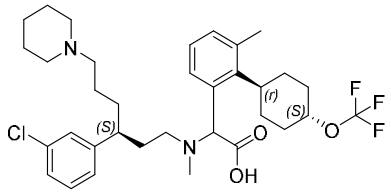
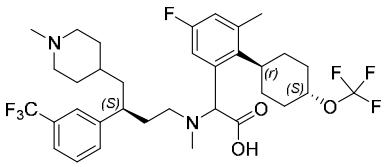
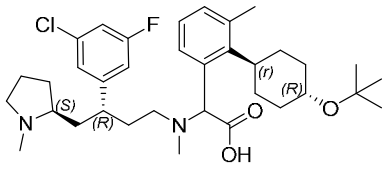
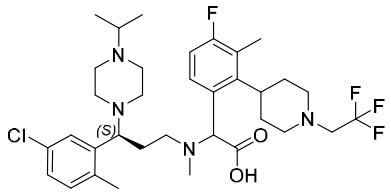
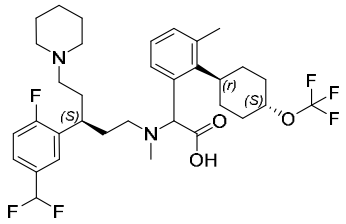
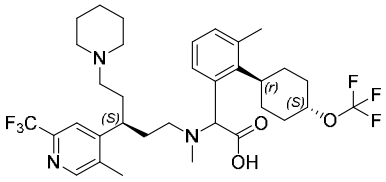
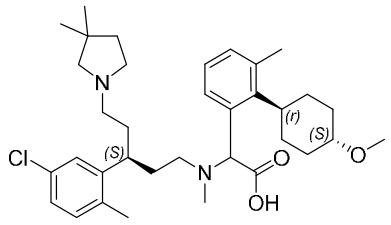
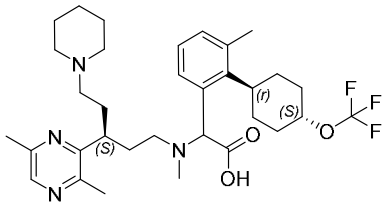
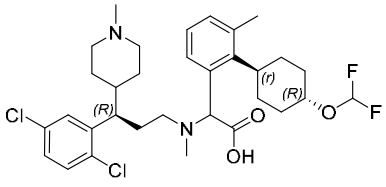
Compuestos ilustrativos de la invención

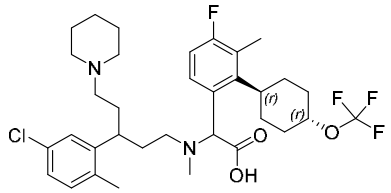
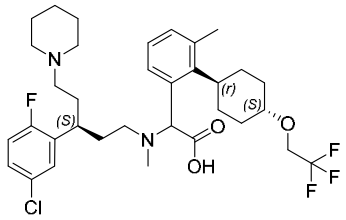
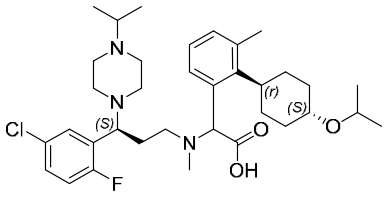
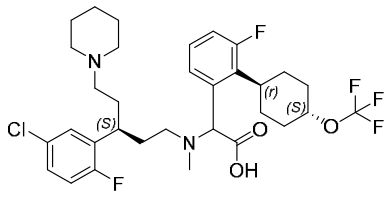
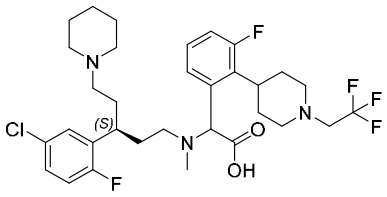
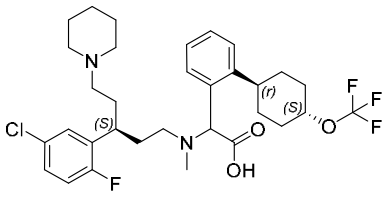
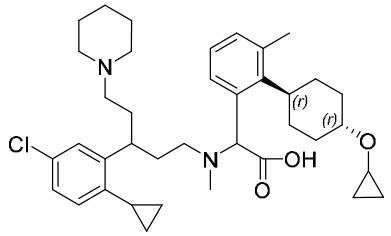
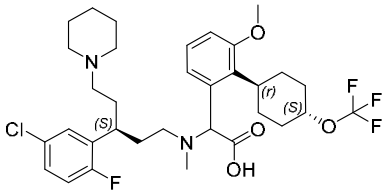
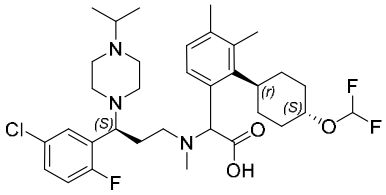
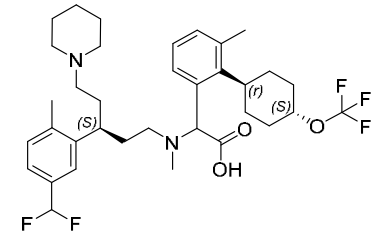
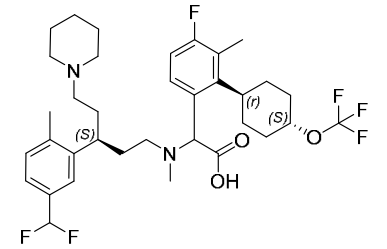
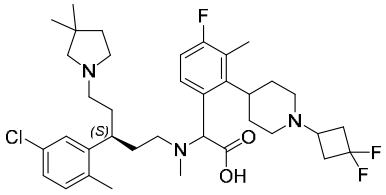
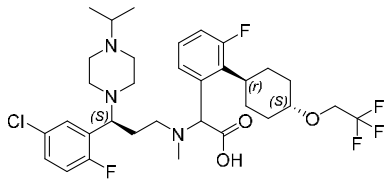
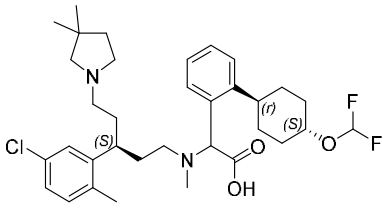
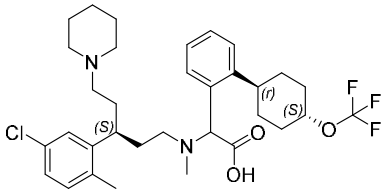
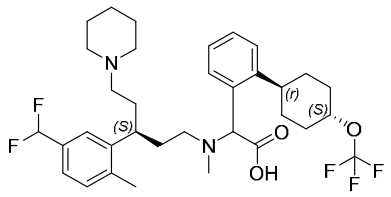
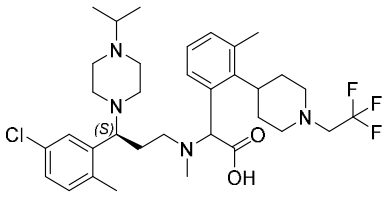
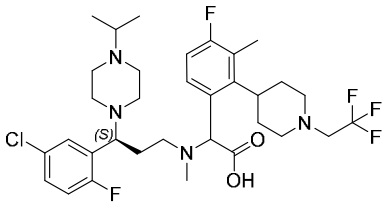
Esta descripción se relaciona con nuevos compuestos químicos y métodos útiles para inhibir la integrina $\alpha_v\beta_8$.

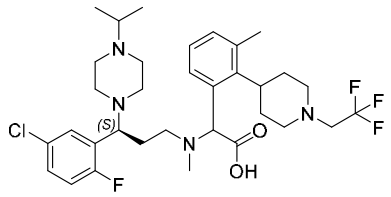
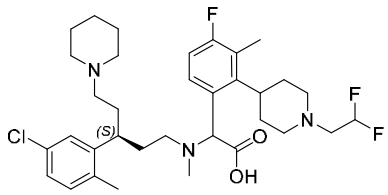
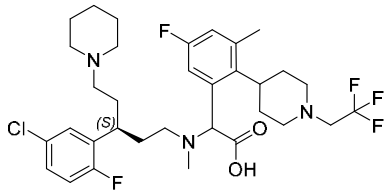
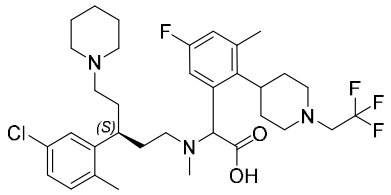
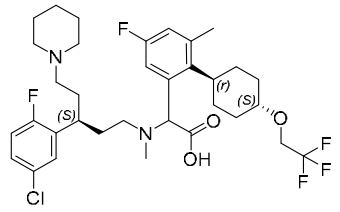
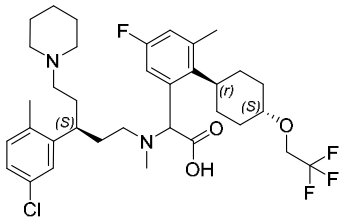
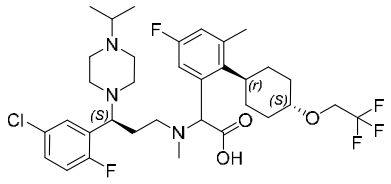
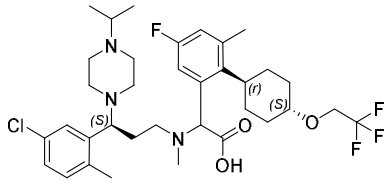
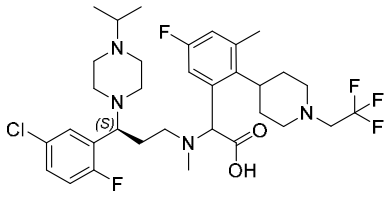
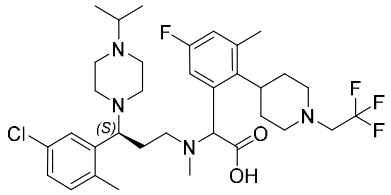
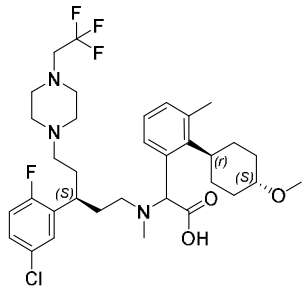
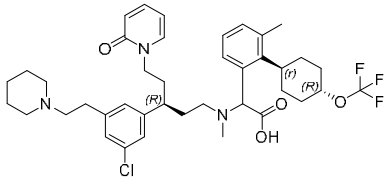
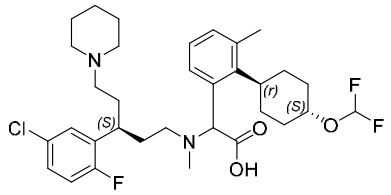
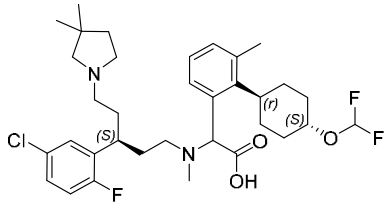
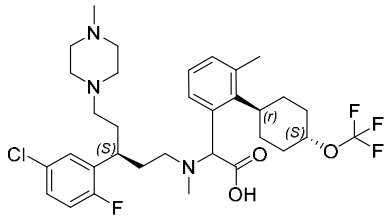
En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Figura 1, Tabla 2, Tabla 3 o Tabla 4, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

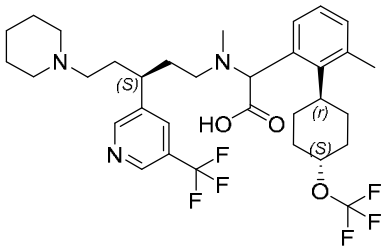
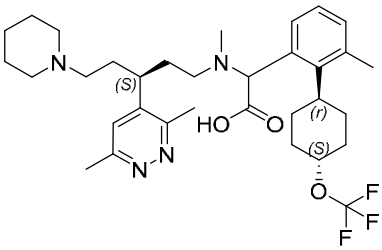
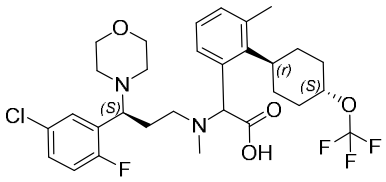
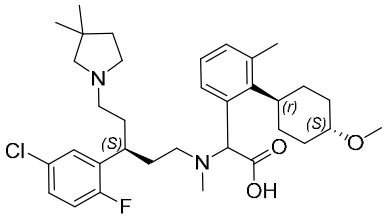
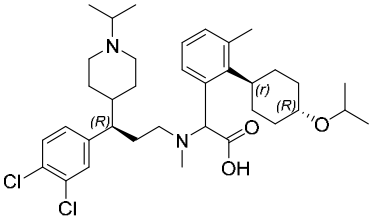
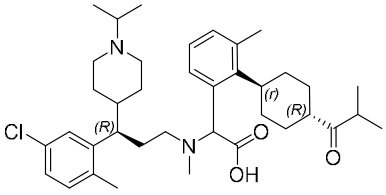
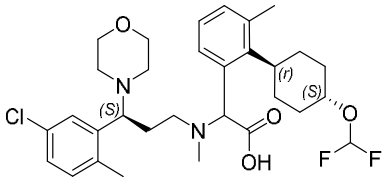
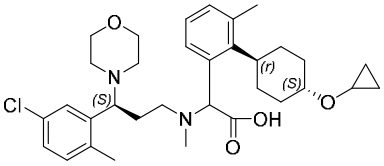
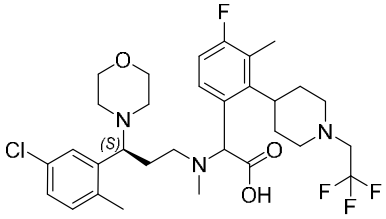
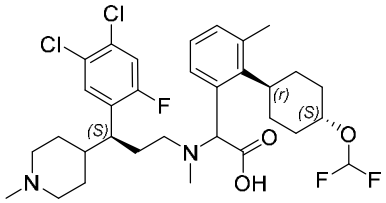
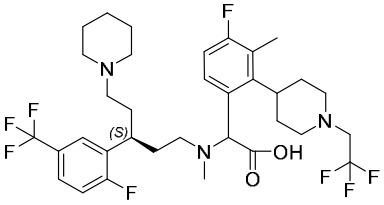
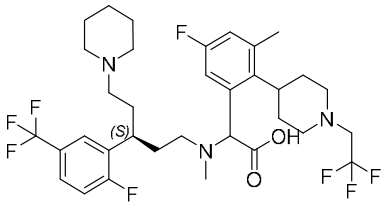
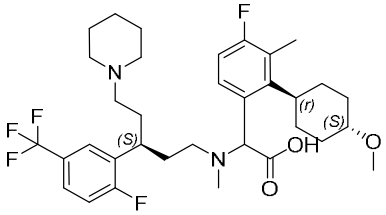
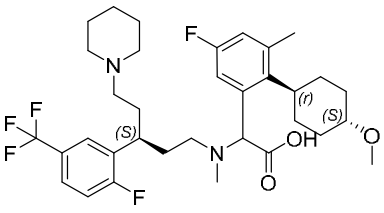
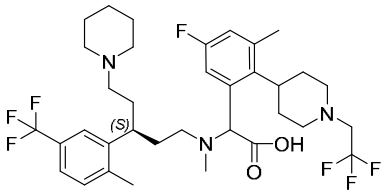
En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Tabla 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Tabla 2. Tabla de compuestos adicionales

 **300**	 **301**	 **302**
 **303**	 **304**	 **305**
 **307**	 **308**	 **309**
 **310**	 **311**	 **312**

 **313**	 **350**	 **351**
 **352**	 **353**	 **354**
 **355**	 **356**	 **357**
 **358**	 **359**	 **360**
 **361**	 **362**	 **363**
 **364**	 **365**	 **366**

 **367**	 **368**	 **369**
 **370**	 **371**	 **372**
 **373**	 **374**	 **375**
 **376**	 **377**	 **378**
 **379**	 **380**	 **381**

 **382**	 **383**	 **384**
 **385**	 **386**	 **387**
 **388**	 **389**	 **390**
 **391**	 **392**	 **393**
 **394**	 **395**	 **396**

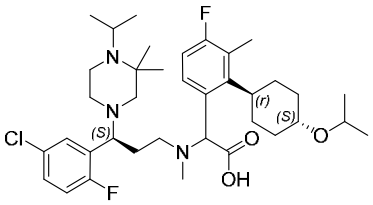
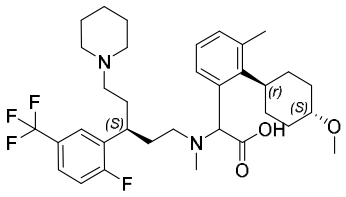
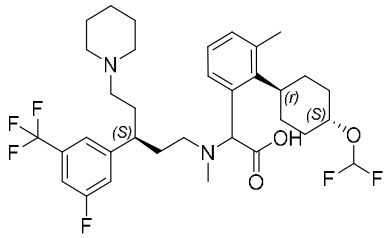
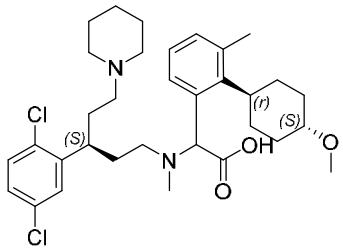
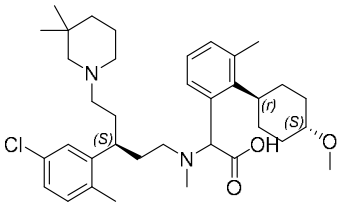
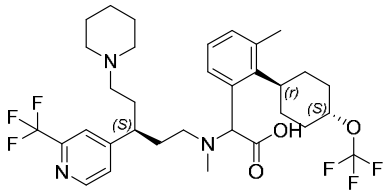
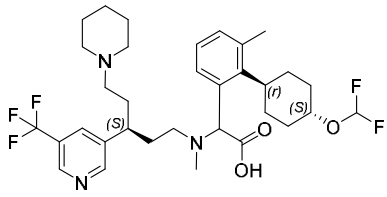
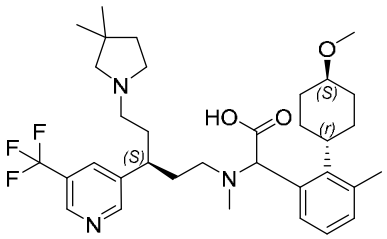
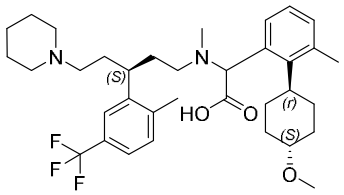
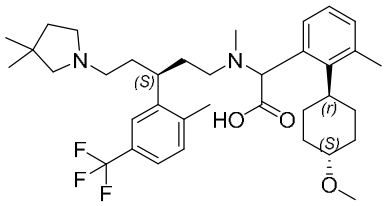
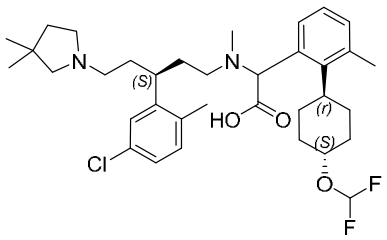
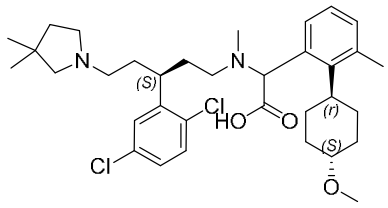
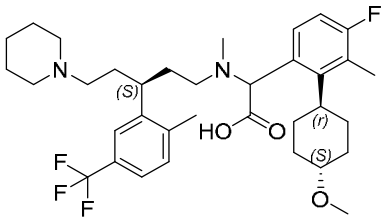
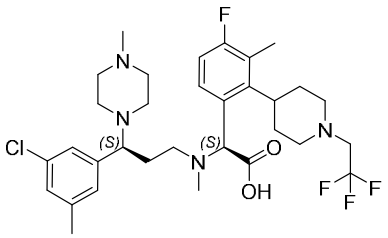
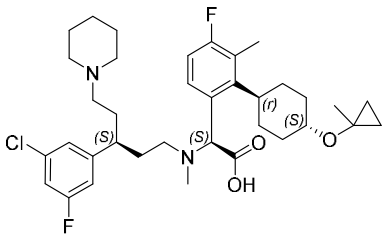
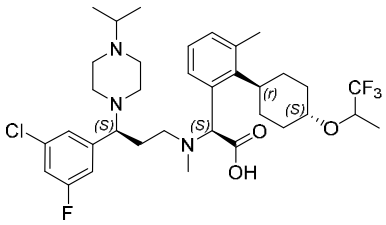
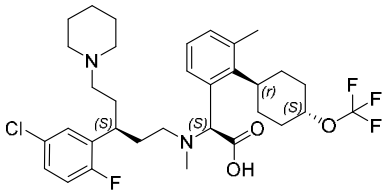
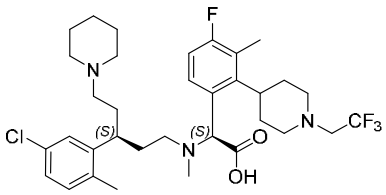
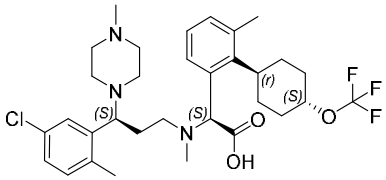
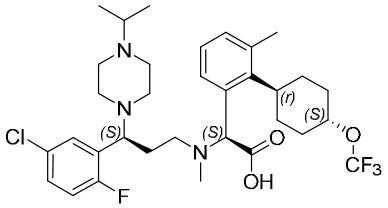
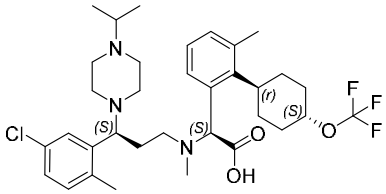
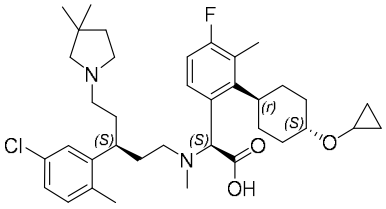
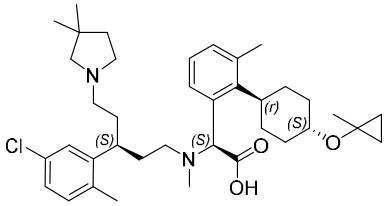
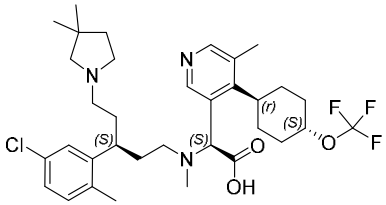
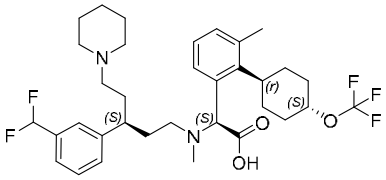
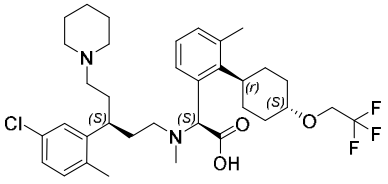
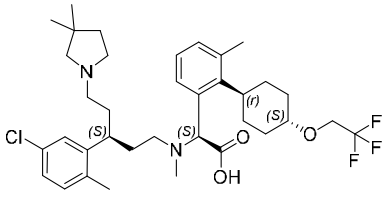
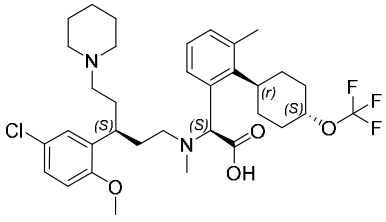
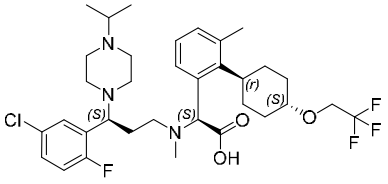
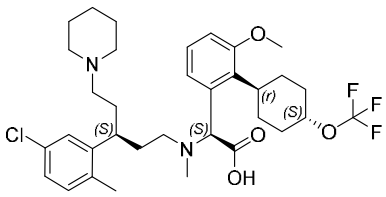
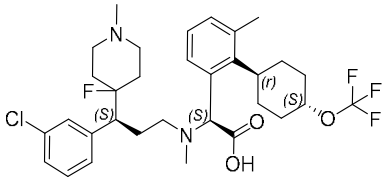
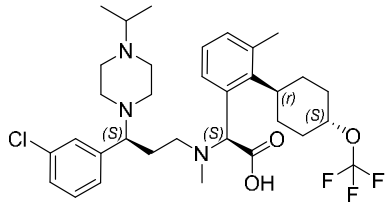
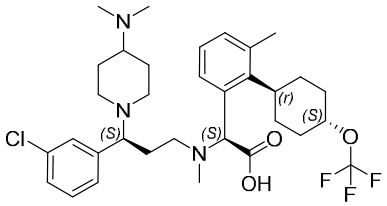
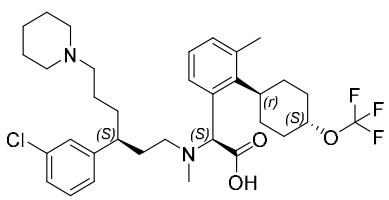
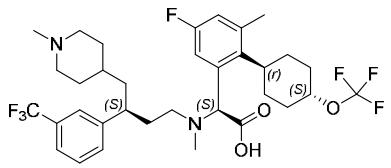
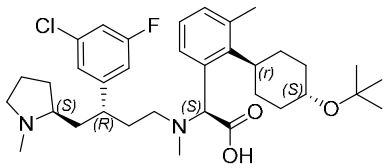
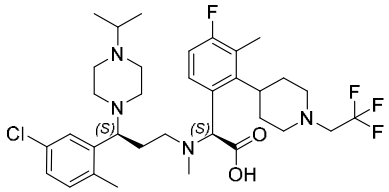
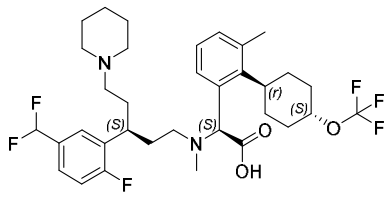
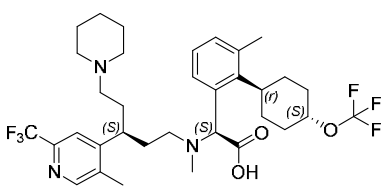
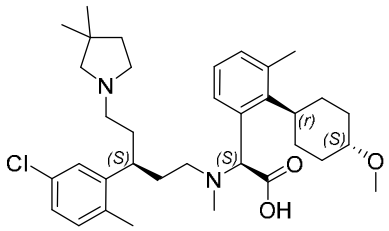
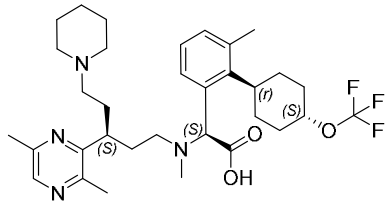
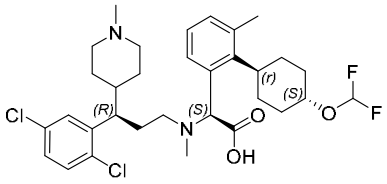
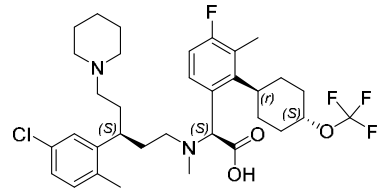
 **399**	 **400**	 **401**
 **402**	 **403**	 **404**
 **405**	 **406**	 **407**
 **408**	 **409**	 **410**
 **411**		

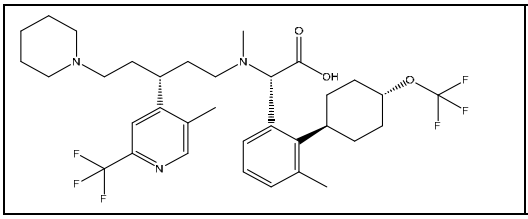
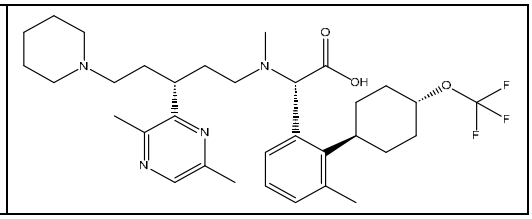
Tabla 3. Tabla de compuestos adicionales

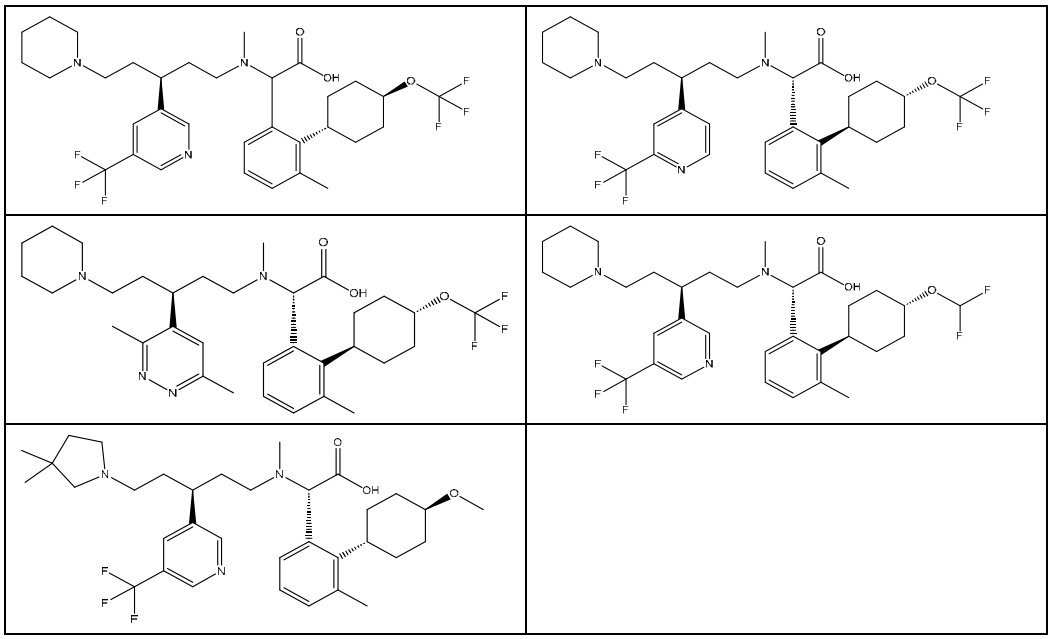
 **24-P2**	 **62-P2**	 **80-P2**
 **85-P2**	 **89-P2**	 **99-P2**
 **114-P2**	 **115-P1**	 **119-P2**
 **132-P2**	 **146-P1**	 **152-P2**
 **162-P2**	 **164-P2**	 **171-P2**
 **183-P2**	 **198-P2**	 **300-P3**

 **301-P2**	 **302-P2**	 **303-1P2**
 **304-P2**	 **305-2P1**	 **307-2P2**
 **308-1P2**	 **309-2P1**	 **310-1P2**
 **311-2P2**	 **312-2P2**	 **313-1P2**

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Tabla 4, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Tabla 4. Compuestos ilustrativos



En la presente se describen fórmulas y compuestos ilustrativos. También se proporcionan en la presente modalidades ilustrativas de características estructurales que pueden estar presentes en cualquier fórmula descrita en la presente. Cualquier modalidad ilustrativa de una característica estructural puede ocurrir en combinación con cualquier otra característica estructural ilustrativa descrita en la presente. Además, y a menos que se indique de cualquier otra manera en la presente, cualquier descripción de una fórmula o compuesto también incluye cualquier forma farmacéuticamente aceptable del compuesto, que incluye, pero no se limita a, sales, hidratos, solvatos, isómeros, polimorfos, profármacos, y derivados etiquetados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de las fórmulas y compuestos descritos.

Uso terapéutico de un compuesto de la Fórmula (I)

Los métodos descritos en la presente pueden aplicarse a poblaciones celulares in vivo o ex vivo. “In vivo” significa dentro de un individuo vivo, como dentro de un animal o humano. En este contexto, los métodos descritos en la presente

pueden usarse terapéuticamente en un individuo. “Ex vivo” significa fuera de un individuo vivo. Los ejemplos de poblaciones celulares ex vivo incluyen cultivos celulares in vitro y muestras biológicas que incluyen muestras de fluidos o tejidos obtenidas de individuos.

La información obtenida de tal uso puede usarse con fines experimentales o en la clínica para establecer protocolos para el tratamiento in vivo. Los compuestos seleccionados pueden caracterizarse adicionalmente para examinar la dosis de seguridad o tolerancia en sujetos humanos o no humanos. Tales propiedades pueden examinarse usando métodos comúnmente conocidos por los expertos en la técnica.

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautomero o análogo deuterado de esto, pueden usarse para tratar sujetos que tienen o se sospecha que tienen estados de enfermedad, trastornos y afecciones (también denominados colectivamente “indicaciones”) sensibles o que se cree que responden a la inhibición de la actividad de la integrina α4β7. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente pueden usarse para inhibir la actividad de la integrina α4β7. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente pueden usarse para inhibir reacciones inmunitarias excesivas o destructivas o el crecimiento o una proliferación de una célula, tal como una célula cancerosa, o inhibir la inmunosupresión.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto descrito en la presente útil como inhibidor de integrina α4β7. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad o

afección inflamatoria que comprende administrar un compuesto descrito en la presente a un paciente.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades, se proporciona un compuesto descrito en la presente útil para el tratamiento de una enfermedad o afección inflamatoria en un paciente que está mediada, al menos en parte, por integrina α4β7.

La coadministración también puede incluir administrar fármacos componentes, p. ej., uno o más compuestos descritos en la presente y uno o más (p. ej., un segundo, tercer, cuarto o quinto) agente(s) terapéutico(s) adicionales. Tal combinación de uno o más compuestos descritos en la presente y uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse simultáneamente o en secuencia (uno después del otro) dentro de un periodo de tiempo razonable después de cada administración (p. ej., aproximadamente 1 minuto a 24 horas) dependiendo de las propiedades farmacocinéticas y/o farmacodinámicas de cada agente o la combinación. La coadministración también puede implicar el tratamiento con una combinación fija en donde los agentes del régimen de tratamiento se pueden combinar en una dosis fija o en un medio de dosis combinada, p. ej., sólido, líquido o aerosol.

En algunas modalidades, un método para tratar enfermedades o afecciones mediadas, al menos en parte, por la integrina α4β7 y/o enfermedades o síntomas que se presentan conjuntamente, se exacerban y/o se desencadenan por las enfermedades o afecciones mediadas, al menos en parte, por la integrina α4β7, p.

ej., un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmunitaria y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda, comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente opcionalmente en combinación con un agente adicional (p. ej., un segundo, tercer, cuarto o quinto agente activo) que puede ser útil para tratar enfermedades o afecciones mediadas, al menos en parte, por α4β7, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmunitaria y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda incidental o que se presenta conjuntamente con enfermedades o afecciones mediadas, al menos en parte, por la integrina α4β7.

El tratamiento con el segundo, tercer, cuarto o quinto agente activo puede ser previo, concomitante o posterior al tratamiento con un compuesto descrito en la presente. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente se combina con otro agente activo en una forma de dosificación única.

En modalidades, un sujeto es un sujeto adulto.

Cantidad de dosis y frecuencia

En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (I) o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de este descritos en la presente, se administran a un paciente humano que lo necesita en una cantidad efectiva, tal como, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 400 mg. En otras modalidades, los compuestos de la Fórmula (I) descritos en la presente se administran a un paciente humano que lo necesita, en una cantidad efectiva, por ejemplo, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, o aproximadamente 400 mg.

En modalidades, los métodos descritos en la presente comprenden la administración de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en una cantidad que es de aproximadamente 25 mg (p. ej., administración de un compuesto de la Fórmula (I), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV), (IV-A), (V), o (V-A)), o la Fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en una cantidad que es de aproximadamente 25 mg).

En modalidades, un sujeto recibe una dosis de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., un compuesto de la Fórmula (I), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV), (IV-A), (V), o (V-A)), o Fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable de este) una vez al día.

En modalidades, un sujeto recibe una dosis de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., un compuesto de la Fórmula (I), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV), (IV-A), (V), o (V-A)), o Fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable de este) dos veces al día.

En modalidades, los métodos descritos en la presente comprenden la administración de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en una cantidad que es de aproximadamente 50 mg (p. ej., administración de un compuesto de la Fórmula (I), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV), (IV-A), (V), o (V-A)) o Fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en una cantidad que es de aproximadamente 50 mg).

En modalidades, los métodos descritos en la presente comprenden la administración de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en una cantidad que es de aproximadamente 100 mg (p. ej.,

administración de un compuesto de la Fórmula (I), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV), (IV-A), (V), o (V-A)), o la Fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en una cantidad que es de aproximadamente 100 mg).

En modalidades, los métodos descritos en la presente comprenden la administración de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en una cantidad que es de aproximadamente 150 mg (p. ej., administración de un compuesto de la Fórmula (I), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV), (IV-A), (V), o (V-A)), o la Fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en una cantidad que es de aproximadamente 150 mg).

En modalidades, los métodos descritos en la presente comprenden la administración de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en una cantidad que es de aproximadamente 200 mg (p. ej., administración de un compuesto de la Fórmula (I), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV), (IV-A), (V), o (V-A)) o Fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en una cantidad que es de aproximadamente 200 mg).

En modalidades, los métodos descritos en la presente comprenden la administración de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en una cantidad que es de aproximadamente 400 mg (p. ej., administración de un compuesto de la Fórmula (I), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV), (IV-A), (V), o (V-A)), o la Fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en una cantidad que es de aproximadamente 400 mg).

En modalidades, un método comprende la administración a un sujeto que lo necesita aproximadamente 100 mg de un compuesto de Fórmula (I-A), o una sal

farmacéuticamente aceptable de este. En modalidades, un método comprende la administración una vez al día a un sujeto que lo necesita de aproximadamente 100 mg de un compuesto de la Fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En modalidades, un método comprende la administración dos veces al día a un sujeto que lo necesita de aproximadamente 100 mg de un compuesto de la Fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En modalidades, un método comprende la administración a un sujeto que lo necesita de aproximadamente 200 mg de un compuesto de la Fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En modalidades, un método comprende la administración una vez al día a un sujeto que lo necesita de aproximadamente 200 mg de un compuesto de la Fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En modalidades, un método comprende la administración dos veces al día a un sujeto que lo necesita de aproximadamente 200 mg de un compuesto de la Fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En modalidades, un método comprende la administración a un sujeto que lo necesita de aproximadamente 100 mg de un compuesto de la Fórmula (II-A), (III-A), (IV-A), o (V-A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En modalidades, un método comprende la administración una vez al día a un sujeto que lo necesita de aproximadamente 100 mg de un compuesto de la Fórmula (II-A), (III-A), (IV-A), o (V-A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En modalidades, un método comprende la administración dos veces al día a un sujeto que lo necesita de aproximadamente 100 mg de un compuesto de la Fórmula (II-A), (III-A), (IV-A) o (V-A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En modalidades, un método comprende la administración a un sujeto que lo necesita de aproximadamente 200 mg de un compuesto de la Fórmula (II-A), (III-A), (IV-A), o (V-A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En modalidades, un método comprende la administración una vez al día a un sujeto que lo necesita de aproximadamente 200 mg de un compuesto de la Fórmula (II-A), (III-A), (IV-A), o (V-A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En modalidades, un método comprende la administración dos veces al día a un sujeto que lo necesita de aproximadamente 200 mg de un compuesto de la Fórmula (II-A), (III-A), (IV-A), o (V-A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En modalidades, un método comprende la administración a un sujeto que lo necesita de aproximadamente 100 mg de un compuesto de la Fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En modalidades, un método comprende la administración una vez al día a un sujeto que lo necesita de aproximadamente 100 mg de un compuesto de la Fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En modalidades, un método comprende la administración dos veces al día a un sujeto que lo necesita de aproximadamente 100 mg de un compuesto de la Fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En modalidades, un método comprende la administración a un sujeto que lo necesita de aproximadamente 200 mg de un compuesto de la Fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En modalidades, un método comprende la administración una vez al día a un sujeto que lo necesita de aproximadamente 200 mg de un compuesto de la Fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En modalidades, un método comprende la administración dos veces al día a un sujeto

que lo necesita de aproximadamente 200 mg de un compuesto de la Fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, la administración de un compuesto de la Fórmula (I) a un paciente que lo necesita da como resultado una ocupación del receptor (RO, por sus siglas en inglés), indicada como el porcentaje de α4β7 unido por el compuesto a las 12 horas después de administrar la dosis, de al menos aproximadamente 70 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 95 % o aproximadamente 99 %. En algunas modalidades, la administración de un compuesto de la Fórmula (I) a un paciente que lo necesita da como resultado una ocupación del receptor (RO), indicada como el porcentaje de α4β7 unido por el compuesto a las 24 horas después de administrar la dosis, de al menos aproximadamente 70 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 95 % o aproximadamente 99 %.

Enfermedad mediada por integrina

Las enfermedades que responden a la inhibición de α4β7 incluyen enfermedades autoinmunitarias y enfermedades inflamatorias gastrointestinales y gastroesofágicas crónicas. La enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la enfermedad inflamatoria gastroesofágica, los trastornos gastrointestinales eosinofílicos (EGID, por sus siglas en inglés), la gastroenteritis esosinofílica, la gastritis esosinofílica, la duodenitis eosinofílica y la esofagitis eosinofílica (EoE, por sus siglas en inglés) son ejemplos de enfermedades que pueden tratarse con un compuesto de la Fórmula (I).

Los métodos de tratamiento de pacientes con enfermedades y afecciones que responden a la inhibición de α4β7 con un compuesto de la Fórmula (I) minimizan el riesgo

fuera del objetivo, debido a que se ha demostrado que los compuestos de la Fórmula (I) son selectivos para la inhibición de α4β7 sobre otras integrinas, tal como α4β1, que está implicada en el desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML, por sus siglas en inglés). Los compuestos de la Fórmula (I) también pueden administrarse por vía oral. En estudios preclínicos, el compuesto de la Fórmula (VI) α4β7 exhibió alta potencia y selectividad para la integrina α4β7, buena absorción oral, y propiedades farmacocinéticas adecuadas para regímenes de dosis que incluyen dosis dos veces diarias.

Como se muestra adicionalmente en la presente, los métodos de la invención pueden lograr un beneficio terapéutico significativo para sujetos que tienen enfermedad inflamatoria intestinal (p. ej., colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn).

Los compuestos de la Fórmula (I) son útiles para el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas, al menos en parte, por integrina α4β7.

En modalidades adicionales, se proporcionan los métodos para aliviar un síntoma de una enfermedad o trastorno mediado, al menos en parte, por integrina α4β7. En algunas modalidades, los métodos incluyen identificar un mamífero que tiene un síntoma de una enfermedad o trastorno mediado, al menos en parte, por integrina α4β7, y proporcionar al mamífero una cantidad de un compuesto como se describe en la presente efectivo para mejorar (es decir, disminuir la gravedad de) el síntoma.

Tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales

En algunas modalidades, la enfermedad o afección mediada, al menos en parte, por la integrina α4β7 es la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD).

El término “enfermedad inflamatoria intestinal” o “IBD” como se usa en la presente es un término colectivo que describe trastornos inflamatorios del tracto gastrointestinal, cuyas formas más comunes son la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Otras formas de IBD que pueden tratarse con los compuestos, composiciones y métodos actualmente descritos incluyen colitis por desviación, colitis isquémica, colitis infecciosa, colitis química, colitis microscópica (que incluye colitis colágena y colitis linfocítica), colitis atípica, colitis pseudomembranosa, colitis fulminante, enterocolitis autista, colitis indeterminada, enfermedad de Behcet, CD gastroduodenal, jejoiluneitis, ileitis, ileocolitis, colitis de Crohn (granulomatosa), síndrome del intestino irritable, mucositis, enteritis inducida por radiación, síndrome del intestino corto, celiaquía, úlceras estomacales, diverticulitis, pouchitis, proctitis, y diarrea crónica.

El tratamiento o la prevención de la IBD también incluye mejorar o reducir uno o más síntomas de la IBD. Como se usa en la presente, el término “síntomas de la IBD” se refiere a síntomas detectados como dolor abdominal, diarrea, sangrado rectal, pérdida de peso, fiebre, pérdida de apetito, y otras complicaciones más graves, como deshidratación, anemia y desnutrición. Varios de tales síntomas están sujetos a análisis cuantitativo (p. ej., pérdida de peso, fiebre, anemia, etc.). Algunos síntomas se determinan fácilmente a partir de una prueba de sangre (p. ej., anemia) o una prueba que detecta la presencia de sangre (p. ej., sangrado rectal). El término “en donde se reducen dichos síntomas” se refiere a una reducción cualitativa o cuantitativa de los síntomas detectables, que incluyen, pero sin limitarse a, un impacto detectable en la tasa de recuperación de la enfermedad (p. ej., tasa de aumento de peso). El

diagnóstico se determina típicamente por medio de una observación endoscópica de la mucosa, y examen patológico de muestras de biopsia endoscópica.

El curso de la IBD varía, y frecuentemente se asocia con períodos intermitentes de remisión de la enfermedad y exacerbación de la enfermedad. Se han descrito diversos métodos para caracterizar la actividad de la enfermedad y la gravedad de la IBD así como la respuesta al tratamiento en sujetos que tienen IBD. El tratamiento de acuerdo con los presentes métodos es generalmente aplicable a un sujeto que tiene IBD de cualquier nivel o grado de actividad de la enfermedad.

Los criterios útiles para la evaluación de la actividad de la enfermedad en sujetos con colitis ulcerosa se pueden encontrar en, *p. ej.*, Truelove et al., Br Med J 2:1041-1048 (1955).) Usando estos criterios, la actividad de la enfermedad se puede caracterizar en un sujeto que tiene IBD como actividad de la enfermedad leve o actividad de la enfermedad grave. Los sujetos que no cumplen con todos los criterios para la actividad de la enfermedad grave, y que exceden los criterios para la actividad de la enfermedad leve se clasifican como con actividad de la enfermedad moderada.

Los métodos de tratamiento actualmente descritos también se pueden aplicar en cualquier punto del curso de la enfermedad. En algunas modalidades, los métodos se aplican a un sujeto que tiene IBD durante un periodo de tiempo de remisión (es decir, enfermedad inactiva). En tales modalidades, los presentes métodos proporcionan beneficio extendiendo el período de tiempo de remisión (p. ej., extendiendo el período de enfermedad inactiva) o previniendo, reduciendo o retrasando el inicio de la enfermedad activa. En otras modalidades, los métodos pueden aplicarse a un sujeto que tiene IBD durante un periodo de enfermedad activa.

Tales métodos proporcionan beneficio al reducir la duración del período de enfermedad activa, reducir o mejorar uno o más síntomas de la IBD, o tratar la IBD.

Se han descrito medidas para determinar la eficacia del tratamiento de la IBD en la práctica clínica e incluyen, por ejemplo, las siguientes: control de síntomas; cierre de fístula; extensión de la terapia con corticosteroides requerida; y, la mejora de la calidad de vida. La calidad de vida relacionada con la salud (HRQL, por sus siglas en inglés) puede evaluarse usando el Cuestionario de enfermedad inflamatoria intestinal (IBDQ, por sus siglas en inglés), el cual es ampliamente usado en la práctica clínica para evaluar la calidad de vida en un sujeto con IBD. (*V*er Guyatt et al., Gastroenterology 96:804-810 (1989).) En algunas modalidades, la enfermedad o afección es una lesión, enfermedad o afección hepática inmunomediada.

En modalidades, un sujeto no ha recibido previamente terapia avanzada (AT) para el tratamiento de una afección descrita en la presente (p. ej., una enfermedad inflamatoria intestinal tal como colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn) antes de cualquier método que comprenda la administración de un compuesto de la Fórmula (I) (p. ej., un compuesto de la Fórmula (I), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV), (IV-A), (V), (V-A) o (VI)) o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de este.

En modalidades, un sujeto ha recibido previamente terapia avanzada (AT) para el tratamiento de una afección descrita en la presente (p. ej., una enfermedad inflamatoria intestinal tal como colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn) antes de cualquier método que comprenda la administración de un compuesto de la Fórmula (I) (p. ej., un compuesto de la Fórmula (I), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV), (IV-A), (V), (V-A) o (VI)) o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de este. En modalidades, un sujeto era intolerante a una

terapia avanzada previamente recibida. En modalidades, un sujeto no respondía a una terapia avanzada previamente recibida. En modalidades, un sujeto respondía de manera inadecuada a una terapia avanzada previamente recibida.

Las terapias avanzadas (AT) ilustrativas incluyen terapia que comprende la administración de terapia inmunomoduladora (p. ej., azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato), un bloqueador de TNF, uno o más corticosteroides, natalizumab y/o vedolizumab.

En modalidades, un sujeto no ha recibido previamente terapia avanzada (AT) para el tratamiento de una afección descrita en la presente (p. ej., una enfermedad inflamatoria intestinal tal como colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn) antes de cualquier método que comprenda la administración de un compuesto de la Fórmula (I) (p. ej., un compuesto de la Fórmula (I), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV), (IV-A), (V), (V-A) o (VI)) o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de este. Tales sujetos también pueden denominarse sujetos sin tratamiento.

En modalidades, un método que comprende la administración de un compuesto de la Fórmula (I) (p. ej., un compuesto de la Fórmula (I), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV), (IV-A), (V), (V-A) o (VI)) o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de este es un método de terapia de mantenimiento para tratar una enfermedad inflamatoria intestinal (p. ej., una enfermedad inflamatoria intestinal tal como colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn). En modalidades, un método de terapia de mantenimiento que comprende administrar un compuesto de la Fórmula (I) (p. ej., un compuesto de la Fórmula (I), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV), (IV-A), (V), (V-A) o (VI) o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de este sigue un método inicial de terapia de inducción

que comprende administrar un compuesto de la Fórmula (I) (p. ej., un compuesto de la Fórmula (I), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV), (IV-A), (V), (V-A) o (VI)) o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de este. En modalidades, un método de terapia de mantenimiento sigue inmediatamente un método de terapia de inducción.

En modalidades, la terapia de mantenimiento que comprende la administración de un compuesto de la Fórmula (I) (p. ej., un compuesto de la Fórmula (I), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV), (IV-A), (V), (V-A) o (VI)) o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de este sigue a la terapia de inducción que comprende la administración de un compuesto de la Fórmula (I) (p. ej., un compuesto de la Fórmula (I), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV), (IV-A), (V), (V-A) o (VI)) o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de este. En modalidades, los períodos de tratamiento descritos en la presente pueden ser la suma de la terapia de inducción y mantenimiento que comprende la administración de un compuesto de la Fórmula (I) (p. ej., un compuesto de la Fórmula (I), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV), (IV-A), (V), (V-A) o (VI)) o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de este.

Colitis ulcerosa

En modalidades, un compuesto de Fórmula (I) (p. ej., un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas (Ia), (Ib) y (Ic), tal como un compuesto de Fórmula (VI)), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede usarse en métodos para tratar la colitis ulcerosa en un sujeto que lo necesita.

En un aspecto, la invención presenta un método para tratar la colitis ulcerosa en un sujeto que lo necesita. En modalidades, un método comprende administrar un

compuesto de la Fórmula (I) (p. ej., un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas (Ia), (Ib), y (Ic) tal como un compuesto de la Fórmula (VI)), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, al sujeto. En modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra en una cantidad de aproximadamente 50-400 mg. En modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra una vez al día. En modalidades, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra dos veces al día.

En modalidades, se administra un compuesto de la Fórmula (I-A) o una sal farmacéuticamente aceptable de este a un sujeto que lo necesita. En modalidades, un compuesto de la Fórmula (I-A) o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra en una cantidad de aproximadamente 50-400 mg. En modalidades, un compuesto de la Fórmula (I-A) o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra una vez al día (p. ej., aproximadamente 100 mg o aproximadamente 200 mg una vez al día). En modalidades, un compuesto de la Fórmula (I-A) o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra dos veces al día (p. ej., aproximadamente 100 mg o aproximadamente 200 mg dos veces al día). En modalidades, aproximadamente 100 mg de un compuesto de la Fórmula (I-A) se administran dos veces al día. En modalidades, se administran aproximadamente 200 mg de un compuesto de la Fórmula (I-A) dos veces al día.

En modalidades, un compuesto de la Fórmula (II-A), (III-A), (IV-A) o (V-A) o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra a un sujeto que lo necesita. En modalidades, un compuesto de la Fórmula (II-A), (III-A), (IV-A), o (V-A) o

una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra en una cantidad de aproximadamente 50-400 mg. En modalidades, un compuesto de la Fórmula (II-A), (III-A), (IV-A) o (V-A) o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra una vez al día (p. ej., aproximadamente 100 mg o aproximadamente 200 mg una vez al día). En modalidades, un compuesto de la Fórmula (II-A), (III-A), (IV-A) o (V-A) o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra dos veces al día (p. ej., aproximadamente 100 mg o aproximadamente 200 mg dos veces al día). En modalidades, aproximadamente 100 mg de un compuesto de la Fórmula (II-A), (III-A), (IV-A) o (V-A) se administran dos veces al día. En modalidades, aproximadamente 200 mg de un compuesto de la Fórmula (II-A), (III-A), (IV-A), o (V-A) se administran dos veces al día.

En modalidades, un compuesto de la Fórmula (VI) o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra a un sujeto que lo necesita. En modalidades, un compuesto de la Fórmula (VI) o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra en una cantidad de aproximadamente 50-400 mg. En modalidades, un compuesto de la Fórmula (VI) o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra una vez al día (p. ej., aproximadamente 100 mg o aproximadamente 200 mg una vez al día). En modalidades, un compuesto de la Fórmula (VI) o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra dos veces al día (p. ej., aproximadamente 100 mg o aproximadamente 200 mg dos veces al día). En modalidades, aproximadamente 100 mg de un compuesto de la Fórmula (VI) se administran dos veces al día. En modalidades, aproximadamente 200 mg de un compuesto de la Fórmula (VI) se administran dos veces al día.

En modalidades, la colitis ulcerosa es colitis ulcerosa moderada a grave. En modalidades, la colitis ulcerosa es colitis ulcerosa moderada. En modalidades, la colitis ulcerosa es colitis ulcerosa grave.

En modalidades, la colitis ulcerosa es colitis ulcerosa moderada a gravemente activa. En modalidades, la colitis ulcerosa es la colitis ulcerosa moderadamente activa. En modalidades, la colitis ulcerosa es colitis ulcerosa severamente activa.

En modalidades, un sujeto tiene una puntuación endoscópica de Mayo (MES, por sus siglas en inglés) de 2. En modalidades, un sujeto tiene una puntuación endoscópica de Mayo (MES) de 3. En modalidades, una MES de 2 o 3 se determina antes de comenzar cualquier terapia que comprenda la administración de un compuesto de la Fórmula (I) (p. ej., un compuesto de la Fórmula (I), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV), (IV-A), (V), (V-A) o (VI)) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. El MES de un sujeto al momento de comenzar el tratamiento de acuerdo con los métodos descritos en la presente también puede denominarse MES de valor inicial.

La colitis ulcerosa puede describirse de acuerdo con la puntuación de Mayo Clinic (MCS, por sus siglas en inglés) para la colitis ulcerosa como se describe en la **Tabla A.**

Tabla A. Puntuación de Mayo Clinic para colitis ulcerosa

Componente	Puntuación	Descripción
Frecuencia de deposiciones	0	Número normal de deposiciones para el paciente
	1	1-2 deposiciones por día más de lo normal
	2	3-4 deposiciones más de lo normal
	3	≥5 deposiciones más de lo normal
Sangrado rectal	0	No se ve sangre

Componente	Puntuación	Descripción
	1	Vetas de sangre en las heces en menos de la mitad del tiempo
	2	Sangre evidente en las heces la mayor parte del tiempo
	3	Solo expulsó sangre
Hallazgo endoscópico	0	Enfermedad normal o inactiva
	1	Enfermedad leve
	2	Enfermedad moderada
	3	Enfermedad grave
Evaluación global del médico	0	Normal
	1	Enfermedad leve
	2	Enfermedad moderada
	3	Enfermedad grave

En modalidades, se usa una puntuación completa de Mayo Clinic (MCS) para describir la gravedad de la enfermedad, que comprende los cuatro componentes de la **Tabla A** y que varía de 0-12.

En modalidades, un sujeto tiene una puntuación de Mayo Clinic (MCS) de 6-12. En modalidades, un sujeto tiene un MCS de 6. En modalidades, un sujeto con colitis ulcerosa tiene un MCS de 7. En modalidades, un sujeto tiene un MCS de 8. En modalidades, un sujeto tiene un MCS de 9. En modalidades, un sujeto tiene un MCS de 10. En modalidades, un sujeto tiene un MCS de 11. En modalidades, un sujeto tiene un MCS de 12. En modalidades, un MCS de 6-12 se determina antes de comenzar cualquier terapia que comprenda la administración de un compuesto de la Fórmula (I) (p. ej., un compuesto de la Fórmula (I), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV), (IV-A), (V), (V-A) o (VI)) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. El MCS de un sujeto al momento

de comenzar el tratamiento de acuerdo con los métodos descritos en la presente también puede denominarse MCS de valor inicial.

En modalidades, se usa una puntuación modificada de Mayo Clinic (mMCS) para describir la gravedad de la enfermedad, que comprende tres componentes de la **Tabla A** (frecuencia de heces, sangrado rectal y hallazgo endoscópico) y que varía de 0-9.

En modalidades, un sujeto tiene una puntuación modificada de Mayo Clinic (mMCS) de 5-9. En modalidades, un sujeto tiene una mMCS de 5. En modalidades, un sujeto tiene una mMCS de 6. En modalidades, un sujeto con colitis ulcerosa tiene una mMCS de 7. En modalidades, un sujeto tiene una mMCS de 8. En modalidades, un sujeto tiene una mMCS de 9. En modalidades, una mMCS de 5-9 se determina antes de comenzar cualquier terapia que comprenda la administración de un compuesto de la Fórmula (I) (p. ej., un compuesto de la Fórmula (I), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV), (IV-A), (V), (V-A) o (VI)) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. La mMCS de un sujeto en el momento de comenzar el tratamiento de acuerdo con los métodos descritos en la presente también puede denominarse mMCS de valor inicial.

En modalidades, el índice histológico de Robarts (RHI, por sus siglas en inglés) se usa para describir la gravedad de la enfermedad. El RHI es un índice histológico derivado de la puntuación de Geboes y se calcula evaluando cuatro ítems histológicos, cada uno en una escala de 0 a 3, y donde cada ítem es ponderado individualmente en la fórmula de RHI. El RHI puede calcularse de acuerdo con la siguiente ecuación y varía entre 0 a 33. Ver también la **Tabla B.**

RHI = (1 × puntuación de infiltrados inflamatorios crónicos) + (2 × puntuación de neutrófilos en lámina propia) + (3 × neutrófilos en puntuación epitelial) + (5 × puntuación de erosión o ulceración)

Tabla B. Puntuación de Geboes (GS, por sus siglas en inglés) y el índice histopatológico derivado de Robarts (RHI)

Puntuación de Geboes (GS)	Morfología		RHI
Grado 0: Cambios arquitectónicos	0,0	Sin anormalidad	0
	0,1	Anormalidad leve	0
	0,2	Anomalías difusas o multifocales leves/moderadas	0
	0,3	Anomalías difusas o multifocales graves	0
Grado 1: Infiltrado inflamatorio crónico	1,0	Sin aumento	0
	1,1	Aumento leve pero inequívoco	1
	1,2	Aumento moderado	2
	1,3	Aumento marcado	3
Grado 1: Infiltrado inflamatorio crónico	2A.0	Sin aumento	0
	2A.1	Aumento leve pero inequívoco	0
	2A.2	Aumento moderado	0
	2A.3	Aumento marcado	0
Grado 2B: Neutrófilos en lámina propia	2B.0	Sin aumento	0
	2B. 1	Aumento leve pero inequívoco	2
	2B.2	Aumento moderado	4
	2B. 3	Aumento marcado	6
Grado 3: Neutrófilos en el epitelio	3,0	Ninguna	0
	3,1	<5 % de criptas intestinales involucradas	3
	3,2	<50 % de criptas intestinales involucradas	6

Puntuación de Geboes (GS)	Morfología		RHI
	3,3	>50 % de criptas intestinales involucradas	9
Grado 4: Destrucción de criptas intestinales	4,0	Ninguna	0
	4,1	Probable exceso local de neutrófilos en parte de las criptas intestinales	0
	4,3	Atenuación marcada probable	0
	4,3	Destrucción inequívoca de criptas	0
Grado 5: Erosiones y ulceraciones	5,0	Sin erosión, ulceración o granulación del tejido	0
	5,1	Recuperación del epitelio + inflamación adyacente	5
	5,2	Erosión probable: desprendimiento focal	5
	5,3	Erosión inequívoca	10
	5,4	Úlcera o tejido de granulación	15

En modalidades, un sujeto tiene un RHI que es ≥10. En modalidades, un RHI que es ≥10 se determina antes de comenzar cualquier terapia que comprenda la administración de un compuesto de la Fórmula (I) (p. ej., un compuesto de la Fórmula (I), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV), (IV-A), (V), (V-A) o (VI)) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. El RHI de un sujeto al momento de comenzar el tratamiento de acuerdo con los métodos descritos en la presente también puede denominarse RHI de valor inicial. En consecuencia, en modalidades, un sujeto tiene un RHI de valor inicial que es ≥10 (p. ej., al menos aproximadamente 10-20, tal como al menos 10 o al menos 20). En modalidades, los métodos descritos en la presente logran una disminución en la MCS (p. ej., según se evalúa a partir de una MCS de valor inicial) de al menos tres puntos y/o una disminución de al menos aproximadamente 20, 25 o

30 % (p. ej., según se evalúa a partir de una MCS de valor inicial). En modalidades, los métodos descritos en la presente logran una disminución en la MCS (p. ej., según se evalúa a partir de una MCS de valor inicial) de al menos tres puntos. En modalidades, los métodos descritos en la presente logran una disminución de al menos aproximadamente 30 % (p. ej., según se evalúa a partir de una mMCS de valor inicial). En modalidades, se evalúa una disminución en la mMCS después de aproximadamente 6-52 semanas de terapia (p. ej., como se describe en la presente, tal como después de aproximadamente 6, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 o 52 semanas de terapia). En modalidades, se evalúa una disminución en la MCS después de aproximadamente 6 o 12 semanas de terapia (p. ej., como se describe en la presente). En modalidades, se evalúa una disminución en la MCS después de la terapia de inducción (p. ej., como se describe en la presente). En modalidades, una disminución en la MCS se acompaña de una disminución en la subpuntuación de sangrado rectal de al menos un punto y/o una subpuntuación absoluta de sangrado rectal que es ≤1.

En modalidades, los métodos descritos en la presente logran una disminución en la mMCS (p. ej., según se evalúa a partir de una mMCS de valor inicial) de al menos dos puntos y/o una disminución de al menos aproximadamente 20, 25 o 30 % (p. ej., según se evalúa a partir de una mMCS de valor inicial). En modalidades, los métodos descritos en la presente logran una disminución en la mMCS (p. ej., según se evalúa a partir de una mMCS de valor inicial) de al menos dos puntos. En modalidades, los métodos descritos en la presente logran una disminución en la mMCS (p. ej., según se evalúa a partir de una mMCS de valor inicial) de al

menos tres puntos. En modalidades, los métodos descritos en la presente logran una disminución de al menos aproximadamente 30 % (p. ej., según se evalúa a partir de una mMCS de valor inicial). En modalidades, se evalúa una disminución en la mMCS después de aproximadamente 6-52 semanas de terapia (p. ej., como se describe en la presente, tal como después de aproximadamente 6, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 o 52 semanas de terapia). En modalidades, se evalúa una disminución en mMCS después de aproximadamente 6 o 12 semanas de terapia (p. ej., como se describe en la presente). En modalidades, se evalúa una disminución en mMCS después de la terapia de inducción (p. ej., como se describe en la presente). En modalidades, una disminución en mMCS se acompaña de una disminución en la subpuntuación de sangrado rectal de al menos un punto y/o una subpuntuación absoluta de sangrado rectal que es ≤ 1.

En modalidades, los métodos descritos en la presente logran una disminución en el sangrado rectal. En modalidades, los métodos descritos en la presente logran una disminución en la subpuntuación de sangrado rectal de la mMCS (p. ej., una mMCS de valor inicial). En modalidades, un método logra una disminución de al menos un punto en la subpuntuación de sangrado rectal de la mMCS (p. ej., una mMCS de valor inicial). En modalidades, los métodos descritos en la presente logran una subpuntuación absoluta de sangrado rectal de las mMCS que es 0 o 1.

En modalidades, los métodos descritos en la presente logran una mejora endoscópica. En modalidades, la mejora endoscópica se evalúa por la apariencia endoscópica de la mucosa. En modalidades, los métodos descritos en la presente logran una MES de ≤1. En modalidades, los métodos descritos en la presente logran

una MES de 0. En modalidades, los métodos descritos en la presente logran una MES de 1.

En modalidades, los métodos descritos en la presente logran una disminución en el RHI (p. ej., según se evalúa a partir de un RHI de valor inicial). En modalidades, una disminución en el RHI es al menos una disminución de un punto con respecto a un RHI de valor inicial (p. ej., una disminución de al menos 1-7 puntos, tal como una disminución de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 puntos de un RHI de valor inicial). En modalidades, una disminución en el RHI es al menos una disminución de siete puntos con respecto a un RHI de valor inicial. En modalidades, una disminución en el RHI es al menos una disminución de al menos aproximadamente 20 % de un RHI de valor inicial (p. ej., una disminución de al menos aproximadamente 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 % de un RHI de valor inicial).

En modalidades, los métodos descritos en la presente logran una puntuación de RHI absoluta que es ≤9 (p. ej., una puntuación de RHI absoluta que es ≤9, ≤8, ≤7, ≤6, ≤5, ≤4, o ≤3). En modalidades, los métodos descritos en la presente logran una puntuación de RHI donde las subpuntuaciones de neutrófilos y neutrófilos en la lámina propia son iguales a 0 (p. ej., sin úlceras ni erosiones).

En modalidades, los métodos descritos en la presente logran una puntuación de RHI absoluta que es ≤3. En modalidades, los métodos descritos en la presente logran una puntuación de RHI donde las subpuntuaciones de neutrófilos y neutrófilos en lámina propia son iguales a 0 (p. ej., sin úlceras ni erosiones).

En modalidades, los métodos descritos en la presente logran la curación de la mucosa. En modalidades, la cicatrización de la mucosa se caracteriza por una MES

de 0 y/o un RHI ≤3. En modalidades, un RHI ≤3 refleja subpuntuaciones de 0 para la puntuación de neutrófilos en lámina propia y neutrófilos en la puntuación del epitelio y sin úlceras ni erosiones. En modalidades, los métodos descritos en la presente logran la remisión de la enfermedad.

En modalidades, los métodos descritos en la presente logran una subpuntuación absoluta de sangrado rectal de la mMCS que es 0, una subpuntuación de frecuencia de heces de la mMCS que es 0 o 1; ninguna subpuntuación individual de las mMCS que sea mayor que 1; y/o una MES de 0; y/o un RHI ≤2 o ≤3. En modalidades, un sujeto en remisión tiene una puntuación MCS de ≤2 y ninguna subpuntuación superior a 1.

En modalidades, los métodos descritos en la presente logran una subpuntuación absoluta de sangrado rectal de la mMCS que es 0.

En modalidades, los métodos descritos en la presente logran una subpuntuación de frecuencia de heces que es 0 o 1.

En modalidades, los métodos descritos en la presente logran una MES de 0.

En modalidades, los métodos descritos en la presente logran un RHI ≤2 o ≤3.

En modalidades, los métodos descritos en la presente logran un RHI ≤2. En modalidades, un RHI ≤2 es con puntuaciones de 0 para la puntuación de neutrófilos en lámina propia y neutrófilos en la puntuación del epitelio, y sin úlceras ni erosiones.

En modalidades, los métodos descritos en la presente logran un RHI ≤3. En modalidades, un RHI ≤3 es con puntuaciones de 0 para la puntuación de neutrófilos en lámina propia y neutrófilos en la puntuación del epitelio, y sin úlceras ni erosiones.

En modalidades, un sujeto en remisión tiene una puntuación MCS de ≤2 y ninguna subpuntuación superior a 1.

Enfermedad de Crohn

En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) (p. ej., un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas (Ia), (Ib), y (Ic) tal como un compuesto de la Fórmula (VI)), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede usarse en métodos para tratar la enfermedad de Crohn en un sujeto que lo necesita.

En un aspecto, la invención presenta un método para tratar la enfermedad de Crohn en un sujeto que lo necesita. En modalidades, un método comprende administrar un compuesto de la Fórmula (I) (p. ej., un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas (Ia), (Ib), y (Ic) tal como un compuesto de la Fórmula (VI)), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, al sujeto. En modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra en una cantidad de aproximadamente 50-400 mg. En modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra una vez al día. En modalidades, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra dos veces al día.

En modalidades, se administra un compuesto de la Fórmula (I-A) o una sal farmacéuticamente aceptable de este a un sujeto que lo necesita. En modalidades, un

compuesto de la Fórmula (I-A) o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra en una cantidad de aproximadamente 50-400 mg. En modalidades, un compuesto de la Fórmula (I-A) o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra una vez al día (p. ej., aproximadamente 100 mg o aproximadamente 200 mg una vez al día). En modalidades, un compuesto de la Fórmula (I-A) o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra dos veces al día (p. ej., aproximadamente 100 mg o aproximadamente 200 mg dos veces al día). En modalidades, aproximadamente 100 mg de un compuesto de la Fórmula (I-A) se administran dos veces al día. En modalidades, se administran aproximadamente 200 mg de un compuesto de la Fórmula (I-A) dos veces al día.

En modalidades, un compuesto de la Fórmula (II-A), (III-A), (IV-A) o (V-A) o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra a un sujeto que lo necesita. En modalidades, un compuesto de la Fórmula (II-A), (III-A), (IV-A) o (V-A) o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra en una cantidad de aproximadamente 50-400 mg. En modalidades, un compuesto de la Fórmula (II-A), (III-A), (IV-A) o (V-A) o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra una vez al día (p. ej., aproximadamente 100 mg o aproximadamente 200 mg una vez al día). En modalidades, un compuesto de la Fórmula (II-A), (III-A), (IV-A) o (V-A) o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra dos veces al día (p. ej., aproximadamente 100 mg o aproximadamente 200 mg dos veces al día). En modalidades, aproximadamente 100 mg de un compuesto de la Fórmula (II-A), (III-A), (IV-A) o (V-A) se administran dos veces al día. En modalidades, aproximadamente

200 mg de un compuesto de la Fórmula (II-A), (III-A), (IV-A), o (V-A) se administran dos veces al día.

En modalidades, un compuesto de la Fórmula (VI) o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra a un sujeto que lo necesita. En modalidades, un compuesto de la Fórmula (VI) o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra en una cantidad de aproximadamente 50-400 mg. En modalidades, un compuesto de la Fórmula (VI) o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra una vez al día (p. ej., aproximadamente 100 mg o aproximadamente 200 mg una vez al día). En modalidades, un compuesto de la Fórmula (VI) o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra dos veces al día (p. ej., aproximadamente 100 mg o aproximadamente 200 mg dos veces al día). En modalidades, aproximadamente 100 mg de un compuesto de la Fórmula (VI) se administran dos veces al día. En modalidades, aproximadamente 200 mg de un compuesto de la Fórmula (VI) se administran dos veces al día.

En modalidades, la enfermedad de Crohn es enfermedad de Crohn moderada a grave. En modalidades, la enfermedad de Crohn es enfermedad de Crohn moderada. En modalidades, la enfermedad de Crohn es colitis ulcerosa grave.

En modalidades, la enfermedad de Crohn es la enfermedad de Crohn moderada a gravemente activa. En modalidades, la enfermedad de Crohn es la enfermedad de Crohn moderadamente activa. En modalidades, la enfermedad de Crohn es enfermedad de Crohn severamente activa.

Modalidades ilustrativas

Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar a comprender la invención y no deben interpretarse como limitantes específicamente de la invención descrita y reivindicada en la presente. Tales variaciones de la invención, que incluyen la sustitución de todos los equivalentes ahora conocidos o desarrollados posteriormente, que estarían dentro del ámbito de los expertos en la técnica, y los cambios en la formulación o cambios en el diseño experimental, se considerarán dentro del alcance de la invención incorporada en la presente.

Ciertos ejemplos a continuación se relacionan con métodos para tratar o prevenir una enfermedad sensible a un inhibidor de la integrina α4β7 mediante la administración de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib) y/o (Ic) a un ser humano que necesita tal tratamiento.

EJEMPLOS

Ciertos compuestos contenidos en las composiciones de la presente invención pueden existir en formas geométricas o estereoisómeras particulares. Además, los polímeros de la presente invención también pueden ser ópticamente activos. La presente invención contempla todos estos compuestos, que incluyen los isómeros cis y trans, los enantiómeros R y S, los diastereómeros, los isómeros (d), los isómeros (l), las mezclas racémicas de estos, y otras mezclas de estos, como incluidos dentro del alcance de la invención. Los átomos de carbono asimétricos adicionales pueden estar presentes en un sustituyente, tal como un grupo alquilo. Se prevé que todos tales isómeros, al igual que las mezclas de estos, se incluyen en la presente invención.

Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular del compuesto de la presente invención, puede prepararse mediante síntesis asimétrica o mediante derivación con un auxiliar quiral, donde la mezcla diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros puros deseados. Alternativamente, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como amino, o un grupo funcional ácido, tal como carboxilo, se forman sales diastereoisoméricas con un ácido o base ópticamente activo apropiado, seguido de la resolución de los diastereómeros así formados por cristalización fraccionada o medios cromatográficos bien conocidos en la técnica, y posterior recuperación de los enantiómeros puros.

Ejemplos

Abreviaturas

Abreviatura	**Nombre químico**
Ac	acetilo
ACN	Acetonitrilo
BINAP	(2,2′-bis(difenilfosfino)-1,1′-binaftilo)
Boc	terc-butiloxicarbonilo
Bu	butilo
CBS	N-ciclohexil-2-benzotiazolsulfenamida
cod	ciclooctadieno
Cp	ciclopentadienilo
DAST	Trifluoruro de dietilaminosulfuro
dba	dibencilidenacetona
DCM	diclorometano
DCE	dicloroetano

Dess-Martin, periodinano de Dess-Martin	1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzodioxo-3 (1 H)-ona
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIEA	N,N-diisopropiletilamina
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
ESI	Ionización por electropulverización
Et	etilo
FA	Ácido fórmico
HATU	hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-tetrametiluronio
HMDS	hexamteildisilazilo
HOBt	hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
h	hora
Hz	Hertz
iPr	isopropilo
LAH	hidruro de litio y aluminio
LDA	diisopropilamida de litio
Me	metilo
Ms	metanosulfonilo
MS	Espectrometría de masas
NBS	N-bromosuccinimida
NMR	resonancia magnética nuclear
HPLC preparativa	cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento
Qphos	pentafenil(di-terc-butilfosfino)ferroceno
Selectfluor	Bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octano
T.A.	temperatura ambiente
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos

t-Bu	terc-butilo
TEA	trietilamina
Tf	trifluorometanosulfonilo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa fina
TMS	trimetilsililo
Xphos Pd G2	cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II)

Métodos analíticos, materiales e instrumentación

A menos que se indique de cualquier otra manera, se usaron reactivos y solventes tal como se recibieron de proveedores comerciales. Los métodos, materiales e instrumentación predeterminados se enumeran a continuación.

Información instrumental de HNMR:

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de protones se obtuvieron en uno de los siguientes instrumentos:

BRUKER, AVANCE III 500MHZ, PROBHD 5 mm PABBO BB-, PULPROG zg30, TD 65536, NS 8, DS 0, SWH 10330,578 Hz, D1 1,00000000 sec, NUC1 1H, P1 13,72 usec, PL1W 13,34460926 W, SFO1 500,1330885 MHz

BRUKER, AVANCE III 400MHZ, PROBHD 5 mm PABBO BB/, PULPROG zg30, TD 65536, NS 8, DS 2, SWH 8223,685 Hz, D1 1,00000000 sec, SFO1 400,1324710 MHz, NUC1 1H, P1 15,00 usec, PL1W 11,00000000 W

Los espectros se dan en ppm (d) y las constantes de acoplamiento, J, se reportan en Hertz. Se usó tetrametilsilano (TMS, por sus siglas en inglés) como estándar interno.

Información instrumental de LCMS y método de análisis:

Los compuestos se analizaron usando condiciones LC/MS, con monitoreo de detector UV a 214 nm y 254 nm, y espectrometría de masas escaneando 110-1500 amu en modo de ionización ESI+.

LCMS A: columna: XBridge C18, 4,6 X 50 mm, 3,5 µm; fase móvil: A: agua (carbonato de hidrógeno y amonio 10 mM), B: CH3CN; gradiente: 5 %-95 % B en 1,4 min, después 1,7 min de espera; velocidad de flujo: 1,8 ml/min; temperatura del horno de 45 °C.

LCMS B: columna: Sunfire C18, 4,6 X 50 mm, 3,5 µm; fase móvil: A: agua (0,1 % FA) B: ACN (0,1 % FA); gradiente: 5 %-95 % B en 1,5 min, después 1,5 min de espera; velocidad de flujo: 2 ml/min temperatura del horno de 50 °C.

LCMS C: columna: Sunfire C18, 4,6 X 50 mm, 3,5 µm; fase móvil: A: agua (0,01 % TFA) B: ACN (0,01 % TFA); gradiente: 5 %-95 % B en 1,5 min, después 1,7 min de espera; velocidad de flujo: 2 ml/min temperatura del horno de 50 °C.

LCMS D: columna: Poroshell 120 EC-C18, 3,0 X 30 mm, 2,7 µm; fase móvil: A: agua (0,01 % TFA) B: ACN (0,01 % TFA); gradiente: 5 %-95 % B en 0,8 min, después 1,0 min de espera; velocidad de flujo: 2 ml/min temperatura del horno de 50 °C.

Métodos de HPLC preparativa:

Las muestras crudas se disolvieron en MeOH y se purificaron mediante HPLC preparativa usando un instrumento Gilson 215, longitud de onda de detección 214 nm:

HPLC A preparativa: columna: Xtimate Prep C18, 21,2 * 250 mm, 10 µm; fase móvil: A: agua (carbonato de hidrógeno y amonio 10 mM), B: CH3CN; elución de gradiente como en el texto; velocidad de flujo: 20 ml/min.

HPLC B preparativa: columna: Boston pHlex ODS, 21,2 * 250 mm, 10 µm; fase móvil: A: agua (ácido fórmico 10 mM), B: CH3CN; elución de gradiente como en el texto; velocidad de flujo: 20 ml/min.

Preparar HPLC C: columna: XBridge OBD C18, 19 * 100 mm, 5 µm; fase móvil: A agua, B CH3CN; elución de gradiente como en el texto; velocidad de flujo: 20 ml/min.

Métodos de SFC quiral preparativa:

Los productos racémicos se separaron en enantiómeros individuales mediante SFC quiral preparativa usando un instrumento SFC-80 (Thar, Waters), longitud de onda de detección de 214 nm:

SFC A quiral preparativa: columna: (R,R)-Whelk-O1, 20*250 mm, 5 µm (Daicel), temperatura de la columna: 35 °C, fase móvil: CO2/metanol (amoniaco de metanol al 0,2 %) = 60/40, velocidad de flujo: 80 g/min, contrapresión: 100 bar.

SFC B quiral preparativa: columna: AD 20*250 mm, 10 µm (Daicel), temperatura de columna: 35 °C, fase móvil: CO2/metanol (amoniaco de metanol al 0,2 %) = 60/40, velocidad de flujo: 80 g/min, contrapresión: 100 bar.

SFC C quiral preparativa: columna: AS 20*250 mm, 10 µm (Daicel), temperatura de columna: 35 °C, fase móvil: CO2/metanol (amoniaco de metanol al 0,2 %) = 60/40, velocidad de flujo: 80 g/min, contrapresión: 100 bar.

SFC D quiral preparativa: columna: OD 20*250 mm, 10 µm (Daicel), temperatura de columna: 35 °C, fase móvil: CO2/metanol (amoniaco de metanol al 0,2 %) = 60/40, velocidad de flujo: 80 g/min, contrapresión: 100 bar.

SFC E quiral preparativa: columna: Cellulose-SC 20*250 mm, 10 µm (Daicel), temperatura de columna: 35 °C, fase móvil: CO2/metanol (amoniaco de metanol al 0,2 %) = 60/40, velocidad de flujo: 80 g/min, contrapresión: 100 bar.

SFC F quiral preparativa: columna: OZ 20*250 mm, 10 µm (Daicel), temperatura de columna: 35 °C, fase móvil: CO2/metanol (amoniaco de metanol al 0,2 %) = 60/40, velocidad de flujo: 80 g/min, contrapresión: 100 bar.

SFC G quiral preparativa: columna: IC 20*250 mm, 10 µm (Daicel), temperatura de columna: 35 °C, fase móvil: CO2/metanol (amoniaco de metanol al 0,2 %) = 60/40, velocidad de flujo: 80 g/min, contrapresión: 100 bar.

SFC H quiral preparativa: columna: (S,S)-Whelk-O1, 20*250 mm, 5 µm (Daicel), temperatura de columna: 35 °C, fase móvil: CO2/metanol (amoniaco de metanol al 0,2 %) = 60/40, velocidad de flujo: 80 g/min, contrapresión: 100 bar.

SFC I quiral preparativa: columna: OX-H, 20*250 mm, 5 µm (Daicel), temperatura de columna: 35 °C, fase móvil: CO2/metanol (amoniaco de metanol al 0,2 %) = 60/40, velocidad de flujo: 80 g/min, contrapresión: 100 bar.

SFC J quiral preparativa: columna: IG 20*250 mm, 5 µm (Daicel), temperatura de columna: 35 °C, fase móvil: CO2/metanol (amoniaco de metanol al 0,2 %) = 60/40, velocidad de flujo: 80 g/min, contrapresión: 100 bar.

SFC K quiral preparativa: columna: IH 20*250 mm, 5 µm (Daicel), temperatura de columna: 35 °C, fase móvil: CO2/metanol (amoniaco de metanol al 0,2 %) = 60/40, velocidad de flujo: 80 g/min, contrapresión: 100 bar.

SFC L quiral preparativa: columna: OJ 20*250 mm, 5 μm (Daicel), temperatura de columna: 35 °C, fase móvil: CO2/metanol (amoniaco de metanol al 0,2 %) = 60/40, velocidad de flujo: 80 g/min, contrapresión: 100 bar.

SFC M quiral preparativa: columna: Amylose-C Neo, 20*250 mm, 5 μm (Daicel), temperatura de la columna: 35 °C, fase móvil: CO2/metanol (amoniaco de metanol al 0,2 %) = 60/40, velocidad de flujo: 80 g/min, contrapresión: 100 bar.

SFC N quiral preparativa: columna: ID 20*250 mm, 5 μm (Daicel), temperatura de columna: 35 °C, fase móvil: CO2/metanol (amoniaco de metanol al 0,2 %) = 60/40, velocidad de flujo: 80 g/min, contrapresión: 100 bar.

SFC O quiral preparativa: columna: AY-H, 20*250 mm, 5 μm (Daicel), temperatura de columna: 35 °C, fase móvil: CO2/metanol (amoniaco de metanol al 0,2 %) = 60/40, velocidad de flujo: 80 g/min, contrapresión: 100 bar.

SFC P quiral preparativa: columna: IK 20*250 mm, 5 μm (Daicel), temperatura de columna: 35 °C, fase móvil: CO2/metanol (amoniaco de metanol al 0,2 %) = 60/40, velocidad de flujo: 80 g/min, contrapresión: 100 bar.

Métodos de HPLC quiral preparativa

Los productos racémicos se separaron en enantiómeros individuales mediante HPLC quiral preparativa usando un instrumento Gilson-281 (Thar, Waters) (longitud de onda de detección 214/254 nm):

HPLC A quiral preparativa: Columna: IE, 20*250 mm, 10 μm (Daicel). Temperatura de la columna: 35 °C. Fase móvil: N-hexano (0,1 % de DEA)/etanol (0,1 % de DEA). Velocidad de flujo: 38 g/min. Contrapresión: 100 bar.

HPLC B quiral preparativa: Columna: OJ-H, 20*250 mm, 10 µm (Daicel). Temperatura de la columna: 35 °C. Fase móvil: N-hexano (0,1 % DEA)/etanol (0,1 % DEA). Velocidad de flujo: 38 g/min. Contrapresión: 100 bar.

Métodos de SFC quiral analítica

Los productos quirales se analizaron mediante SFC quiral usando un instrumento SFC-80 (Thar, Waters), longitud de onda de detección de 214 nm:

SFC A quiral: columna: (R,R)-Whelk-O1, 4,6*100 mm, 5 µm (Daicel), temperatura de columna: 40 °C, fase móvil: CO2/metanol (amoniaco de metanol al 0,2 %), elución isocrática como en el texto, velocidad de flujo: 4 g/min, contrapresión: 120 bar.

SFC B quiral: columna: AD 4,6*100 mm, 5 µm (Daicel), temperatura de columna: 40 °C, fase móvil: CO2/metanol (amoniaco de metanol al 0,2 %), elución isocrática como en el texto, velocidad de flujo: 4 g/min, contrapresión: 120 bar.

SFC C quiral: columna: AS 4,6*100 mm, 5 µm (Daicel), temperatura de columna: 40 °C, fase móvil: CO2/metanol (amoniaco de metanol al 0,2 %), elución isocrática como en el texto, velocidad de flujo: 4 g/min, contrapresión: 120 bar.

SFC D quiral: columna: OD 4,6*100 mm, 5 µm (Daicel), temperatura de columna: 40 °C, fase móvil: CO2/metanol (amoniaco de metanol al 0,2 %), elución isocrática como en el texto, velocidad de flujo: 4 g/min, contrapresión: 120 bar.

SFC E quiral: columna: Cellulose-SC 4,6*100 mm, 5 µm (Daicel), temperatura de columna: 40 °C, fase móvil: CO2/metanol (amoniaco de metanol al 0,2 %), elución isocrática como en el texto, velocidad de flujo: 4 g/min, contrapresión: 120 bar.

SFC F quiral: columna: OZ 4,6*100 mm, 5 µm (Daicel), temperatura de columna: 40 °C, fase móvil: CO2/metanol (amoniaco de metanol al 0,2 %), elución isocrática como en el texto, velocidad de flujo: 4 g/min, contrapresión: 120 bar.

SFC G quiral: columna: IC 4,6*100 mm, 5 µm (Daicel), temperatura de columna: 40 °C, fase móvil: CO2/metanol (amoniaco de metanol al 0,2 %), elución isocrática como en el texto, velocidad de flujo: 4 g/min, contrapresión: 120 bar.

SFC H quiral: columna: (S,S)-Whelk-O1, 4,6*100 mm, 5 µm (Daicel), temperatura de columna: 40 °C, fase móvil: CO2/metanol (amoniaco de metanol al 0,2 %), elución isocrática como en el texto, velocidad de flujo: 4 g/min, contrapresión: 120 bar.

SFC I quiral: columna: OX-H 4,6*100 mm, 5 µm (Daicel), temperatura de columna: 40 °C, fase móvil: CO2/metanol (amoniaco de metanol al 0,2 %), elución isocrática como en el texto, velocidad de flujo: 4 g/min, contrapresión: 120 bar.

SFC J quiral: columna: IG, 4,6*100 mm, 5 µm (Daicel), temperatura de columna: 40 °C, fase móvil: CO2/metanol (amoniaco de metanol al 0,2 %), elución isocrática como en el texto, velocidad de flujo: 4 g/min, contrapresión: 120 bar.

SFC K quiral: columna: IH, 4,6*100 mm, 5 µm (Daicel), temperatura de columna: 40 °C, fase móvil: CO2/metanol (amoniaco de metanol al 0,2 %), elución isocrática como en el texto, velocidad de flujo: 4 g/min, contrapresión: 120 bar.

SFC L quiral: columna: OJ, 4,6*100 mm, 5 µm (Daicel), temperatura de columna: 40 °C, fase móvil: CO2/metanol (amoniaco de metanol al 0,2 %), elución isocrática como en el texto, velocidad de flujo: 4 g/min, contrapresión: 120 bar.

SFC M quiral: columna: Amylose-C Neo, 4,6*100 mm, 5 µm (Daicel), temperatura de la columna: 40 °C, fase móvil: CO2/metanol (amoniaco de metanol al

0,2 %), elución isocrática como en el texto, velocidad de flujo: 4 g/min, contrapresión: 120 bar.

SFC N quiral: columna: ID, 4,6*100 mm, 5 µm (Daicel), temperatura de columna: 40 °C, fase móvil: CO2/metanol (amoniaco de metanol al 0,2 %), elución isocrática como en el texto, velocidad de flujo: 4 g/min, contrapresión: 120 bar.

SFC O quiral: columna: AY, 4,6*100 mm, 5 µm (Daicel), temperatura de columna: 40 °C, fase móvil: CO2/metanol (amoniaco de metanol al 0,2 %), elución isocrática como en el texto, velocidad de flujo: 4 g/min, contrapresión: 120 bar.

SFC P quiral: columna: IK, 4,6*100 mm, 5 µm (Daicel), temperatura de columna: 40 °C, fase móvil: CO2/metanol (amoniaco de metanol al 0,2 %), elución isocrática como en el texto, velocidad de flujo: 4 g/min, contrapresión: 120 bar.

Métodos de HPLC quiral analítica

HPLC A quiral: columna: OJ-H 4,6*250 mm, 5 µm (Daicel), temperatura de columna: 40 °C, fase móvil: N-hexano (0,1 % de DEA)/etanol (0,1 % de DEA), velocidad de flujo: 1 g/min

HPLC B quiral: columna: IE 4,6*250 mm, 5 µm (Daicel), temperatura de columna: 40 °C, fase móvil: N-hexano (0,1 % DEA)/etanol (0,1 % DEA), velocidad de flujo: 1 g/min

Cuando los compuestos quirales se separan por HPLC o SFC, se asigna arbitrariamente la estereoquímica absoluta de los productos. A menos que se indique de cualquier otra manera, el primer pico de elución de una separación se indica como P1, el segundo como P2, etc. En algunos casos, también se han preparado y separado intermedios quirales. En este caso, 1P2 se usa para denotar un primer

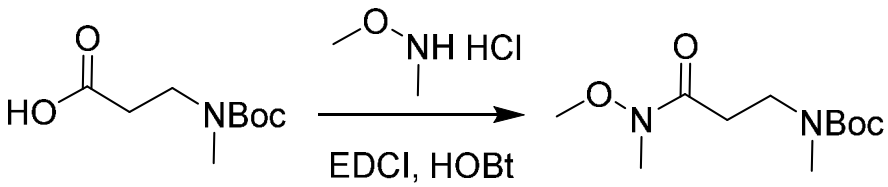
intermedio de elución usado para preparar un compuesto de la invención aislado como el segundo pico de elución, etc.

Cuando se separaron isómeros de compuestos que contenían centros quirales, no siempre se determinó la estereoquímica absoluta de los productos. En algunos casos, la estereoquímica se asignó arbitrariamente con el fin de ayudar en la representación de compuestos y esquemas químicos. Cualquier experto en la técnica reconocerá que si la estereoquímica de los materiales de partida es diferente a la mostrada arbitrariamente, la estereoquímica de los productos intermedios y finales también puede ser diferente a las dibujadas en cualquier esquema o tabla particular.

Esquemas sintéticos

Ejemplo 1: Preparación de los Compuestos 24-P1 y 24-P2

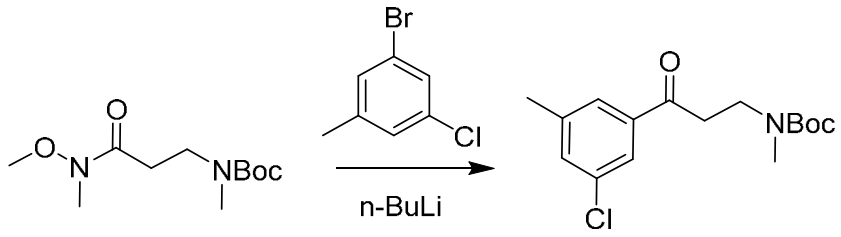
Etapa 1: (3-(metoxi(metil)amino)-3-oxopropil)(metil)carbamato de terc-butilo



A una solución de ácido 3-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)propanoico (15 g, 73,9 mmol, 1,0 eq.), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (7,6 g, 77,6 mmol, 1,1 eq.), 1-hidroxibenzotriazol (10,0 g, 73,9 mmol, 1,0 eq.) y trimetilamina (16,4 g, 162,5 mmol, 2,2 eq.) en cloroformo (100 ml) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3′-dimetilaminopropil)carbodiimida (15,6 g, 81,3 mmol, 1,1 eq.). La reacción se agitó a

50 °C durante 1 h, después se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Los orgánicos se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano 95:5: MeOH) para dar (3-(metoxi(metil)amino)-3-oxopropil)(metil)carbamato de terc-butilo como un sólido amarillo (13,6 g, 74,7 %) (ESI 147,2 [M-Boc+H]+).

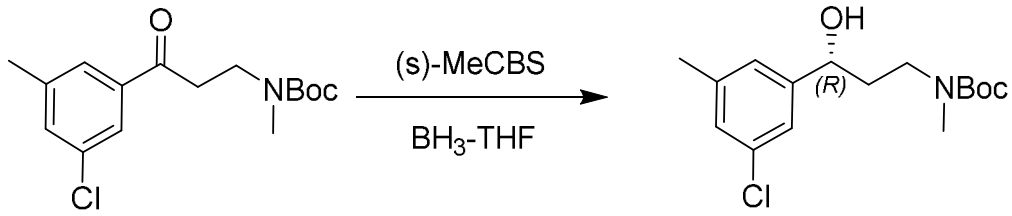
Etapa 2: (3-(3-cloro-5-metilfenil)-3-oxopropil)(metil)carbamato de terc-butilo



A una solución de 1-bromo-3-cloro-5-metilbenceno (13,6 g, 66,4 mmol, 1,2 eq.) en THF anhidro (100 ml) a -78 °C se añadió gota a gota n-BuLi (26,6 ml, 2,5 M en hexano, 66,4 mmol, 1,2 eq.). La reacción se agitó a -78 °C durante 30 min. Después se añadió una solución de (3-(metoxi(metil)amino)-3-oxopropil)(metil)carbamato de terc-butilo (13,6 g, 55,3 mmol, 1,0 eq.) en tetrahidrofurano (50 ml). Después de agitar a -78 °C durante 1 hora más, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 12:1: EtOAc) para dar (3-(3-cloro-5-metilfenil)-3-

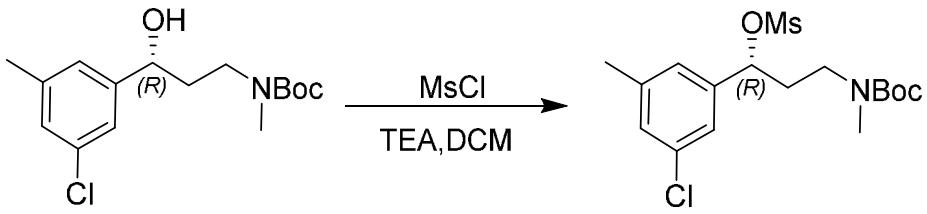
oxopropil)(metil)carbamato de terc-butilo como un sólido amarillo (9,5 g, 55,0 %) (ESI 312,1 $[M\text{-}Boc+H]^+$).

Etapa 3: (R)-(3-(3-cloro-5-metilfenil)-3-hidroxipropil)(metil)carbamato de terc-butilo



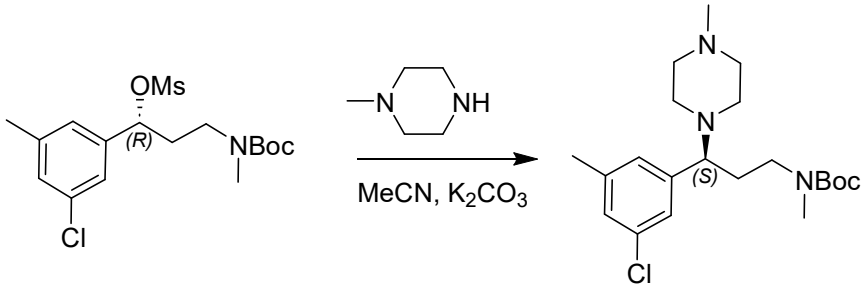
A una solución de (3-(3-cloro-5-metilfenil)-3-oxopropil)(metil)carbamato de terc-butilo (9,5 g, 30,4 mmol, 1,0 eq.) y (S)-3,3-difenil-1-metilpirrolidino[1,2-c]-1,3,2-oxazaborol (4,6 ml, 1 M en tolueno, 4,6 mmol, 0,15 mmol) en THF anhidro (100 ml) a -78 °C se añadió borano (1 M en THF, 35 ml, 35 mmol, 1,1 eq.) gota a gota. La reacción se dejó calentar a 0 °C y se agitó durante 1 h, se inactivó con metanol (10 ml) y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 10:1: EtOAc) para dar (R)-(3-(3-cloro-5-metilfenil)-3-hidroxipropil)(metil)carbamato de terc-butilo como un aceite amarillo (8,1 g, 84,9 %) (ESI 336,1 $(M+Na)^+$).

Etapa 4: metanosulfonato de (R)-3-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-1-(3-cloro-5-metilfenil)propilo



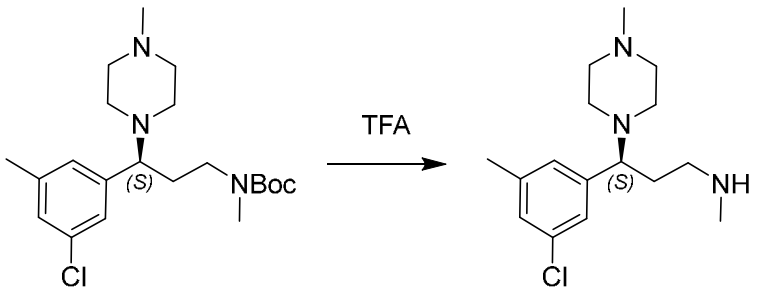
A una solución de (R)-(3-(3-cloro-5-metilfenil)-3-hidroxipropil)(metil)carbamato de terc-butilo (4,0 g, 12,8 mmol, 1,0 eq.) y trimetilamina (2,58 g, 25,6 mmol, 2,0 eq.) en diclorometano (70 ml) a 0 °C se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,46 g, 12,8 mmol, 1,0 eq.) gota a gota. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, se inactivó con una solución saturada de $NaHCO_3$ (100 ml) y se extrajo con AE (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar metanosulfonato de (R)-3-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-1-(3-cloro-5-metilfenil)propilo como un aceite amarillo (3,5 g, 2,6 mmol, crudo) (ESI 196,1 (M-OMs-Boc)$^+$). El producto crudo se usó tal cual en la etapa siguiente.

Etapa 5: (S)-(3-(3-cloro-5-metilfenil)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)(metil)carbamato de terc-butilo



A una solución de metanosulfonato de (R)-3-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-1-(3-cloro-5-metilfenil)propilo (3,5 g, 2,6 mmol, crudo, 1,0 eq.) en acetonitrilo (20 ml) se añadió 1-metilpiperazina (2,6 g, 26 mmol, 10,0 eq.) seguido de K_2CO_3 (3,59 g, 26 mmol, 10,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 hora, después se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano 95:5: MeOH) para dar (S)-(3-(3-cloro-5-metilfenil)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)(metil)carbamato de terc-butilo como un aceite amarillo (420 mg, 40,8 %) (ESI 396,2 [M+H]+).

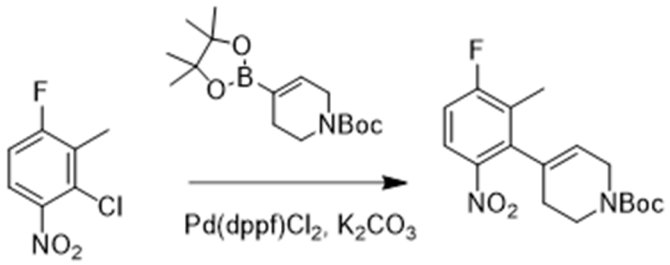
Etapa 6: (S)-3-(3-cloro-5-metilfenil)-N-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-amina



A una solución de (S)-(3-(3-cloro-5-metilfenil)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)(metil)carbamato de terc-butilo (420 mg, 1,1 mmol, 1,0 eq.) en diclorometano (1 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml, 13,1 mmol, 11,9 eq.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min, después se concentró al vacío para obtener (S)-3-(3-cloro-5-metilfenil)-N-metil-3-(4-metilpiperazina-1-il)propan-1-amina como un aceite amarillo

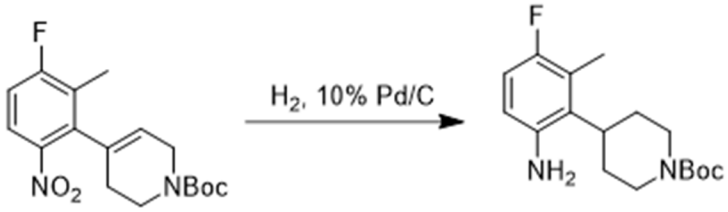
(628 mg, 1,1 mmol, crudo). (ESI 296,2 $[M+H]^+$). El producto crudo se usó tal cual en la etapa siguiente.

Etapa 7: 4-(3-fluoro-2-metil-6-nitrofenil)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo



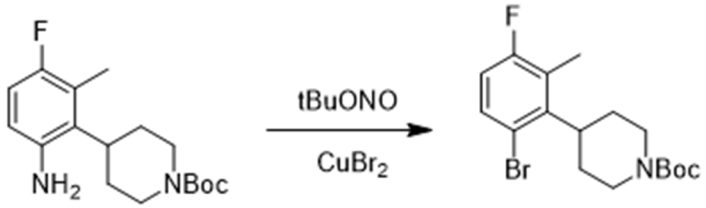
Se suspendieron 2-cloro-4-fluoro-3-metil-1-nitrobenceno (20 g, 105,5 mmol, 1,0 eq.), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (48,9 g, 158,3 mmol, 1,5 eq.), K_2CO_3 (43,7 g, 316,5 mmol, 3,0 eq.) y $Pd(dppf)Cl_2$ (7,7 g, 10,55 mmol, 0,1 eq.) en una mezcla de dioxano (200 ml) y agua (20 ml). La reacción se agitó durante la noche a 110 °C bajo una atmósfera de N_2. Después, el contenido se vertió en 300 ml de agua y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 15:1: EtOAc) para dar 4-(3-fluoro-2-metil-6-nitrofenil)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo (23,5 g, 66 %) (ESI 281,1 $[M+H\text{-tbutil}]^+$).

Etapa 8: 4-(6-amino-3-fluoro-2-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 4-(3-fluoro-2-metil-6-nitrofenil)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (12 g, 29,8 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (150 ml) se añadió 10 % de Pd sobre carbono (3 g, 1,5 mmol, 0,025 eq.). La reacción se agitó a TA bajo atmósfera de H_2 durante 72 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró al vacío para dar 4-(6-amino-3-fluoro-2-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite marrón (7,7 g, 70 %) (ESI 283,1 $[M+H\text{-}tButyl]^+$). El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

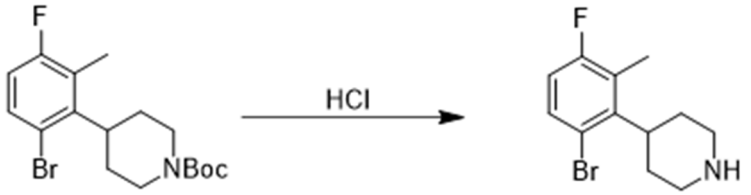
Etapa 9: 4-(6-bromo-3-fluoro-2-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



Se disolvió 4-(6-amino-3-fluoro-2-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (12 g, 32,3 mmol, 1,0 eq.) en acetonitrilo (100 ml). Después se añadió gota a gota nitrito de terc-butilo (5 g, 48,45 mmol, 1,5 eq.) a -10 °C, seguido de la adición de $CuBr_2$ (5,4 g, 24,2 mmol, 0,75 eq.) en acetonitrilo (50 ml). Después de agitar a -10 °C durante 10 minutos, la mezcla de reacción se dejó calentar a TA. La agitación se continuó a TA durante 6 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml) y se

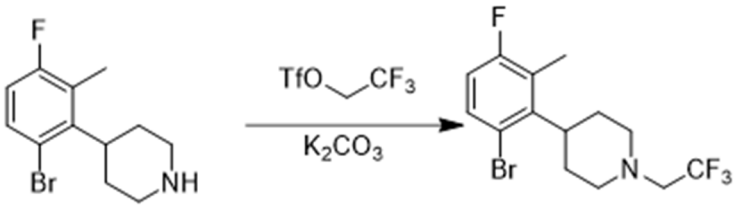
lavó con salmuera (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano 99:1: MeOH) para dar 4-(6-bromo-3-fluoro-2-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo (7,5 g, 52 %) (ESI 316,1 $[M+H\text{-}tButyl]^+$).

Etapa 10: clorhidrato de 4-(6-bromo-3-fluoro-2-metilfenil)piperidina



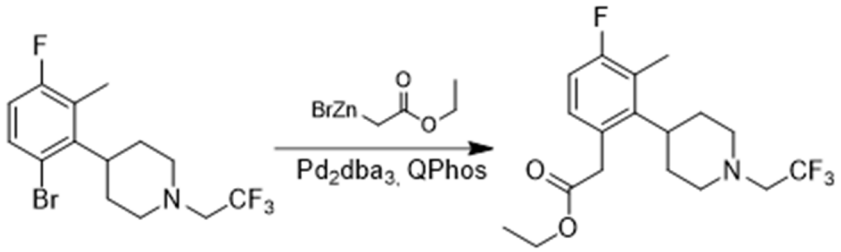
A una solución de 4-(6-bromo-3-fluoro-2-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (7,5 g, 20,2 mmol, 1,0 eq.) en diclorometano (10 ml) se añadió HCl en dioxano (4 M, 20 ml, 80 mmol, 4,0 eq.). La mezcla se agitó a TA durante 1 hora. La reacción se concentró entonces al vacío para dar clorhidrato de 4-(6-bromo-3-fluoro-2-metilfenil)piperidina como un sólido blanco (8,3 g, 26,2 mmol, crudo) (ESI 272,1 $[M+H]^+$).

Etapa 11: 4-(6-bromo-3-fluoro-2-metilfenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina



A una solución de clorhidrato de 4-(6-bromo-3-fluoro-2-metilfenil)piperidina (8,3 g, 27 mmol, 1,0 eq.) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (9,4 g, 40,5 mmol, 1,5 eq.) en acetonitrilo (100 ml) se añadió K_2CO_3 (11,2 g, 81 mmol, 3,0 eq.). La reacción se agitó a 80 °C durante 3 h. Después de completarse, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano 99:1: MeOH) para dar 4-(6-bromo-3-fluoro-2-metilfenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina como un aceite amarillo (6 g, 52 %) (ESI 354,1 $[M+H]^+$).

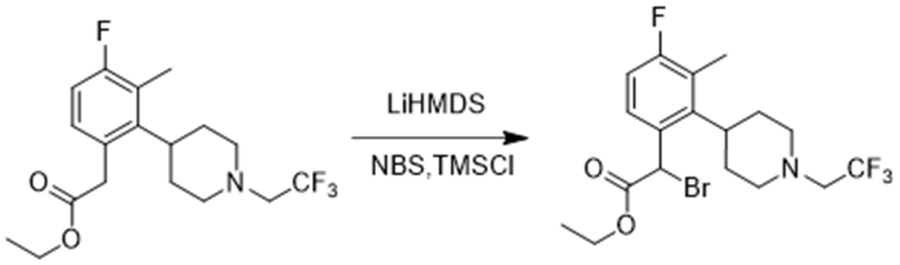
Etapa 12: 2-(4-fluoro-3-metil-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)fenil)acetato de etilo



A una suspensión de 4-(6-bromo-3-fluoro-2-metilfenil)-1-(2,2,2-trifluoretil)piperidin (6 g, 17 mmol, 1,0 eq.) en THF (50 ml) se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (1,56 g, 1,7 mmol, 0,1 eq.) y Qphos (362,6 mg, 0,51 mmol, 0,03 eq.). Después se añadió solución de bromuro de (2-etoxi-2-oxoetil)zinc(II) (1 M en THF, 51 ml, 51 mmol, 3,0 eq.) y la reacción se agitó a 65 °C durante 1 hora bajo nitrógeno. El contenido se vertió entonces en 50 ml de solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 20:1: EtOAc) para dar 2-(4-fluoro-3-metil-2-(1-

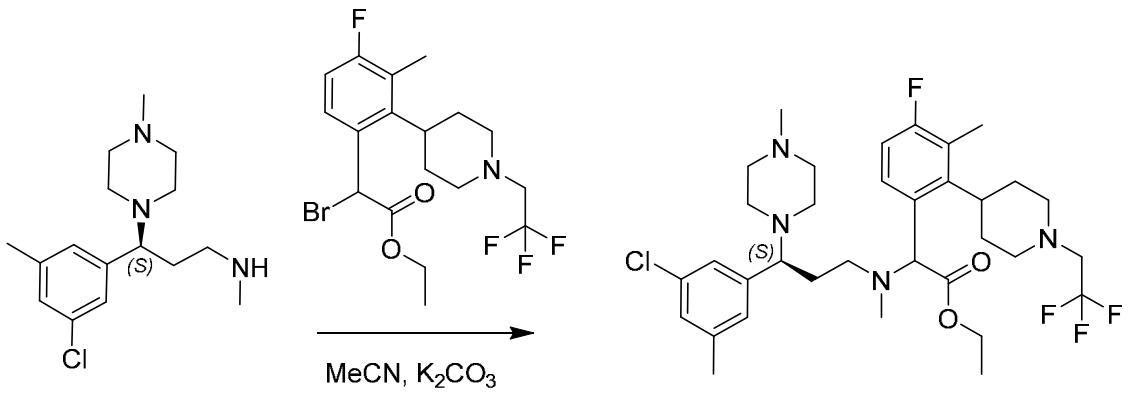
(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)fenil)acetato de etilo como un aceite incoloro (4 g, 65 %) (ESI 362,1 $[M+H]^+$).

Etapa 13: 2-bromo-2-(4-fluoro-3-metil-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)fenil)acetato de etilo



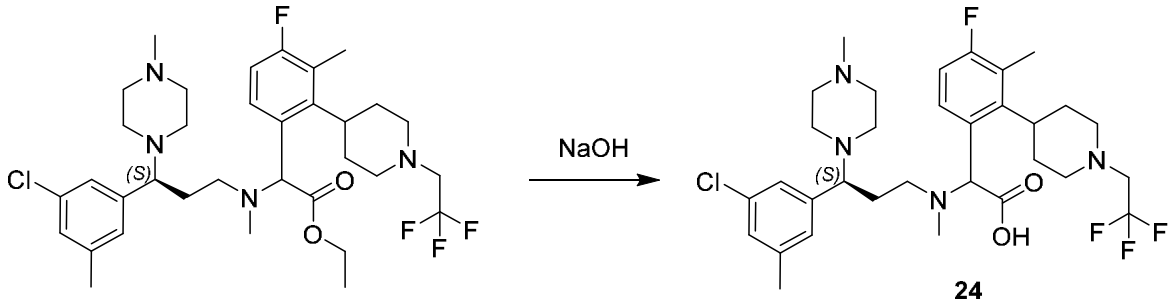
A una solución de 2-(4-fluoro-3-metil-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)fenil)acetato de etilo (4,62 g, 12,8 mmol, 1,0 eq.) en THF (60 ml) a -78 °C, se añadió gota a gota LiHMDS (1 M en THF, 38 ml, 38 mmol, 3,0 eq.). La reacción se agitó a -78 °C durante 0,5 horas. Entonces se añadió gota a gota TMSCl (4,8 ml, 38 mmol, 3,0 eq.), y se continuó agitando a -78 °C durante otros 15 min. Se añadió gota a gota una solución de NBS (5,7 g, 32 mmol, 2,5 eq.) en THF (50 ml). La reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora, después se calentó a 0 °C, se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (150 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 20:1: EtOAc) para dar 2-bromo-2-(4-fluoro-3-metil-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)fenil)acetato de etilo como un sólido amarillo (4,1 g, 73,2 %) (ESI 440,1 $[M+H]^+$).

Etapa 14: 2-(((S)-3-(3-cloro-5-metilfenil)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(4-fluoro-3-metil-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)fenil)acetato de etilo



A una solución de (S)-3-(3-cloro-5-metilfenil)-N-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-amina (314 mg, 0,53 mmol, crudo, 1,0 eq.) en acetonitrilo (5 ml) se añadió K_2CO_3 (512 mg, 3,71 mmol, 5,0 eq.). La mezcla se agitó a TA durante 15 min. Después se añadió 2-bromo-2-(4-fluoro-3-metil-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)fenil)acetato de etilo (210 mg, 0,48 mmol, 0,9 eq.). La agitación se continuó a 80 °C durante 1 hora más, después se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano 20:1: MeOH) para dar 2-(((S)-3-(3-cloro-5-metilfenil)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(4-fluoro-3-metil-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)fenil)acetato de etilo como un aceite amarillo (260 mg, 82,7 %). (ESI 655,3 $[M+H]^+$).

Etapa 15: ácido 2-(((S)-3-(3-cloro-5-metilfenil)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(4-fluoro-3-metil-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)fenil)acético (Compuesto 24)

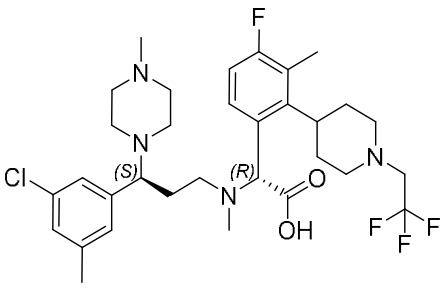


A una solución de 2-(((S)-3-(3-cloro-5-metilfenil)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(4-fluoro-3-metil-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)fenil)acetato de etilo (260 mg, 0,4 mmol, 1,0 eq.) en etanol (4,5 ml) y agua (1,5 ml) se añadió NaOH (80 mg, 2,0 mmol, 5,0 eq.). La reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas. Después de completarse, el pH de reacción se ajustó a ~5-6 con 1N HCl. Los solventes se retiraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante HPLC A preparativa (30-70 % de CH_3CN) para dar el producto diastereomérico **24** como sólido blanco (200 mg, 80,0 %). Los diastereómeros se separaron adicionalmente mediante SFC A quiral preparativa para dar **24-P1** (66 mg) y **24-P2** (73 mg).

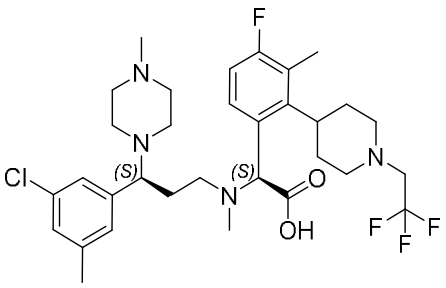
Compuesto 24-P1 LC/MS ESI 627,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,56 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,10 – 6,89 (m, 3H), 4,76 (s, 1H), 3,87 – 3,64 (m, 1H), 3,26 – 3,00 (m, 6H), 2,93 – 2,50 (m, 12H), 2,44 (s, 4H), 2,31 (d, *J* = 16,1 Hz, 9H), 1,98 – 1,50 (m, 4H). **Compuesto 24-P2** LC/MS ESI 627,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,51 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,23 – 6,80 (m, 4H), 4,75 (s, 1H), 3,55 – 3,38 (m, 1H), 3,27 – 2,99 (m, 6H), 2,98 – 2,67 (m, 6H), 2,66 – 2,49 (m, 6H), 2,45 (s, 4H), 2,30 (s, 8H), 2,18 – 2,06 (m, 1H), 1,92 – 1,38 (m, 4H).

24-P1 y **24-P2** se asignaron como ácido (R)-2-(((S)-3-(3-cloro-5-metilfenil)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(4-fluoro-3-metil-2-(1-(2,2,2-

trifluoroetil)piperidin-4-il)fenil)acético y ácido (S)-2-(((S)-3-(3-cloro-5-metilfenil)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(4-fluoro-3-metil-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)fenil)acético, respectivamente.



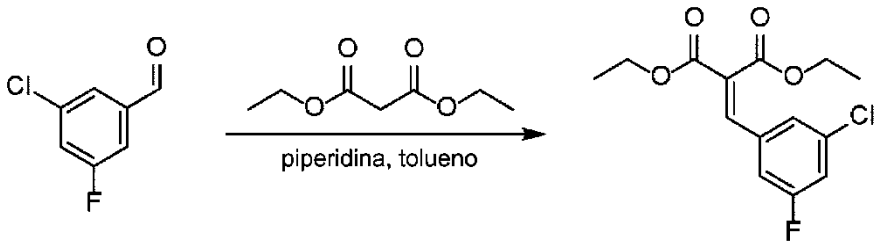
24-P1



24-P2

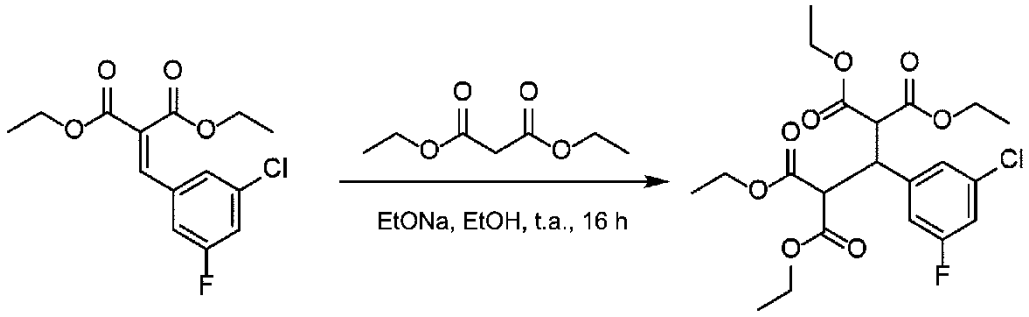
Ejemplo 2: Preparación de los Compuestos 62-P1 y 62-P2

Etapa 1: 2-(3-cloro-5-fluorobencilideno)malonato de dietilo



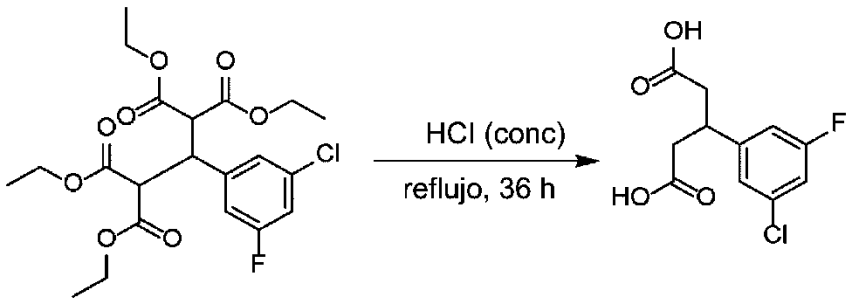
Una solución de 3-cloro-5-fluorobenzaldehído (30,0 g, 0,19 mol), malonato de dietilo (45,6 g, 0,29 mol) y piperidina (3,2 g, 38,0 mmol) en tolueno (300 ml) se agitó a 110 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 10:1: EtOAc) para dar 2-(3-cloro-5-fluorobencilideno)malonato de dietilo como un aceite incoloro (51,1 g, 89 %) (ESI 301,0 $[M+H]^+$).

Etapa 2: 2-(3-cloro-5-fluorofenil)propano-1,1,3,3-tetracarboxilato de tetraetilo



A una solución de malonato de dietilo (41,5 g, 0,3 mol) en EtOH (800 ml) se añadió EtONa (18,2 g, 0,26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas. Después se añadió 2-(3-cloro-5-fluorobencilideno) malonato de dietilo (38,9 g, 0,13 mol) y se agitó a TA durante 16 horas. La reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con NH_4Cl saturado, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 4:1: EtOAc) para dar 2-(3-cloro-5-fluorofenil)propano-1,1,3,3-tetracarboxilato de tetraetilo como un aceite incoloro (60,1 g, 67 %) (ESI 461,1 $[M+H]^+$).

Etapa 3: ácido 3-(3-cloro-5-fluorofenil)pentanodioico



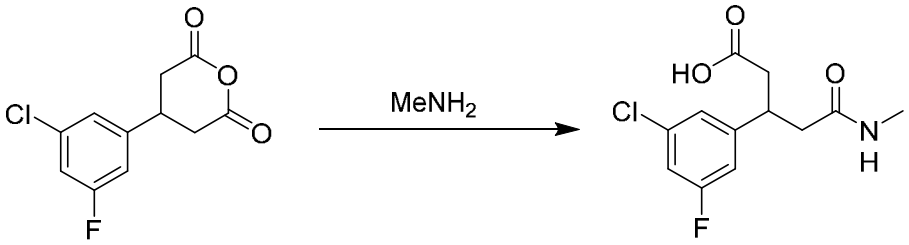
Una mezcla de 2-(3-cloro-5-fluorofenil)propano-1,1,3,3-tetracarboxilato de tetraetilo (180,0 g, 0,13 mol) en HCl acuoso al 36 % (700 ml) se agitó a 130 °C durante 36 horas. La mezcla se enfrió y se agitó a 0 °C durante 1 hora. El sólido formado se filtró y se recolectó para dar ácido 3-(3-cloro-5-fluorofenil) pentanodioico como un sólido blanco (15,0 g, 63 %) (ESI 283,0 $[M+Na]^+$).

Etapa 4: 4-(3-cloro-5-fluorofenil)dihidro-2H-piran-2,6(3H)-diona



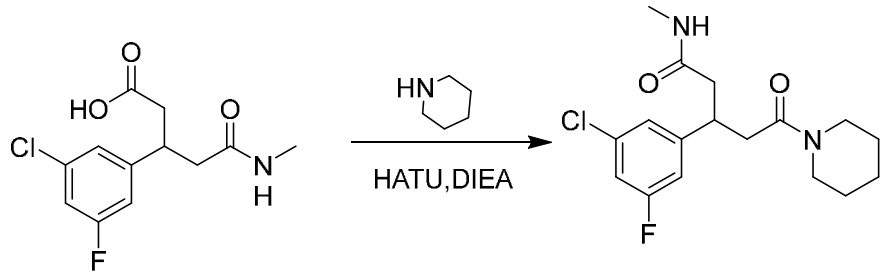
Una solución de ácido 3-(3-cloro-5-fluorofenil) pentanodioico (15,0 g, 57,7 mmol) en anhídrido acético (50 ml) se agitó a 130 °C durante 40 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con EtOAc (150 ml). El sólido formado se filtró y se recolectó para dar 4-(3-cloro-5-fluorofenil) dihidro-2H-piran-2,6(3H)-diona como un sólido blanco (14,0 g, 95 %) (ESI 243,1 $(M+H)^+$.

Etapa 5: ácido 3-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(metilamino)-5-oxopentanoico



A una solución de 4-(3-cloro-5-fluorofenil)dihidro-2H-piran-2,6(3H)-diona (13,0 g, 53,7 mmol) en THF (100 ml) se añadió metilamina (2 M en THF, 60 ml, 120 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se trituró con EtOAc (60 ml). El sólido formado se filtró y se recolectó para dar 3-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(metilamino)-5-oxopentanoico como un sólido blanco (6,6 g, 47 %) (ESI 274,1 $[M+H]^{+)}$.

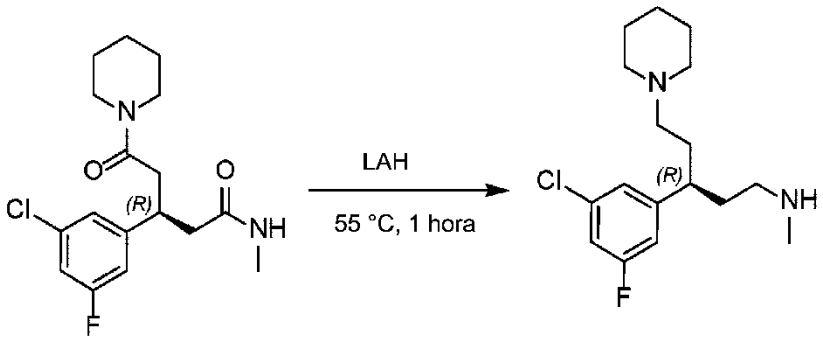
Etapa 6: 3-(3-cloro-5-flúorfenil)-N-metil-5-oxo-5-(piperidin-1-il)pentanamida



A una solución de ácido 3-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(metilamino)-5-oxopentanoico (3,4 g, 12,4 mmol) en DCM (20 ml) se añadió piperidina (1,0 g, 12,4 mmol) y HATU (5,7 g, 14,9 mmol) seguido de DIEPA (3,2 g, 24,8 mmol). La reacción se agitó a TA durante 2 h. Después de completarse, la mezcla se inactivó con solución de NH_4Cl (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica

combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano 20:1: MeOH) para dar 3-(3-cloro-5-fluorofenil)-N-metil-5-oxo-5-(piperidin-1-il)pentanamida racémica como un aceite incoloro (3,0 g, 71 %). Los enantiómeros se separaron además mediante SFC J quiral preparativa para dar la fracción P1 de (R)-3-(3-cloro-5-fluorofenil)-N-metil-5-oxo-5-(piperidin-1-il)pentanamida (1,3 g) y la fracción P2 de (S)-3-(3-cloro-5-fluorofenil)-N-metil-5-oxo-5-(piperidin-1-il)pentanamida (1,1 g) como sólidos blancos (ESI 341,2 $[M+H]^{+)}$

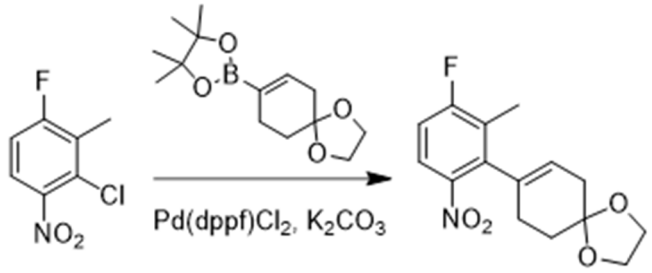
Etapa 7: (R)-3-(3-cloro-5-fluorofenil)-N-metil-5-(piperidin-1-il)pentan-1-amina



A una solución de (R)-3-(3-cloro-5-fluorofenil)-N-metil-5-oxo-5-(piperidin-1-il)pentanamida (1,1 g, 3,2 mmol, 1,0 eq.) en THF (20 ml) a TA se añadió gota a gota $LiAlH_4$ (2 M en THF, 5,0 ml, 9,7 mmol, 3,0 eq.) y la reacción se agitó a 55 °C durante 1 hora. Después de enfriar a 0 °C, la mezcla de reacción se inactivó con agua (1 ml) gota a gota y se agitó a 0 °C durante otros 10 min. Después se añadieron secuencialmente NaOH acuoso al 15 % (1 ml) y agua (3 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a TA y se agitó

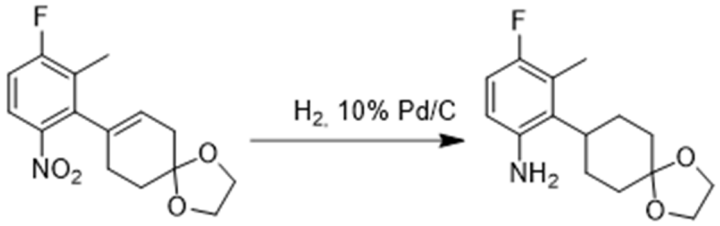
durante otros 15 minutos, después se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar (R)-3-(3-cloro-5-fluorofenil)-N-metil-5-(piperidin-1-il)pentan-1-amina como un sólido blanco usado directamente en la siguiente reacción (1 g, crudo) (ESI 313,3 $[M+H]^+$).

Etapa 8: 8-(3-fluoro-2-metil-6-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-eno



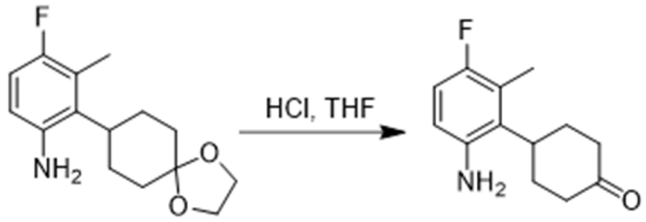
Se suspendieron 2-cloro-4-fluoro-3-metilanilina (20 g, 105,5 mmol, 1,0 eq.), 4,4,5,5-tetrametil-2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)-1,3,2-dioxaborolano (30,9 g, 116,1 mmol, 1,1 eq.), K_2CO_3 (29,2 g, 211,0 mmol, 2,0 eq.) y $Pd(dppf)Cl_2$ (7,7 g, 10,55 mmol, 0,1 eq.) en una mezcla de dioxano (250 ml) y agua (50 ml). La reacción se agitó a 110 °C durante la noche bajo nitrógeno. Después de completarse, se añadió agua (300 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 6:1: EtOAc) para dar 8-(3-fluoro-2-metil-6-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-eno como un sólido amarillo (27,0 g, 87 %) (ESI 294,2 $[M+H]^+$).

Etapa 9: 4-fluoro-3-metil-2-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)anilina



A una solución de 8-(3-fluoro-2-metil-6-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-eno (12 g, 41,0 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (200 ml) se añadió 10 % de Pd-C (12 g, 11,4 mmol, 0,3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm, 3 l) durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró entonces a través de una almohadilla de Celite y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 5:1: EtOAc) para dar 4-fluoro-3-metil-2-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)anilina como un aceite amarillo (7,1 g, 65 %) (ESI 266,2 $[M+H]^+$).

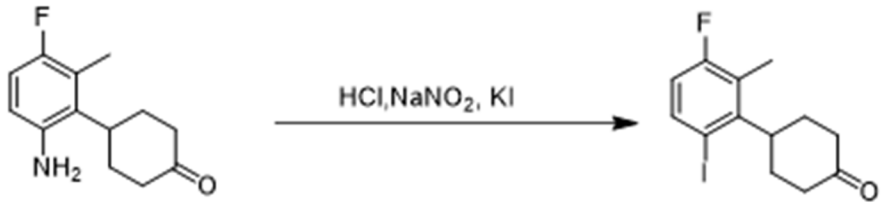
Etapa 10: 4-(6-amino-3-fluoro-2-metilfenil)ciclohexan-1-ona



A una solución de 4-fluoro-3-metil-2-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)anilina (16,0 g, 60,3 mmol, 1,0 eq.) en THF (300 ml), se añadió HCl acuoso 3 M (60,3 ml, 180,9 mmol, 3,0 eq.) y los contenidos se agitaron a TA durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (pH ajustado a ~9) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los orgánicos combinados se

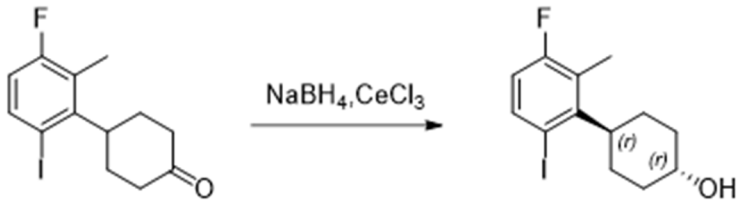
lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 4-(6-amino-3-fluoro-2-metilfenil)ciclohexan-1-ona como un aceite amarillo (13 g, 97 %) (ESI 222,2 $[M+H]^+$). El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 11: 4-(3-fluoro-6-yodo-2-metilfenil)ciclohexan-1-ona



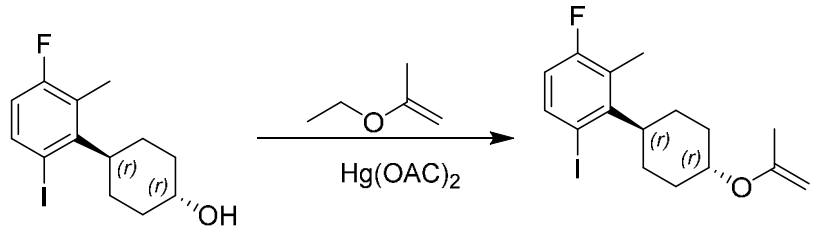
A una solución de 4-(6-amino-3-fluoro-2-metilfenil)ciclohexan-1-ona (14 g, 63,3 mmol, 1,0 eq.) en THF (250 ml) a -35 °C se añadió HCl acuoso (6 M, 26,4 ml, 158,4 mmol, 2,5 eq.). Después se añadió $NaNO_2$ (6,6 g en 30 ml de agua, 95 mmol, 1,5 eq.) gota a gota durante 15 minutos. La reacción se agitó a -35 °C durante 10 min. Después, se añadió una solución de KI (15,8 g en 30 ml de agua, 95 mmol, 1,5 eq.) en porciones a la mezcla. La agitación se continuó a -35 °C durante 30 min. La reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 hora más. Se añadieron agua (300 ml) y EtOAc (300 ml) a la reacción. La capa orgánica se separó, se lavó con Na_2SO_3 acuoso saturado (300 ml) y salmuera (300 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 15:1: EtOAc) para dar 4-(3-fluoro-6-yodo-2-metilfenil)ciclohexan-1-ona (7,5 g, 35,7 %) (ESI 333,0 $[M+H]^+$).

Etapa 12: (1r,4r)-4-(3-fluoro-6-yodo-2-metilfenil)ciclohexan-1-ol



A una solución de 4-(3-fluoro-6-yodo-2-metilfenil)ciclohexan-1-ona (10 g, 30,1 mmol, 1,0 eq.) en THF (50 ml) y metanol (8 ml) a 0 °C se añadió $CeCl_3$ (8,9 g, 36,1 mmol, 1,2 eq.). Después se añadió $NaBH_4$ (1,4 g, 36,1 mmol, 1,2 eq.) en porciones. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h. La reacción se inactivó con agua (100 ml) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 4:1: EtOAc) para dar (1r,4r)-4-(3-fluoro-6-yodo-2-metilfenil)ciclohexan-1-ol como un sólido blanco (8,3 g, 82,8 %) (ESI 317,0 [M-OH]$^+$).

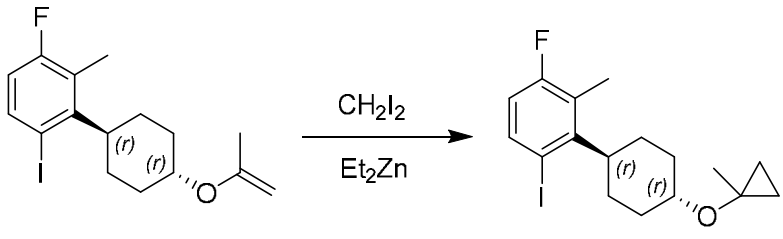
Etapa 13: 1-fluoro-4-yodo-2-metil-3-((1r,4r)-4-(prop-1-en-2-iloxi)ciclohexil)benceno



Una mezcla de (1r,4r)-4-(3-fluoro-6-yodo-2-metilfenil)ciclohexan-1-ol (4,7 g, 14,1 mmol, 1,0 eq.), 2-etoxiprop-1-eno (15 ml), $Hg(OAC)_2$(1,3 g, 4,2 mmol, 0,3 eq.) a

TA durante la noche bajo atmósfera de N_2. Después de completarse, se añadió agua (200 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 150 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 98:1: EtOAc) para dar 1-fluoro-4-yodo-2-metil-3-((1r,4r)-4-(prop-1-en-2-iloxi) ciclohexil)benceno como un aceite incoloro (3,0 g, 56,7 %)

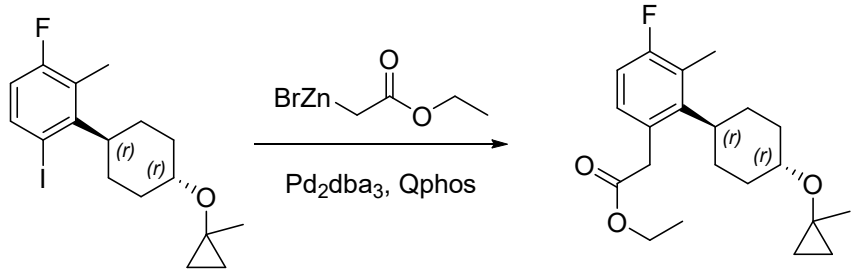
Etapa 14: 1-fluoro-4-yodo-2-metil-3-((1r,4r)-4-(1-metilciclopropoxi)ciclohexil)benceno



A una solución de 1-fluoro-4-yodo-2-metil-3-((1r,4r)-4-(prop-1-en-2-iloxi)ciclohexil)benceno (3,0 g, 8,0 mmol, 1,0 eq.) en diclorometano (75 ml) a 0 °C se añadió Et_2Zn (32,0 ml, 32,0 mmol, 4,0 eq.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h bajo atmósfera de N_2. A continuación, se añadió gota a gota CH_2I_2 (8,5 g, 32,0 mmol, 4,0 eq.) a la mezcla a 0 °C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante 6 h. Se añadió NH_4Cl acuoso saturado (150 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de

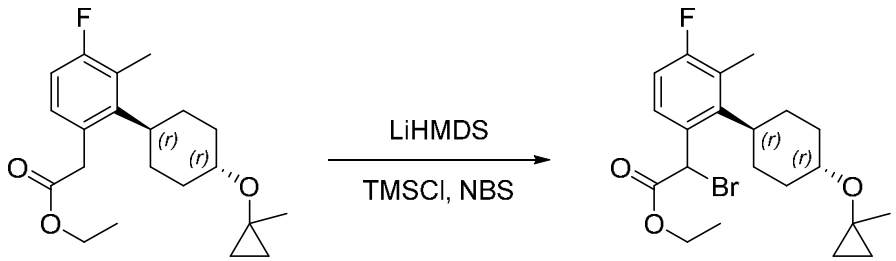
sílice (éter de petróleo 95:1: EtOAc) para dar 1-fluoro-4-yodo-2-metil-3-((1r,4r)-4-(1-metilciclopropoxi)ciclohexil)benceno como un aceite incoloro (1,3 g, 40 %).

Etapa 15: 2-(4-fluoro-3-metil-2-((1r,4r)-4-(1-metilciclopropoxi)-ciclohexil)fenil)acetato de etilo



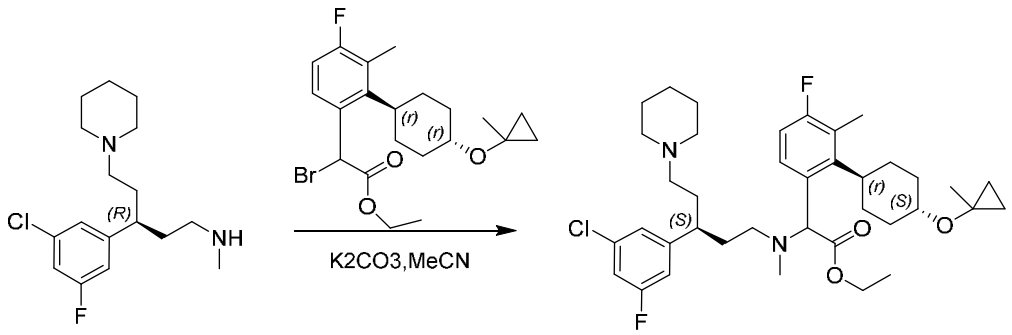
A una suspensión de 1-fluoro-4-yodo-2-metil-3-((1r,4r)-4-(1-metilciclopropoxi)-ciclohexil)benceno (1,3 g, 3,3 mmol, 1,0 eq.) en tetrahidrofurano (12 ml) se añadió Pd_2dba_3 (82,0 mg, 0,09 mmol, 0,03 eq.) y QPhos (64 mg, 0,09 mmol, 0,03 eq.) seguido de bromuro de (2-etoxi-2-oxoetil)zinc(II) (1 M en THF, 8,2 ml, 8,2 mmol, 2,5 eq.). La mezcla se agitó a 65 °C bajo atmósfera de N_2 durante 1 hora, después se vertió en 50 ml de solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 9:1: EtOAc) para dar 2-(4-fluoro-3-metil-2-((1r,4r)-4-(1-metilciclopropoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo como un aceite incoloro (1,1 g, 90 %) (ESI 371,3 $[M+Na]^+$).

Etapa 16: 2-bromo-2-(4-fluoro-3-metil-2-((1r,4r)-4-(1-metilciclopropoxi) ciclohexil)fenil)acetato de etilo



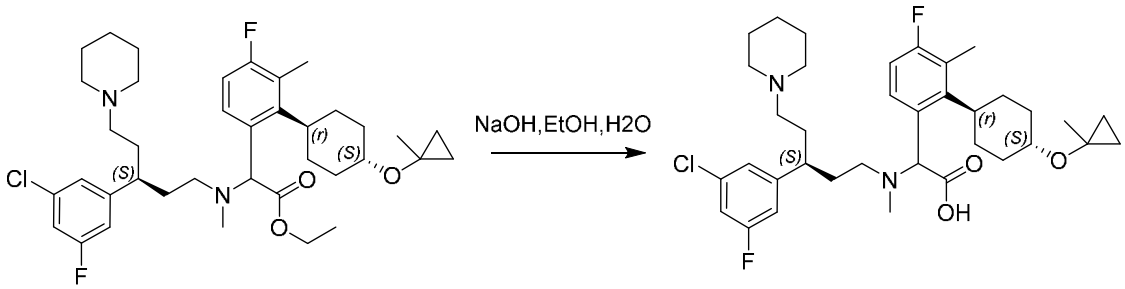
A una solución de LiHMDS (1M en THF, 6,4 ml, 6,4 mmol, 2,0 eq.) a -78 °C, se añadió gota a gota 2-(4-fluoro-3-metil-2-((1r,4r)-4-(1-metilciclopropoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo (1,1 g, 3,2 mmol, 1,0 eq.) en tetrahidrofurano (20 ml). La reacción se agitó a -78 °C durante 0,5 horas. Entonces se añadió gota a gota TMSCl (698,0 mg, 6,4 mmol, 2,0 eq.), y se continuó agitando a -78 °C durante otros 15 min. Se añadió gota a gota una solución de NBS (1,14 g, 6,4 mmol, 2,0 eq.) en tetrahidrofurano (20 ml). La reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora más, después se calentó a 0 °C, se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (100 ml) a 0 °C, y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 150 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 19:1: EtOAc) para dar 2-bromo-2-(4-fluoro-3-metil-2-((1r,4r)-4-(1-metilciclopropoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo como un aceite incoloro (3,72 g, 90 %) (ESI 449,0 $[M+Na]^+$;451,0 $[M+2+Na]^+$).

Etapa 17: 2-(((S)-3-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(4-fluoro-3-metil-2-((1r,4S)-4-(1-metilciclopropoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo



A una solución de (R)-3-(3-cloro-5-fluorofenil)-N-metil-5-(piperidin-1-il)pentan-1-amina (250 mg, 0,8 mmol, 1,0 eq.) en acetonitrilo (5 ml) se añadió K_2CO_3 (331 mg, 2,4 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó a TA durante 15 min. Después se añadió 2-bromo-2-(4-fluoro-3-metil-2-((1r,4r)-4-(1-metilciclopropoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo (340 mg, 0,8 mmol, 1,0 eq.). La agitación se continuó a 60 °C durante otras 3 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano 95:5: MeOH) para dar 2-(((S)-3-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(4-fluoro-3-metil-2-((1r,4S)-4-(1-metilciclopropoxi)-ciclohexil)fenil)acetato de etilo como un aceite amarillo (200 mg, 38 %) (ESI 659,3 $[M+H]^+$).

Etapa 18: ácido 2-(((S)-3-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(4-fluoro-3-metil-2-((1r,4S)-4-(1-metilciclopropoxi)ciclohexil)fenil)acético (compuestos 62-P1 y 62-P2)

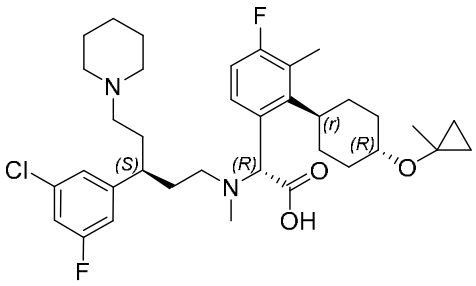


A una mezcla de 2-(((S)-3-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(4-fluoro-3-metil-2-((1r,4S)-4-(1-metilciclopropoxi)ciclohexil)-fenil)acetato de etilo (200 mg, 0,3 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (5 ml) y H_2O (1 ml) se añadió NaOH (36 mg, 0,9 mmol, 3,0 eq.) y la reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. El pH de la reacción se ajustó a ~5-6 con 1N HCl. Los solventes se retiraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante HPLC A preparativa (30-70 % de CH_3CN) para dar **62-P1** (61,7 mg) y **62-P2** (67,0 mg) como sólidos blancos.

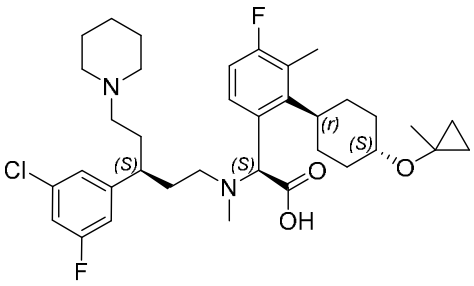
Compuesto 62-P1 LC/MS 631,2 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,59 – 7,40 (m, 1H), 7,06 – 6,93 (m, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,59 (d, *J* = 69,1 Hz, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,17 (d, *J* = 32,3 Hz, 1H), 2,59 (d, *J* = 39,3 Hz, 9H), 2,41 – 2,19 (m, 5H), 2,16 – 1,75 (m, 9H), 1,73 – 1,32 (m, 13H), 0,79 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 0,44 (q, *J* = 4,7 Hz, 2H).

Compuesto 62-P2 LC/MS ESI 631,2 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72 – 7,38 (m, 1H), 7,14 – 6,77 (m, 4H), 4,53 (d, *J* = 106,8 Hz, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,35 (s, 1H), 2,80 – 2,55 (m, 7H), 2,50 – 2,24 (m, 7H), 2,21 – 1,78 (m, 9H), 1,77 – 1,21 (m, 13H), 0,79 (s, 2H), 0,44 (q, *J* = 4,7 Hz, 2H).

62-P1 y **62-P2** se asignaron como ácido (R)-2-(((S)-3-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(4-fluoro-3-metil-2-((1r,4R)-4-(1-metilciclopropoxi)ciclohexil)fenil)acético y ácido (S)-2-(((S)-3-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(4-fluoro-3-metil-2-((1r,4S)-4-(1-metilciclopropoxi)ciclohexil)fenil)acético, respectivamente.



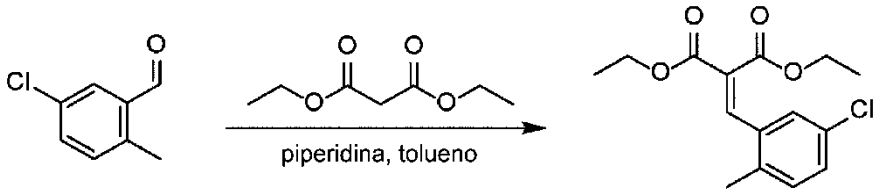
62-P1



62-P2

Ejemplo 3: Preparación de los Compuestos 89-P1 y 89-P2

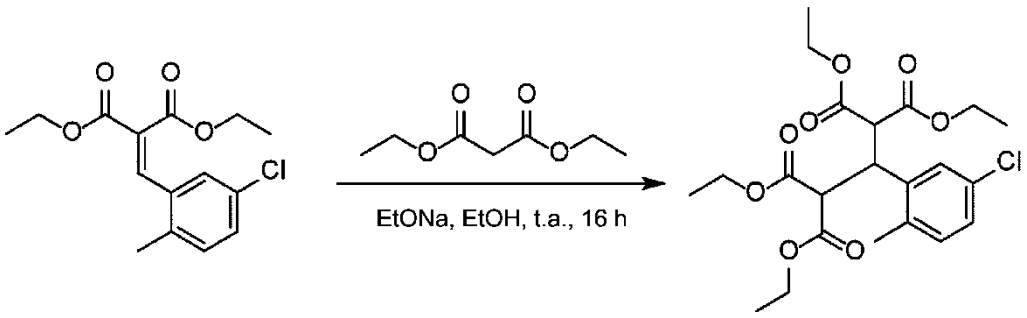
Etapa 1: 2-(5-cloro-2-metilbencilideno)malonato de dietilo



Una solución de 5-cloro-2-metilbenzaldehído (100,0 g, 0,65 mol), malonato de dietilo (155,8 g, 0,97 mol) y piperidina (8,3 g, 97,5 mmol) en tolueno (300 ml) se agitó a 110 ^{o}C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta TA y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice

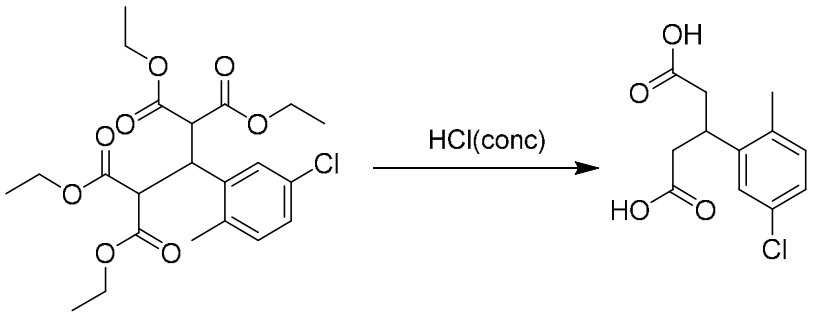
(éter de petróleo 10:1: EtOAc) para dar 2-(5-cloro-2-metilbencilideno)malonato de dietilo como un aceite incoloro (180 g, 93 %) (ESI 297,3 $[M+H]^+$).

Etapa 2: 2-(5-cloro-2-metilfenil)propano-1,1,3,3-tetracarboxilato de tetraetilo



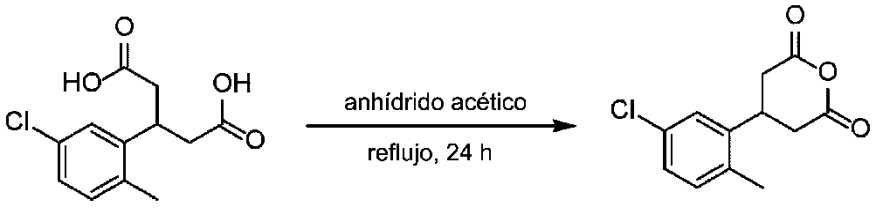
A una solución de malonato de dietilo (194,6 g, 1,22 mol) en EtOH (400 ml) a TA se le añadió EtONa (88,1 g, 1,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. Después, se añadió 2-(5-cloro-2-metilbencilideno)malonato de dietilo (180 g, 0,61 mol) a TA y se continuó agitando durante otras 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (3 x 400 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 4:1: EtOAc) para dar 2-(5-cloro-2-metilfenil)propano-1,1,3,3-tetracarboxilato de tetraetilo como un aceite incoloro (180,0 g, 60 %) (ESI 457,2 $[M+H]^+$).

Etapa 3: ácido 3-(5-cloro-2-metilfenil)pentanodioico



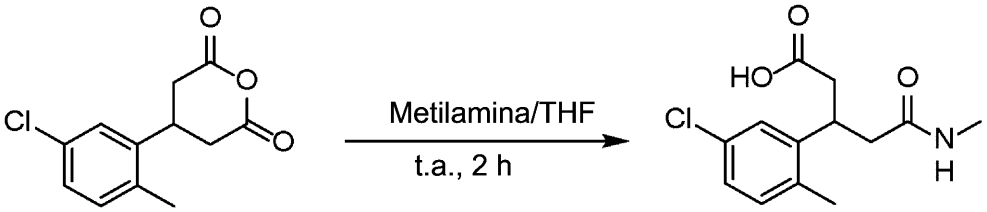
Una mezcla de 2-(5-cloro-2-metilfenil)propano-1,1,3,3-tetracarboxilato de tetraetilo (180,0 g, 0,39 mol) en HCl acuoso al 36 % (700 ml) se agitó a 130 °C durante 36 horas. La mezcla se enfrió a 0 ºC y se agitó a 0 ºC durante 1 hora. El sólido formado se filtró y se recolectó para dar ácido 3-(5-cloro-2-metilfenil) pentanodioico como un sólido blanco sin purificación adicional (100,2 g, 99 %) (ESI 279,0 $[M+Na]^+$).

Etapa 4-(5-cloro-2-metilfenil)dihidro-2H-piran-2,6(3H)-diona



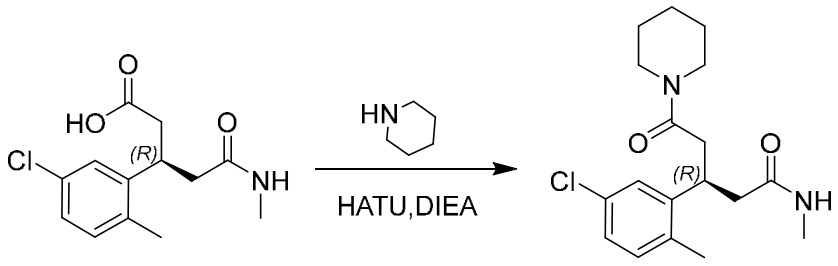
Una solución de ácido 3-(5-cloro-2-metilfenil)pentanodioico (100,0 g, 0,39 mol) en anhídrido acético (400 ml) se agitó a 130 °C durante 40 horas. La mezcla se concentró hasta sequedad a presión reducida, se trituró con EtOAc (150 ml). El sólido formado se filtró y se recolectó para dar 4-(5-cloro-2-metilfenil) dihidro-2H-piran-2,6(3H)-diona como un sólido blanco (91,2 g, 97 %) (ESI 239,1 $[M+H]^+$).

Etapa 5: ácido 3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(metilamino)-5-oxopentanoico



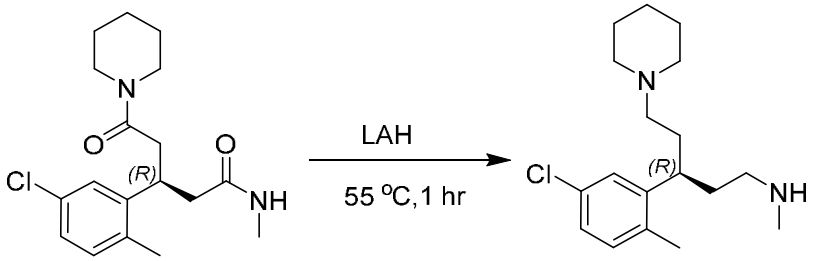
A una solución de ácido 3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(metilamino)-5-oxopentanoico (91,2 g, 0,38 mol, 1,0 eq.) en THF (300 ml) se añadió metilamina (1 M en THF, 1,15 l, 1,15 mol, 3,0 eq.) y la reacción se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se trituró con EtOAc (120 ml). El sólido formado se filtró y se recolectó para dar 3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(metilamino)-5-oxopentanoico racémico como un sólido blanco (75,0 g, 73 %). Los enantiómeros se separaron además mediante SFC K quiral preparativa para dar la fracción P1 de ácido (R)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(metilamino)-5-oxopentanoico (31,0 g) y la fracción P2 de ácido (S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(metilamino)-5-oxopentanoico (31,0 g) como sólidos blancos (ESI 270,1 $[M+H]^{+)}$.

Etapa 6: (R)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-N-metil-5-oxo-5-(piperidin-1il)pentanamida



A una solución de ácido (R)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(metilamino)-5-oxopentanoico (16,0 g, 59,4 mmol, 1,0 eq.) y piperidina (5,0 g, 59,4 mmol, 1,0 *eq.*) en DMF (60 ml) se añadió HATU (27,1 g, 71,3 mmol, 1,2 eq.) seguido de DIEPA (15,3 g, 118,9 mmol, 2,0 *eq.*). La reacción se agitó a TA durante 2 horas. Después de completarse, la mezcla se inactivó con solución de NH_4Cl (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano 19:1: MeOH) para dar (R)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-N-metil-5-oxo-5-(piperidin-1-il)pentanamida como un aceite incoloro (16,3 g, 80 %) (ESI 337,2 $[M+H]^{+)}$.

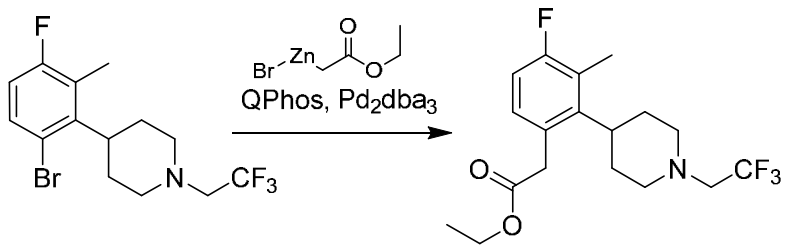
Etapa 7: (R)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-N-metil-5-(piperidin-1-il)pentan-1-amina



A una solución de (R)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-N-metil-5-oxo-5-(piperidin-1-il) pentanamida (16,3 g, 48,5 mmol, 1,0 eq.) en THF (200 ml) a TA se añadió $LiAlH_4$ gota a gota (58,2 ml, 145,5 mmol, 3,0 eq.) y la reacción se agitó a 55 °C durante 1 hora. Después de enfriar a 0 °C, la mezcla de reacción se inactivó con agua (5,5 ml) gota a gota y se agitó a 0 °C durante otros 10 min. Después se añadieron secuencialmente NaOH acuoso al 15 % (5,5 ml) y agua (16,5 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante

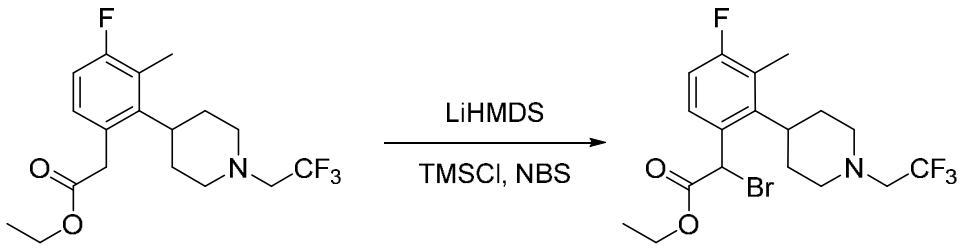
otros 15 minutos, después se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar (R)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-N-metil-5-(piperidin-1-il)pentan-1-amina como un sólido blanco usado directamente en la siguiente reacción (13,1 g, 80 %) (ESI 309,3 $[M+H]^+$).

Etapa 8: 2-(4-fluoro-3-metil-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)fenil)acetato de etilo



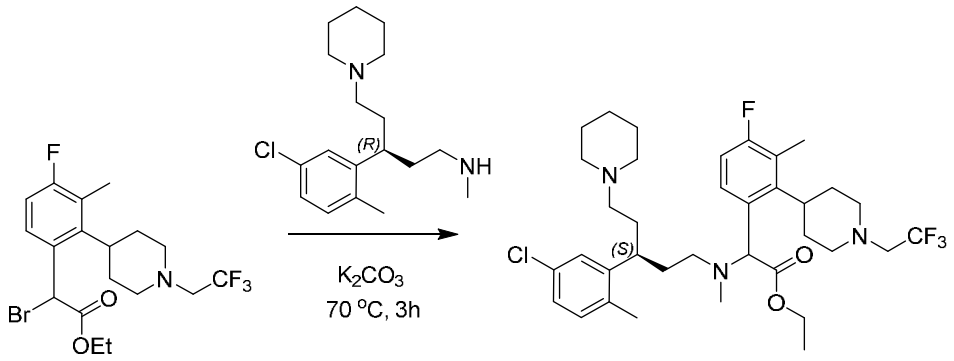
A una solución de 4-(6-bromo-3-fluoro-2-metilfenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina (6 g, 17 mmol, 1,0 eq.), Pd2(dba)3 (1,56 g, 1,7 mmol, 0,1 eq.) y Qphos (362,6 mg, 0,51 mmol, 0,03 eq.) en THF (50 ml) bajo atmósfera de N_2 se añadió bromuro de (2-etoxi-2-oxoetil)zinc(II) (51 ml, 1 mol/l, 51 mmol, 3,0 eq.) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 1 hora. Después de completarse, se añadió NH_4Cl acuoso saturado (100 ml) y la solución se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 20:1: EtOAc) para dar 2-(4-fluoro-3-metil-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)fenil)acetato de etilo como un aceite amarillo (4,0 g, 65 %) (ESI 362,1 $[M+H]^+$).

Etapa 9: 2-bromo-2-(4-fluoro-3-metil-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)fenil)acetato de etilo



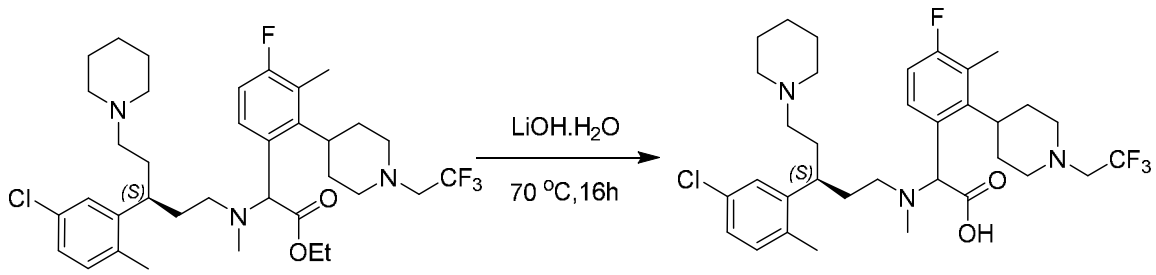
A una solución de LiHMDS (1 M en THF, 110,8 ml, 110,8 mmol, 2,0 eq.) a -78 °C, se añadió gota a gota 2-(4-fluoro-3-metil-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)fenil)acetato de etilo (20,0 g, 55,4 mmol, 1,0 eq.) en THF (80 ml). La reacción se agitó a -78 °C durante 0,5 horas. Después se añadió gota a gota TMSCl (12,0 g, 110,8 mmol, 2,0 eq.), y la agitación se continuó a -78 °C durante otros 15 min. Después se añadió gota a gota una solución de NBS (24,1 g, 110,8 mmol, 2,0 eq.) en THF (200 ml). La reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora más, después se calentó a 0 °C, se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (200 ml) a 0 °C, y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 150 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 10:1: EtOAc) para dar 2-bromo-2-(4-fluoro-3-metil-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)fenil)acetato de etilo (20,1 g, 82 %) como un aceite incoloro, (ESI 440,1 $[M+H]^+$).

Etapa 10: 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(4-fluoro-3-metil-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)fenil)acetato de etilo



A una solución de 2-bromo-2-(4-fluoro-3-metil-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)fenil)acetato de etilo (16,5 g, 37,5 mmol, 1 eq.) y (R)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-N-metil-5-(piperidin-1-il)pentan-1-amina (13,1 g, 42,5 mmol, 1,1 eq.) en CH3CN (50 ml) se añadió K_2CO_3 (10,3 g, 75,0 mmol, 2,0 eq.) a 70 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano 20:1: MeOH) para dar 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(4-fluoro-3-metil-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)fenil)acetato de etilo como un sólido marrón (16,0 g, 64 %) (ESI 668,3 $[M+H]^+$).

Etapa 11: ácido 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(4-fluoro-3-metil-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)fenil)acético (Compuestos 89-P1 y 89-P2)

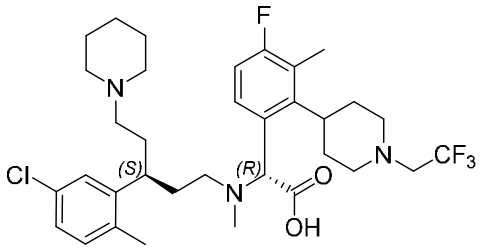


Se trató 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(4-fluoro-3-metil-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)fenil)acetato de etilo (16,0 g, 23,9 mmol, 1 eq.) con LiOH (5,0 g, 119,7 mmol, 5,0 eq.) en EtOH (30 ml) y agua (3 ml) a 70 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH ~5-6 con 1 N HCl. Los solventes se retiraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano 5:1: MeOH) para dar el producto diastereomérico **89** como sólido blanco (13 g, 85 %). Los diastereómeros se separaron además por SFC A quiral preparativa para dar **89-P1** (5,6 g) y **89-P2** (5,7 g) como sólidos blancos.

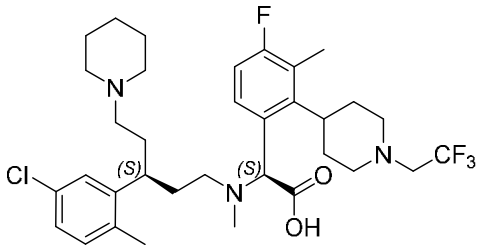
Compuesto 89-P1 LC/MS ESI 640,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,44 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 20,1 Hz, 3H), 6,83 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,30 (s, 1H), 3,15 – 3,00 (m, 4H), 2,91 – 2,43 (m, 12H), 2,39 – 2,06 (m, 10H), 2,06 – 1,74 (m, 4H), 1,47 (dd, *J* = 68,1, 34,3 Hz, 8H).

Compuesto 89-P2 LC/MS ESI 640,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,49 (m, 1H), 7,30 – 7,01 (m, 3H), 6,84 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,21 – 2,91 (m, 5H), 2,91 – 2,13 (m, 21H), 2,09 – 1,60 (m, 9H), 1,52 (s, 2H), 1,39 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H).

89-P1 y 89-P2 se asignaron como ácido (R)-2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(4-fluoro-3-metil-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)fenil)acético y ácido (S)-2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(4-fluoro-3-metil-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)fenil)acético, respectivamente.



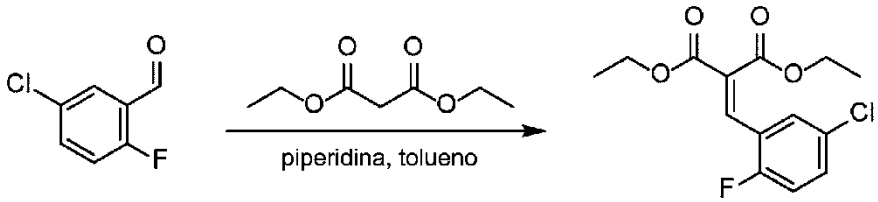
89-P1



89-P2

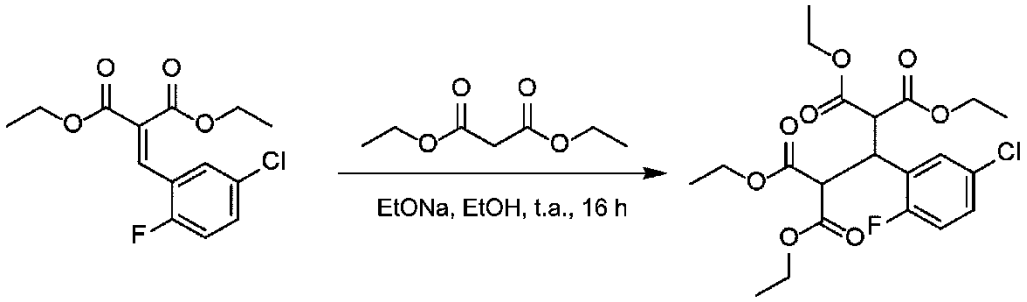
Ejemplo 4: Preparación de los Compuestos 85-P1 y 85-P2

Etapa 1: 2-(5-cloro-2-fluorobencilideno)malonato de dietilo



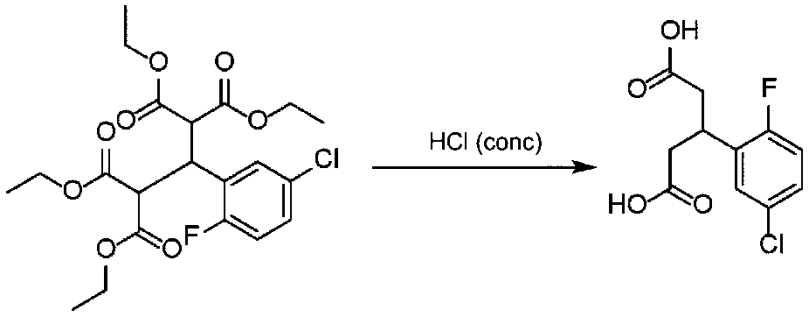
Una solución de 5-cloro-2-fluorobenzaldehído (75,0 g, 0,475 mol), malonato de dietilo (152,0 g, 0,95 mol) y piperidina (6,0 g, 71,0 mmol) en tolueno (200 ml) se agitó a 110 °C durante 20 horas. La mezcla se enfrió a TA y se concentró a presión reducida para dar el producto crudo 2-(5-cloro-2-fluorobencilideno)malonato de dietilo (165 g, crudo) como un aceite amarillo. (ESI 301,0 $[M+H]^+$). El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: 2-(5-cloro-2-fluorofenil)propano-1,1,3,3-tetracarboxilato de tetraetilo



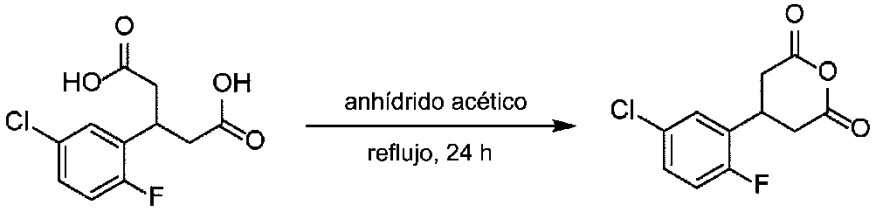
A una solución de malonato de dietilo (176,0 g, 1,1 mol) en EtOH (2 l) a TA se añadió EtONa (113,0 g, 1,6 mol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Después se añadió 2-(5-cloro-2-fluorobencilideno)malonato de dietilo (165,0 g, 0,55 mol) a TA y se continuó agitando durante otras 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (3 x 400 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 4:1: EtOAc) a 2-(5-cloro-2-fluorofenil)propano-1,1,3,3-tetracarboxilato de tetraetilo (160,0 g, 63 % de rendimiento de 2 etapas) como un aceite amarillo. (ESI 461,1$[M+H]^+$).

Etapa 3: ácido 3-(5-cloro-2-fluorofenil)pentanodioico



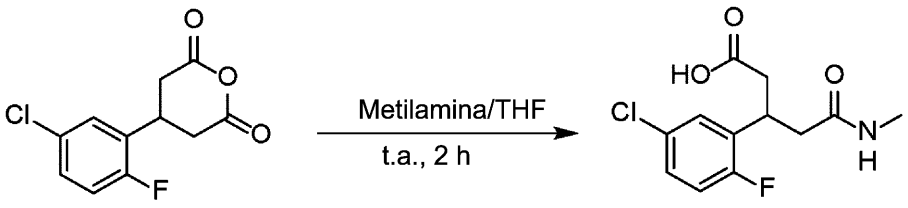
Una mezcla de 2-(5-cloro-2-fluorofenil)propano-1,1,3,3-tetracarboxilato de tetraetilo (80,0 g, 0,174 mol) en HCl acuoso al 36 % (200 ml) se agitó a 130 °C durante 36 horas. La mezcla se enfrió a 0 ºC y se agitó a 0 ºC durante 1 hora. El sólido formado se filtró y se recolectó para dar ácido 3-(5-cloro-2-fluorofenil)pentanodioico (40,0 g, 88 %) sin purificación adicional (ESI 283,0 $[M+Na]^+$).

Etapa 4: 4-(5-cloro-2-fluorofenil)dihidro-2H-piran-2,6(3H)-diona



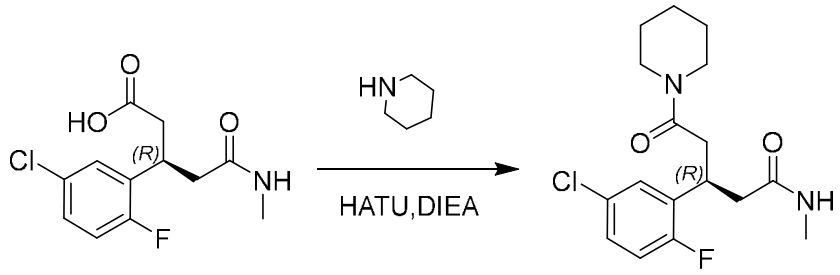
Una solución de ácido 3-(5-cloro-2-fluorofenil)pentanodioico (70,0 g, 270 mmol) en anhídrido acético (600 ml) se agitó a 130 °C durante 40 horas. Después de enfriar a 0 ºC, la mezcla se concentró a presión reducida, se trituró con EtOAc (150 ml). El sólido formado se filtró y se recolectó para dar 4-(5-cloro-2-fluorofenil)dihidro-2H-piran-2,6(3H)-diona como un sólido blanco (59,1 g, 90 %) (ESI 243,1 $[M+H]^{+)}$.

Etapa 5: ácido 3-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(metilamino)-5-oxopentanoico



A una solución de 4-(5-cloro-2-fluorofenil)dihidro-2H-piran-2,6(3H)-diona (59,1 g, 243 mmol, 1,0 *eq.*) en THF (300 ml) se añadió metilamina (2 M en THF, 364,5 ml, 729 mmol, 3,0 *eq.*) y la reacción se agitó a TA durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se trituró con EtOAc (120 ml). El sólido formado se filtró y se recolectó para dar ácido 3-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(metilamino)-5-oxopentanoico (59,7 g, 90 %) como sólido blanco (ESI 274,0 $[M+H]^+$). Los enantiómeros se separaron adicionalmente mediante SFC K quiral preparativa para dar la fracción P1 de ácido (R)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(metilamino)-5-oxopentanoico (28,2 g) y la fracción P2 de ácido (S)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(metilamino)-5-oxopentanoico (26,0 g) como sólidos blancos.

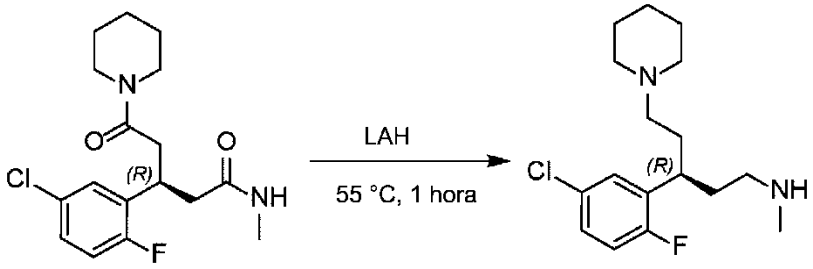
Etapa 6: (R)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-N-metil-5-oxo-5-(piperidin-1-il)pentanamida



A una solución de ácido (R)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(metilamino)-5-oxopentanoico (41,0 g, 150 mmol, 1,0 *eq.*) en DCM (320 ml) se le añadió piperidina (25,5 g, 300 mmol, 2,0 *eq.*) y HATU (68,4 g, 180 mmol, 1,2 *eq.*) seguido de DIEA (38,7 g, 300 mmol, 2,0 *eq.*). La reacción se agitó a TA durante 2 horas. Después de completarse, la mezcla se inactivó con solución de NH_4Cl (1 l) y se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó

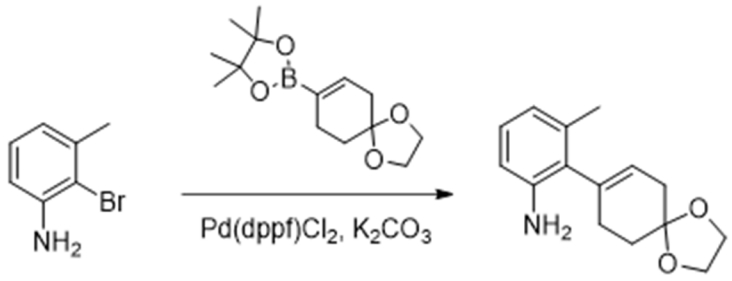
sobre Na_2SO4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano 5:1: MeOH) para dar (R)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-N-metil-5-oxo-5-(piperidin-1-il)pentanamida como un aceite incoloro (46,2 g, 90 %) (ESI 341,1 $[M+H]^+$).

Etapa 7: (R)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-N-metil-5-(piperidin-1-il)pentan-1-amina



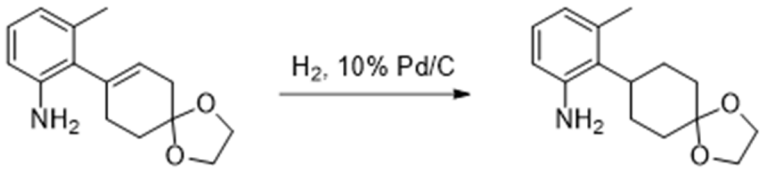
A una solución de (R)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-N-metil-5-oxo-5-(piperidin-1-il)pentanamida (46,2 g, 136 mmol, 1,0 *eq.*) en THF (340 ml) a TA se añadió gota a gota $LiAlH_4$ (2,5 M en THF, 206,7 ml, 516,8 mmol, 3,8 *eq.*) y la reacción se agitó a 55 °C durante 0,5 horas. Después de enfriar a 0 °C, la mezcla de reacción se enfrió después con agua (19 ml) gota a gota y se agitó a 0 °C durante otros 10 min. Después se añadieron secuencialmente NaOH acuoso al 15 % (19 ml) y agua (57 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante otros 15 min, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (99: 0,1 MeOH: TEA) para dar (R)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-N-metil-5-(piperidin-1-il)pentan-1-amina como un aceite incoloro (13 g, 30 %) (ESI 313,2 $[M+H]^+$).

Etapa 8: 3-metil-2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)anilina



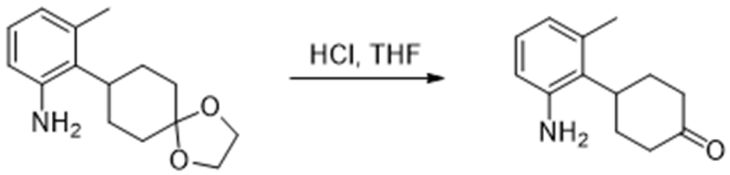
Se suspendieron 2-bromo-3-metilanilina (50 g, 268,7 mmol, 1,0 eq.), 4,4,5,5-tetrametil-2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)-1,3,2-dioxaborolano (75 g, 282,18 mmol, 1,05 eq.), K_2CO_3 (63 g, 456,7 mmol, 1,7 eq.) y $Pd(dppf)Cl_2$ (3,9 g, 5,37 mmol, 0,02 eq.) en una mezcla de dioxano (500 ml) y agua (100 ml). La reacción se agitó durante la noche a 100 °C bajo una atmósfera de N_2. El contenido se vertió en 300 ml de agua y se extrajo con EtOAc (3 x YY ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 6:1: EtOAc) para dar 3-metil-2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)anilina como un sólido amarillo (54 g, 81,8 %) (ESI 246,3 $[M+H]^+$).

Etapa 9: 3-metil-2-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)anilina



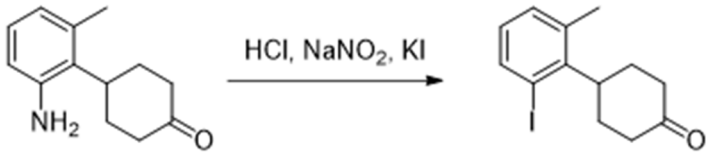
A una solución de 3-metil-2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)anilina (20 g, 81,3 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (250 ml) se añadió Pd/C al 10 % (5,0 g, 2,2 mmol, 0,03 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C bajo atmósfera de H_2 (1 atm, 3 l) durante 24 h. Al completarse, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró al vacío para dar 3-metil-2-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)anilina como un aceite amarillo (19,1 g, 95 %) (ESI 248,3 $[M+H]^+$). El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 10: 4-(2-amino-6-metilfenil)ciclohexan-1-ona



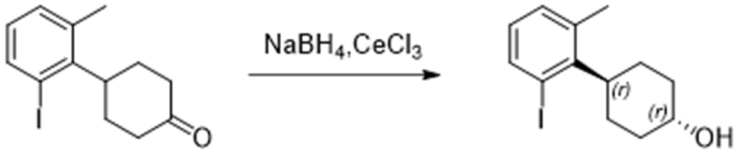
A una solución de 3-metil-2-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)anilina (100 g, 403,2 mmol, 1,0 eq.) en THF (1 l) se añadió HCl acuoso 3 M (407 ml, 1,22 mol, 3 eq.). La reacción se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (pH ajustado a ~8) y se extrajo con EtOAc (500 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (500 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para dar 4-(2-amino-6-metilfenil)ciclohexan-1-ona como un aceite amarillo (72 g, 87,9 %) (ESI 204,1 $[M+H]^+$). El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 11: 4-(2-yodo-6-metilfenil)ciclohexan-1-ona



A una solución de 4-(2-amino-6-metilfenil)ciclohexan-1-ona (36 g, 90 % de pureza, 177,3 mmol, 1,0 eq.) en THF (250 ml) a -10 °C se añadió HCl acuoso (6 M, 72 ml, 443,3 mmol, 2,5 eq.) seguido de $NaNO_2$ (13,4 g en 30 ml de agua, 195,03 mmol, 1,1 eq.) gota a gota durante 15 minutos. La reacción se agitó a -10 °C durante otros 30 min. Después, se añadió una solución de KI (44,1 g en 30 ml de agua, 265,9 mmol, 1,5 eq.) en porciones a la mezcla. La reacción se dejó calentar a 0 °C y se continuó agitando durante 30 min. Se añadieron agua (300 ml) y EtOAc (300 ml) a la reacción. La capa orgánica se separó y se lavó con Na_2SO_3 acuoso saturado (300 ml) y salmuera (300 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró *al vacío*. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 15:1: EtOAc) para dar la 4-(2-yodo-6-metilfenil)ciclohexan-1-ona como un sólido blanco (12,2 g, 21,8 %) (ESI 315,0 $[M+H]^+$).

Etapa 12: (1r,4r)-4-(2-yodo-6-metilfenil)ciclohexan-1-ol

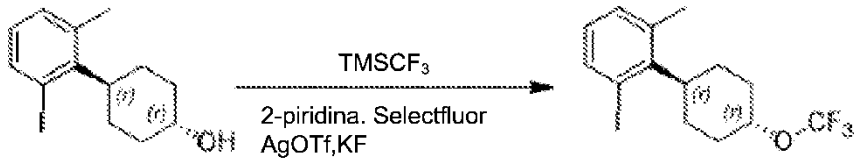


A una solución de 4-(3-fluoro-6-yodo-2-metilfenil)ciclohexan-1-ona (10 g, 31,8 mmol, 1,0 eq.) en THF (50 ml) y MeOH (8 ml) a 0 °C se añadió $CeCl_3$ (9,4 g,

38,2 mmol, 1,2 eq.) seguido de $NaBH_4$ (1,45 g, 38,2 mmol, 1,2 eq.) en porciones. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Se añadió lentamente H_2O (100 ml) a 0 °C y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 4:1: EtOAc) para dar (1r,4r)-4-(2-yodo-6-metilfenil)ciclohexan-1-ol como un sólido blanco (8,4 g, 83,5 %) (ESI 299,0 $[M\text{-}OH]^+$).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,75 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,15 – 6,96 (m, 1H), 6,72 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,74 – 3,63 (m, 1H), 3,30 – 3,22 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,12 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 1,96 (qd, *J* = 13,0, 3,1 Hz, 2H), 1,80 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H), 1,47 (ddd, *J* = 23,7, 12,4, 3,6 Hz, 2H).

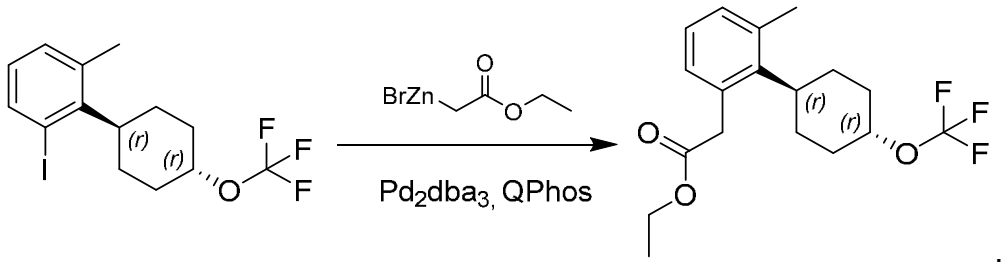
Etapa 13: 1-yodo-3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)benceno



Una solución de (1r,4r)-4-(2-yodo-6-metilfenil)ciclohexan-1-ol (8,4 g, 26,6 mmol, 1,0 eq.), Selectfluor (14,14 g, 39,9 mmol, 1,5 eq.), KF (6,17 g, 106,4 mmol, 4,0 eq.) y AgOTf (20,5 g, 79,8 mmol, 3,0 eq.) en EtOAc (200 ml) se agitó a TA durante 5 min bajo atmósfera de N_2. Después se añadieron 2-fluoropiridina (7,75 g, 79,8 mmol, 3,0 eq.) y $TMSCF_3$ (11,4 g, 79,8 mmol, 3 eq.). La reacción se agitó a TA durante 48 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de

petróleo 98:2: EtOAc) para dar 1-yodo-3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)benceno como un sólido blanco (3,2 g, 31,4 %).

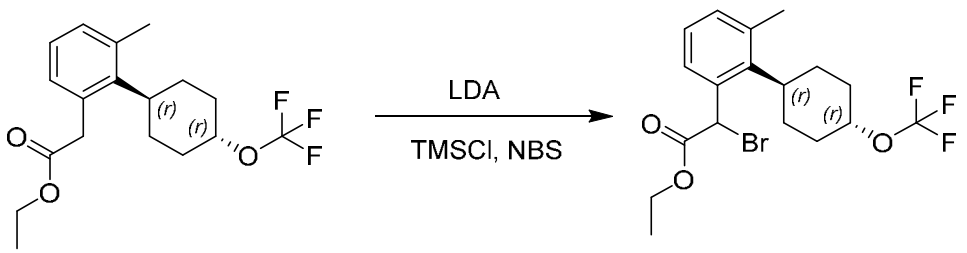
Etapa 14: 2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo



.

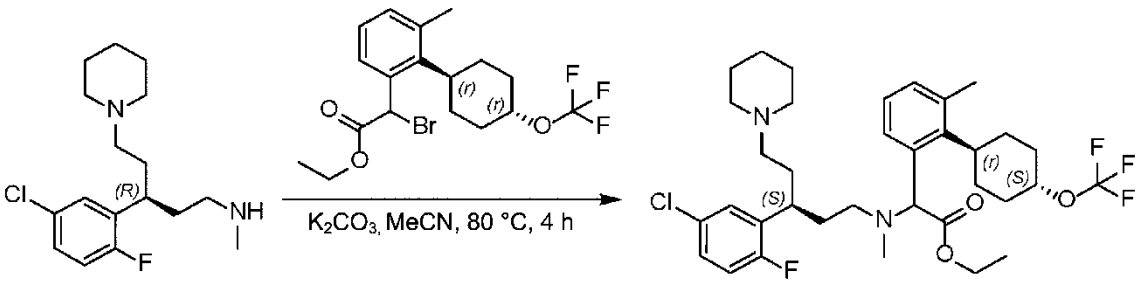
A una suspensión de 1-yodo-3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)benceno (4,2 g, 10,9 mmol, 1,0 *eq.*) en THF (30 ml) se añadió Pd_2dba_3 (100 mg, 0,11 mmol, 0,01 *eq.*) y QPhos (154 mg, 0,22 mmol, 0,02 *eq.*) seguido de bromuro de (2-etoxi-2-oxoetil)zinc(II) (1 M en THF, 32 ml, 32 mmol, 3,0 *eq.*). La mezcla se agitó a 55 °C bajo atmósfera de N_2 durante 1 h, después se vertió en 100 ml de NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 20:1: EtOAc) para dar 2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo como un aceite incoloro (3,5 g, 93 %) (sin masa).

Etapa 15: 2-bromo-2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo



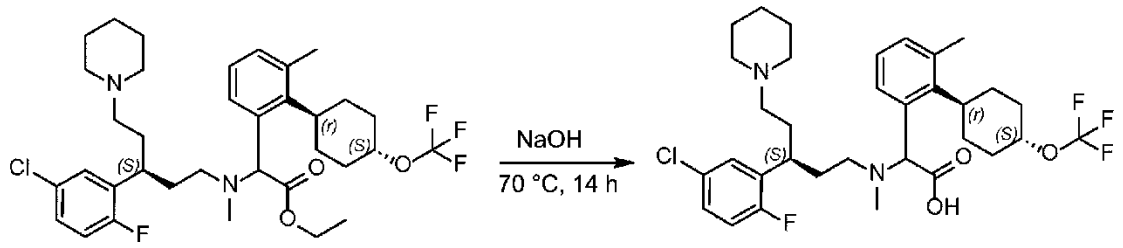
A una solución de diisopropilamida de litio (2 M en THF, 15,1 ml, 30,3 mmol, 3,0 *eq.*) a -78 °C, se añadió gota a gota 2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo (3,5 g, 10,1 mmol, 1,0 *eq*.) en THF (60 ml). La reacción se agitó a -78 °C durante 0,5 horas. Después, se añadió gota a gota TMSCl (5,39 g, 30,3 mmol, 3,0 *eq.*) y se continuó agitando a -78 °C durante otros 15 min. A continuación, se añadió gota a gota una solución de NBS (5,36 g, 30,3 mmol, 3,0 *eq.*) en THF (100 ml). La reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora más, después se calentó a 0 °C, se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (100 ml) a 0 °C, y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 9:1: EtOAc) para dar 2-bromo-2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo como un sólido amarillo (3,2 g, 75 %) (ESI 445,0 $[M+Na]^+$).

Etapa 16: 2-(((S)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo



A una solución de (R)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-N-metil-5-(piperidin-1-il)pentan-1-amina (10,0 g, 31,2 mmol, 1,3 *eq.)* en acetonitrilo (150 ml), se añadió K_2CO_3 (9,9 g, 72 mmol, 3,0 *eq.)*. La mezcla se agitó a TA durante 15 min. Se añadió 2-bromo-2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo (10,1 g, 24,0 mmol, 1,0 *eq.*) y la mezcla continuó en agitación a 80 °C durante 4 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (5;1 diclorometano: MeOH) para dar 2-(((S)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo como un aceite amarillo (12,4 g, 60,6 %) (ESI 655,3 $[M+H]^+$).

Etapa 17: ácido 2-(((S)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acético

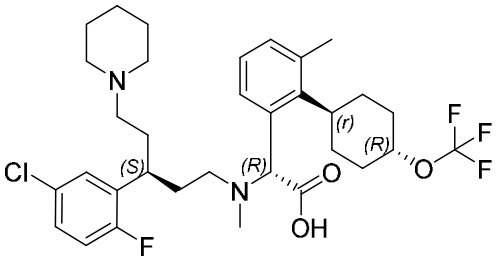


Se trató 2-(((S)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo (18,2 g, 27,7 mmol, 1,0 *eq.*) con NaOH (5,5 g, 138,5 mmol, 5,0 *eq.*) en etanol (120 ml) y agua (40 ml) a 70 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH ~5-6 con 1 N HCl. El residuo crudo se purificó mediante HPLC A preparativa (30-70 % de CH_3CN) para dar el producto diastereomérico **85** (15,0 g, 86,5 %). Los diastereómeros se separaron adicionalmente mediante columna SFC A quiral preparativa para dar los productos **85-P1** (5,4 g) y **85-P2** (4,99 g) como sólidos blancos.

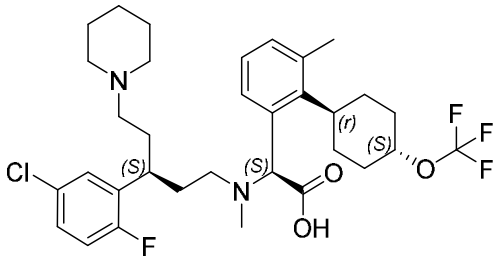
Compuesto 85-P1 LC/MS ESI 627,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,58 – 7,37 (m, 1H), 7,23 – 6,96 (m, 5H), 4,73 – 4,29 (m, 2H), 3,09 (d, *J* = 26,0 Hz, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,58 (dd, *J* = 64,7, 49,7 Hz, 12H), 2,35 – 1,57 (m, 18H), 1,48 (s, 2H).

Compuesto 85-P2 LC/MS ESI 627,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,52 (t, *J* = 68,3 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 7,08 – 6,90 (m, 3H), 4,40 (d, *J* = 55,3 Hz, 2H), 3,48 (s, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,56 – 2,25 (m, 13H), 2,22 – 2,01 (m, 5H), 1,91 – 1,54 (m, 12H), 1,44 (s, 2H).

85-P1 y 85-P2 se asignaron como ácido (R)-2-(((S)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4R)-4-(trifluorometoxi)-ciclohexil)fenil)acético y ácido (S)-2-(((S)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)-fenil)acético, respectivamente.



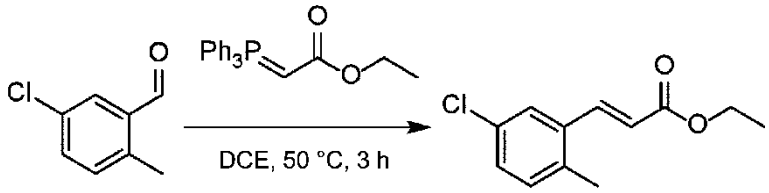
85-P1



85-P2

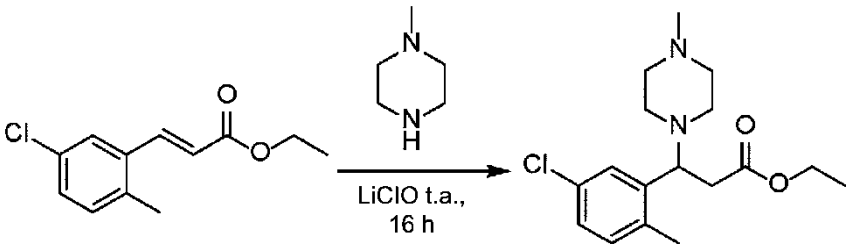
Ejemplo 5: Preparación de los Compuestos 99-P1 y 99-P2

Etapa 1: (E)-3-(5-cloro-2-metilfenil)acrilato de etilo



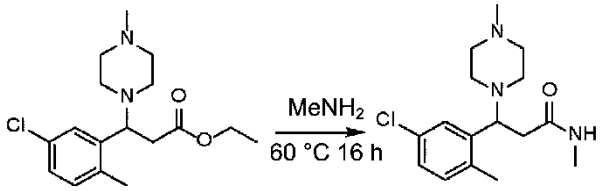
A una solución de 5-cloro-2-metilbenzaldehído (5,0 g, 32,5 mmol, 1,0 eq.) en DCE (50 ml) se añadió 2-(trifenil-15-fosfanilideno)acetato de etilo (12,5 g, 35,7 mmol, 1,1 eq.). La reacción se calentó a 50 °C bajo una atmósfera de N_2 durante 3 horas. Después de completarse, la reacción se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 10:1: EtOAc) para dar (E)-3-(5-cloro-2-metilfenil)acrilato de etilo como un aceite incoloro (7,0 g, 96,3 %) (ESI 225,1 [M+H]+).

Etapa 2: 3-(5-cloro-2-metilfenil)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propanoato de etilo



A una solución de (E)-3-(5-cloro-2-metilfenil)acrilato de etilo (3,5 g, 15,6 mmol, 1,0 eq.) en 1-metilpiperazina (15 ml) se añadió $LiClO_4$ (3,3 g, 31,2 mmol, 2,0 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después la mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 9:1: EtOAc) para dar 3-(5-cloro-2-metilfenil)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propanoato de etilo como un sólido blanco (3,0 g, 59,4 %) (ESI 325,1 $[M+H]^+$).

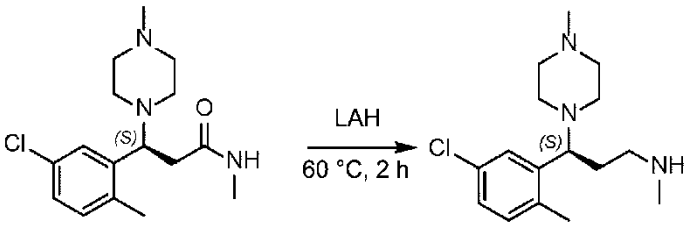
Etapa 3: 3-(5-cloro-2-metilfenil)-N-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)propanamida



Una solución de 3-(5-cloro-2-metilfenil)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propanoato de etilo (3,0 g, 9,3 mmol, 1,0 eq.) en solución de $MeNH_2$ (1 M en MeOH, 40 ml, 40 mmol, 4,0 eq.) se calentó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró *al vacío*. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice

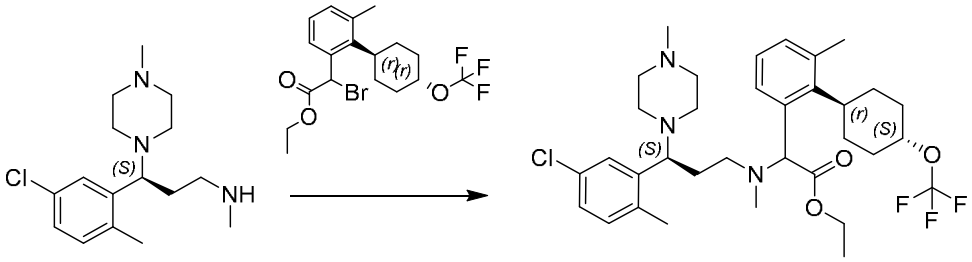
(diclorometano 10:1: MeOH) para dar 3-(5-cloro-2-metilfenil)-N-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)propanamida como un sólido blanco (1,5 g, 52,4 %). Los enantiómeros se separaron además mediante SFC F quiral preparativa para dar la amida P1 (0,7 g) y la amida P2 (0,7 g) (ESI 310,1 $[M+H]^+$).

Etapa 4: (S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-N-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-amina



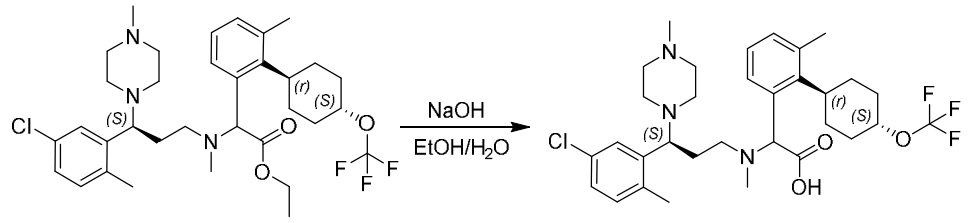
A una solución de amida P2 de (S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-N-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)propanamida (700 mg, 2,27 mmol, 1,0 eq.) en THF (9 ml) se añadió LAH (2,3 ml, 5,66 mmol, 2,5 eq.) a 0 °C y se agitó a 60 °C durante 2 horas. La reacción se inactivó con agua (1,0 ml) gota a gota, NaOH (1,0 ml, 15 % en agua) y agua (3,0 ml) y se agitó a 0 °C durante 15 min, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar (S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-N-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-amina (600 mg, rendimiento: 90,1 %) como un aceite amarillo (ESI 296,1 (M+H)+). El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 5: 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4R)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)-fenil)acetato de etilo



A una solución de (S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-N-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-amina (148 mg, 0,5 mmol) y 2-bromo-2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo (211 mg, 0,5 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió DIEA (200 mg, 1,5 mmol, 3,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 horas, después se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano 20:1: MeOH) para dar 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4R)-4-(trifluorometoxi)-ciclohexil)fenil)acetato como un líquido amarillo (223 mg, 70,1 %). (ESI 638,2 [M+H]+).

Etapa 6: ácido 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4R)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acético



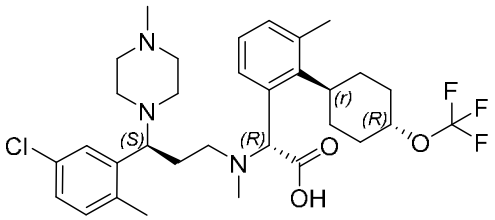
A una solución de 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4R)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato

(212 mg, 0,33 mmol, 1,0 eq.) en etanol (3 ml) y agua (1 ml) se añadió NaOH (67 mg, 1,7 mmol, 5,0 eq.). La reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas. Después de completarse, el pH de reacción se ajustó a ~6-7 con 1 N HCl. Los solventes se retiraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante HPLC A preparativa (30-70 % de CH_3CN) para dar el producto diastereomérico **99** como sólido blanco (130 mg, 71,5 %). Los diastereómeros se separaron además mediante SFC A quiral preparativa para dar **99-P1** (52,9 mg) y **99-P2** (44,3 mg).

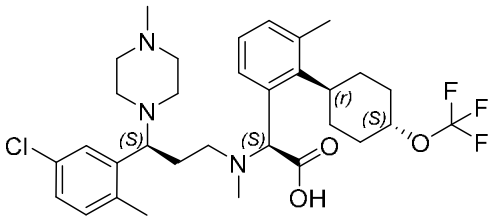
Compuesto 99-P1 LC/MS ESI 610,1 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,52 (d, J = 36,9 Hz, 1H), 7,31 – 7,03 (m, 5H), 4,85 – 4,68 (m, 1H), 4,59 – 4,35 (m, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,57 (s, 10H), 2,50 (s, 3H), 2,42 (d, J = 12,3 Hz, 3H), 2,37 – 2,24 (m, 7H), 2,15 (dd, J = 43,6, 9,3 Hz, 3H), 2,00 – 1,58 (m, 6H).

Compuesto 99-P2 LC/MS ESI 610,1 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,50 (dd, J = 47,5, 7,0 Hz, 1H), 7,19 (m, 5H), 4,88 – 4,76 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,24 – 3,12 (m, 1H), 3,03 – 2,55 (m, 10H), 2,52 (s, 3H), 2,37 (dd, J = 32,4, 23,5 Hz, 6H), 2,29 – 2,02 (m, 7H), 1,78 (m, 6H).

99-P1 y 99-P2 se asignaron como ácido (R)-2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4R)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acético y ácido (S)-2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acético, respectivamente.



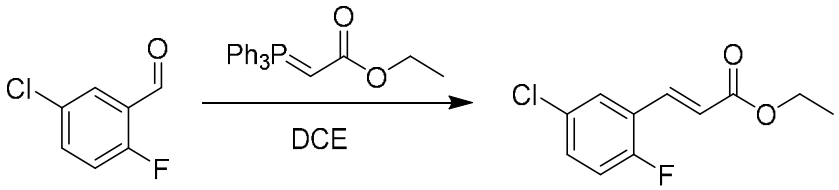
99-P1



99-P2

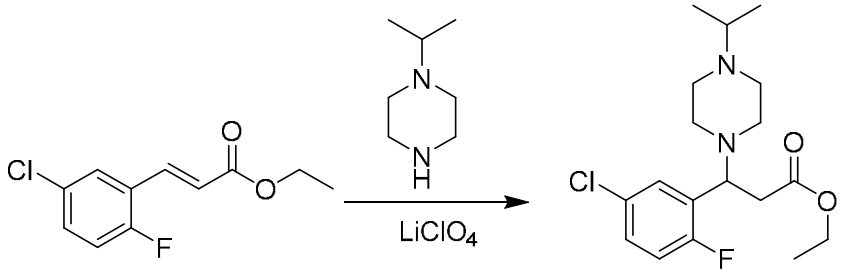
Ejemplo 6: Preparación de los Compuestos 114-P1 y 114-P2

Etapa 1: (E)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)acrilato de etilo



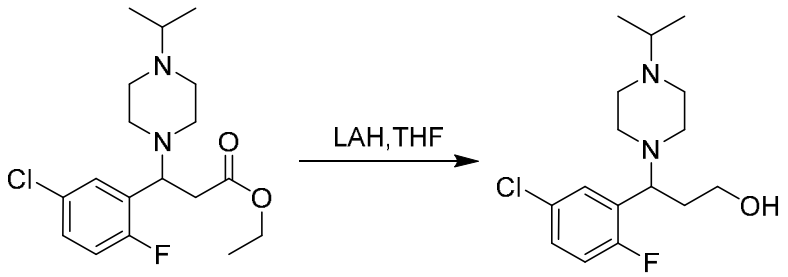
Una solución de 5-cloro-2-fluorobenzaldehído (125 g, 791 mmol, 1,0 eq.) y 2-(trifenil-15-fosfaneliden)acetato de etilo (330 g, 949 mmol, 1,2 eq.) en DCE (1 l) se agitó a TA durante 3 horas. Después de completarse, la reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con éter de petróleo (1 l). La reacción se filtró para eliminar el óxido de trifenilfosfina. El filtrado se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 10:1: EtOAc) para dar (E)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)acrilato de etilo como un aceite amarillo (152 g, 84 %) (ESI 229,6 [M+H]$^+$).

Etapa 2: 3-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propanoato de etilo



A una solución de (E)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)acrilato de etilo (152 g, 667 mmol, 1,0 eq.) en 1-isopropilpiperazina (106 g, 1000 mmol, 1,5 eq.) se añadió LiClO4 (128 g, 1000 mmol, 1,5 eq.). La reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (1000 ml) y se extrajo con EtOAc (2000 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano 97:3: MeOH) para dar 3-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propanoato de tertil etilo como un sólido amarillo (160 g, 67 %) (ESI 357,8 $[M+H]^+$).

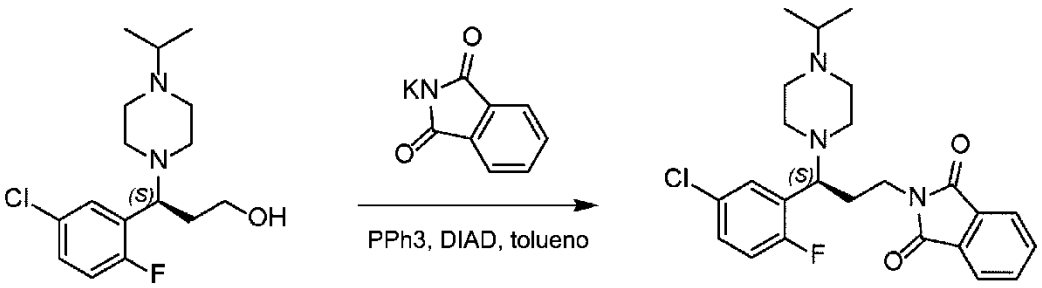
Etapa 3: 3-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propan-1-ol



A una solución de 3-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propanoato de tertil etilo (160 g, 449 mmol, 1,0 eq.) en THF (1000 ml) a 0 ºC se

añadió LAH (674 ml, 674 mmol, 1,5 eq.) bajo N_2. La reacción se agitó a 0 ºC durante 1 hora. Después de completarse, la mezcla de reacción se inactivó con agua (25,5 ml) gota a gota y se agitó a 0 °C durante otros 10 min. Después se añadieron secuencialmente NaOH acuoso al 15 % (25,5 ml) y agua (76 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante otros 15 min, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 80:20: EtOAc) para dar 3-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propan-1-ol como un aceite amarillo (140 g, 99 %). Los enantiómeros se separaron además mediante SFC B quiral preparativa para dar la fracción P1 de (S)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propan-1-ol (60 g) y la fracción P2 de (R)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propan-1-ol como un aceite amarillo (55 g).

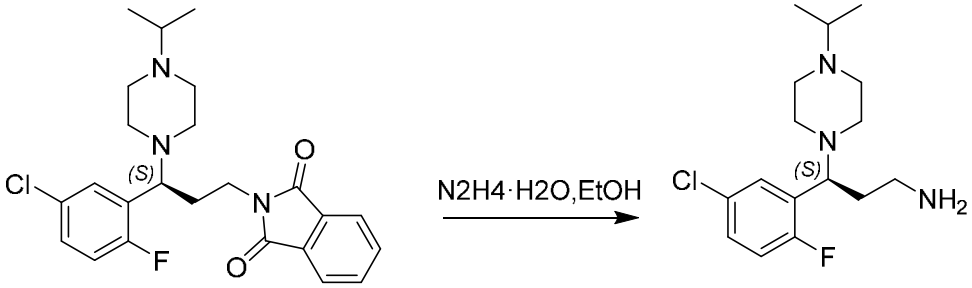
Etapa 4: (S)-2-(3-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)isoindolina-1,3-diona



A una solución de (S)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propan-1-ol (28 g, 89 mmol, 1,0 eq.) e isoindolina-1,3-diona (17 g, 116 mmol, 1,3 eq.) en tolueno (300 ml) a 0 °C se añadió trifenilfosfina (30 g, 116 mmol, 1,3 eq.)

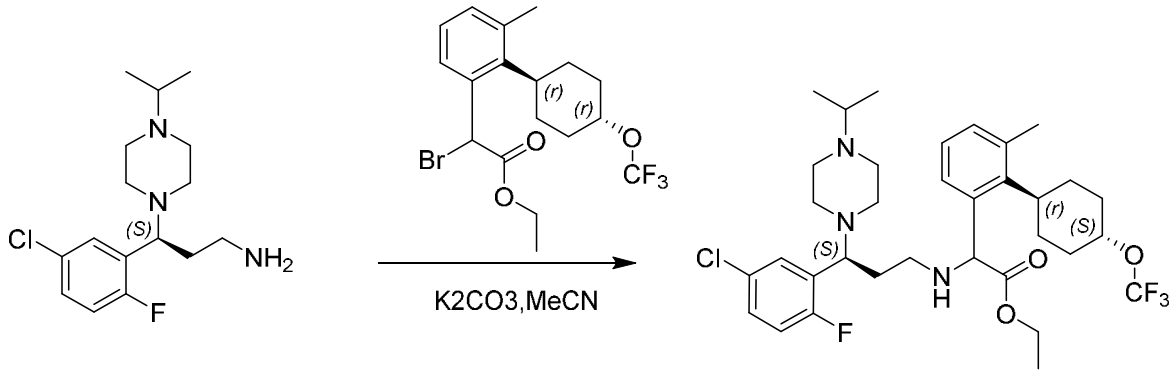
seguida de azodicarboxilato de dietilo (23 g, 116 mmol, 1,3 eq.). La reacción se agitó a TA durante 3 horas. La reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 9:1: EtOAc) para dar (S)-2-(3-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)isoindolina-1,3-diona como un aceite amarillo (33 g, 85 %) (ESI 444,9 $[M+H]^+$).

Etapa 5: (S)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propan-1-amina



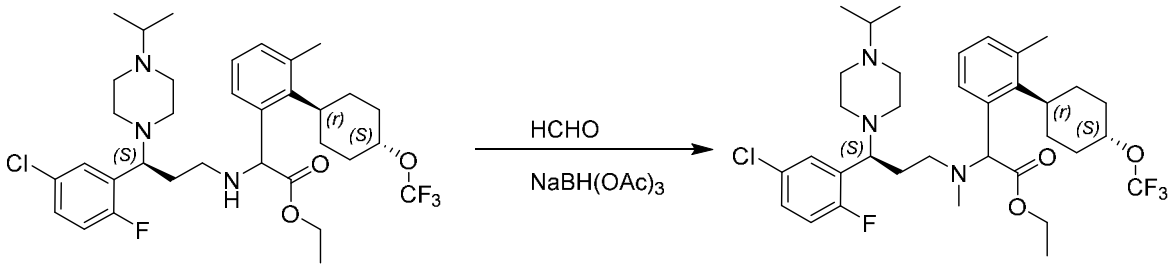
A una solución de (S)-2-(3-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)isoindolina-1,3-diona (33 g, 74 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (800 ml) a TA se añadió hidrato de hidrazina al 98 % (19 g, 372 mmol, 5 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 80 ^oC y se agitó durante 1 hora. Después de completarse, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano 80:20: MeOH) para dar (S)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propan-1-amina como un aceite amarillo (23 g, 99 %) (ESI 314,8 $[M+H]^+$).

Etapa 6: 2-(((S)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo



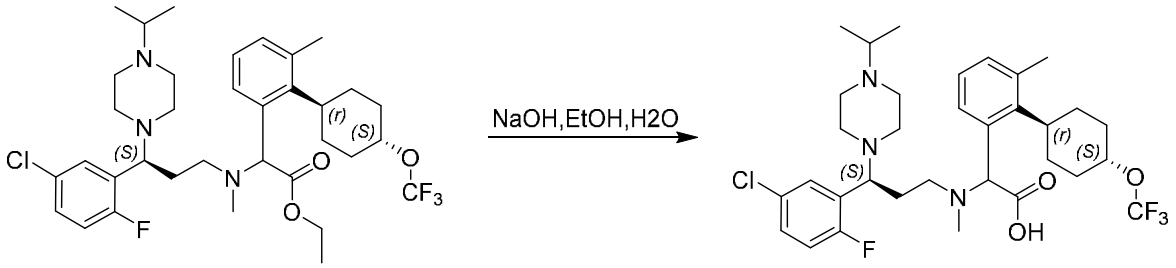
A una solución de (S)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propan-1-amina (13 g, 42 mmol, 1,0 eq.) en acetonitrilo (150 ml) se añadió K_2CO_3 (17 g, 125 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó a TA durante 15 min. Después se añadió 2-bromo-2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo (17 g, 42 mmol, 1,0 eq.). La agitación se continuó a 60 °C durante otras 16 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (9:1 diclorometano: MeOH) para dar 2-(((S)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)-ciclohexil)fenil)acetato de etilo como un aceite amarillo (16 g, 59 %) (ESI 656,2 $[M+H]^+$).

Etapa 7: 2-(((S)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)-ciclohexil)fenil)acetato de etilo



A una solución de (S)-2-(((S)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo (16 g, 25 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (140 ml) se añadió HCHO acuoso al 33 % (10 g, 100 mmol, 5,0 eq.). La reacción se agitó a TA durante 1 hora. Después se añadió $NaBH(OAc)_3$ (11 g, 50 mmol, 2,0 eq.), y se continuó la agitación a TA durante otras 3 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se vertió en agua (300 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano 95:5: MeOH) para dar 2-(((S)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo como un aceite incoloro (14 g, 86 %) (ESI 670,2 $[M+H]^+$).

Etapa 8: ácido 2-(((S)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acético

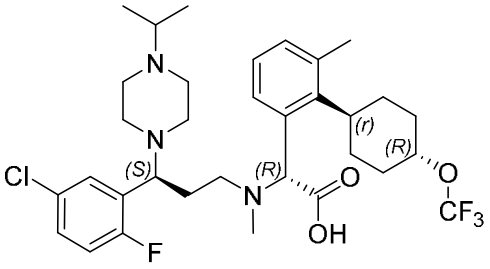


A una mezcla de 2-(((S)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo (14 g, 21 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (100 ml) y H_2O (20 ml) se le añadió NaOH (2,5 g, 63 mmol, 3,0 eq.) y se agitó a 60 °C durante 16 horas. El pH de la reacción se ajustó a ~5-6 con 1N HCl. Los solventes se retiraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante HPLC A preparativa (30-70 % de CH_3CN) para dar el producto diastereomérico **114** como un sólido blanco (10 g, 75 %). Los diastereómeros se separaron además mediante SFC A quiral preparativa para dar **114-P1** (4,0 g) y **114-P2** (3,98 g).

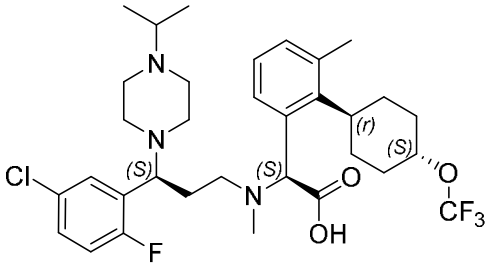
Compuesto 114-P1 LC/MS 642,1 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,66 – 7,52 (m, 1H), 7,36 (s, 2H), 7,21 (d, *J* = 40,1 Hz, 3H), 4,47 (d, *J* = 62,4 Hz, 3H), 3,48 (s, 1H), 3,13 (s, 1H), 2,97 – 2,48 (m, 13H), 2,43 (s, 2H), 2,34 – 2,07 (m, 5H), 2,03 – 1,53 (m, 6H), 1,06 (d, *J* = 5,6 Hz, 6H).

Compuesto 114-P2 LC/MS ESI 642,1 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,71 – 7,43 (m, 1H), 7,38 – 6,96 (m, 5H), 4,90 (s, 1H), 4,83 – 4,27 (m, 2H), 3,82 (s, 1H), 3,49 – 3,33 (m, 1H), 2,71 (d, *J* = 78,6 Hz, 9H), 2,48 (s, 5H), 2,41 (s, 2H), 2,31 – 1,54 (m, 10H), 1,04 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H).

114-P1 y **114-P2** se asignaron como ácido (R)-2-(((S)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4R)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acético y ácido (S)-2-(((S)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acético, respectivamente.



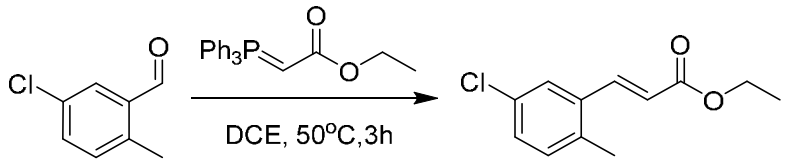
114-P1



114-P2

Ejemplo 7: Preparación de los Compuestos 115-P1 y 115-P2

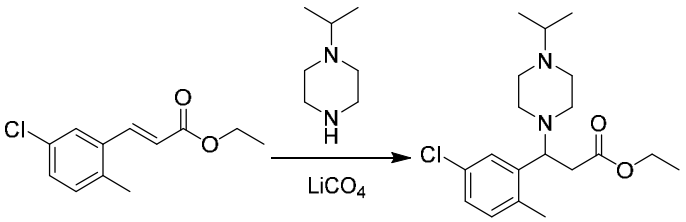
Etapa 1: (E)-3-(5-cloro-2-metilfenil)acrilato de etilo



Una mezcla de 5-cloro-2-metilbenzaldehído (5,0 g, 32,3 mmol, 1,0 eq.) y 2-(trifenil-15-fosfaneliden)acetato de etilo (11,8 g, 33,9 mmol, 1,05 eq.) en 1,2-dicloroetano (100 ml) se agitó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en

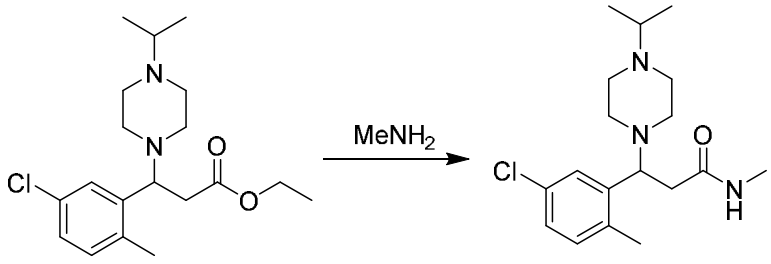
gel de sílice (éter de petróleo 20:1: EtOAc) para dar (E)-3-(5-cloro-2-metilfenil)acrilato de etilo (7,0 g, 96 %) (ESI 225,1 $(M+H)^+$).

Etapa 2: 3-(5-cloro-2-metilfenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propanoato de etilo



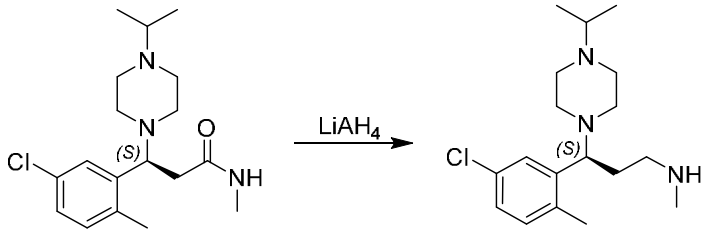
A una solución de (E)-3-(5-cloro-2-metilfenil)acrilato de etilo (11,5 g, 51,2 mmol, 1,0 eq.) en 1-isopropilpiperazina (50 ml) se añadió $LiCO_4$ (11,8 g, 102,4 mmol, 2,0 eq.) y se agitó a TA durante 3 días. La reacción se vertió en 200 ml de agua y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 3:1: EtOAc) para dar 3-(5-cloro-2-metilfenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propanoato de etilo (8,7 g, 48 %) (ESI 353,2 $(M+H)^+$).

Etapa 3: 3-(5-cloro-2-metilfenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-N-metilpropanamida



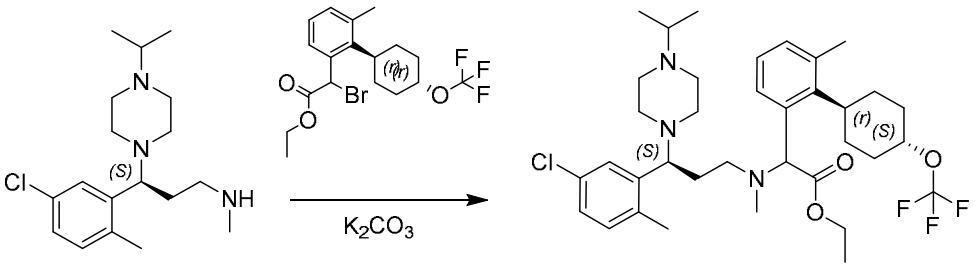
Una mezcla de 3-(5-cloro-2-metilfenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propanoato de etilo (8,4 g, 23,8 mmol) en solución de $MeNH_2$ (1M en MeOH, 300 ml) se agitó a TA durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano 20:1: MeOH) para dar producto racémico como sólido blanco (7,0 g, 87 %). Los enantiómeros se separaron además mediante SFC F quiral preparativa para dar amida P1 (2,9 g) y amida P2 (2,8 g).

Etapa 4: (S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-N-metilpropan-1-amina



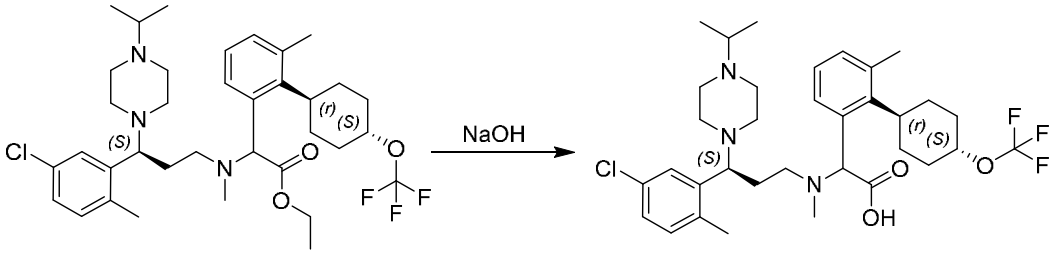
A una solución de (S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-N-metilpropanamida (2,8 g, 8,3 mmol, 1,0 eq.) P2 en THF (10 ml) se añadió $LiAlH_4$ (2,5M en THF, 10 ml, 24,9 mmol, 3,0 eq.). La reacción se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente $NaSO_4$-$10H_2O$ y la mezcla se agitó durante 10 minutos, se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró al vacío para dar (S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-N-metilpropan-1-amina (2,1 g, 6,48 mmol, crudo). (ESI 324,3 $[M+H]^+$). El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 5: 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)-ciclohexil)fenil)acetato de etilo



A una solución de (S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-N-metilpropan-1-amina (200 mg, 0,62 mmol) y 2-bromo-2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo (261 mg, 0,62 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió K_2CO_3 (257 mg, 1,9 mmol, 3,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 horas, después se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano 20:1: MeOH) para dar 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo como un líquido amarillo (210 mg, 50 %) (ESI 666,2 [M+H]+).

Etapa 6: ácido 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)-(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acético



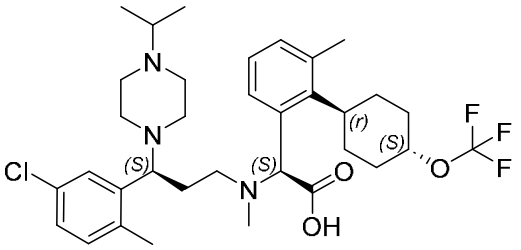
A una solución de 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo (210 mg, 0,31 mmol, 1,0 eq.) en etanol (3 ml) y agua (1 ml) se añadió NaOH (60 mg, 1,5 mmol, 5,0 eq.). La reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas. Después de completarse, el pH de reacción se ajustó a ~6-7 con 1 N HCl. Los solventes se retiraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante HPLC A preparativa (30-70 % de CH_3CN) para dar el producto diastereomérico **115** como sólido blanco (160 mg, 81,0 %). Los diastereómeros se separaron además mediante SFC H quiral preparativa para dar **115-P1** (31,0 mg) y **115-P2** (41,0 mg).

Compuesto 115-P1 LC/MS ESI 638,2 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,53 (dd, *J* = 58,5, 6,9 Hz, 1H), 7,30 – 6,84 (m, 5H), 4,79 – 4,13 (m, 2H), 3,59 (s, 1H), 3,26 – 3,03 (m, 1H), 2,98 – 2,02 (m, 24H), 1,98 – 1,48 (m, 6H), 1,11 (d, *J* = 5,2 Hz, 6H).

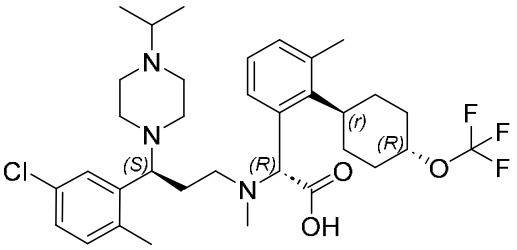
Compuesto 115-P2 LC/MS ESI 638,2 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,57 (dd, *J* = 58,5, 6,9 Hz, 1H), 7,39 – 6,91 (m, 5H), 4,87 – 4,22 (m, 2H), 3,67 (s, 1H), 3,38 – 3,15 (m, 1H), 3,09 – 2,15 (m, 24H), 2,08 – 1,64 (m, 6H), 1,19 (d, *J* = 5,2 Hz, 6H).

115-P1 y **115-P2** se asignaron como ácido (S)-2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4R)-4-

(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acético y ácido (R)-2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acético, respectivamente.



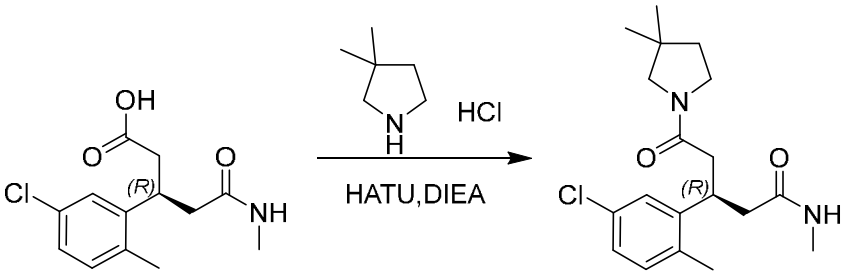
115-P1



115-P2

Ejemplo 8: Preparación de los Compuestos 119-P1 y 119-P2

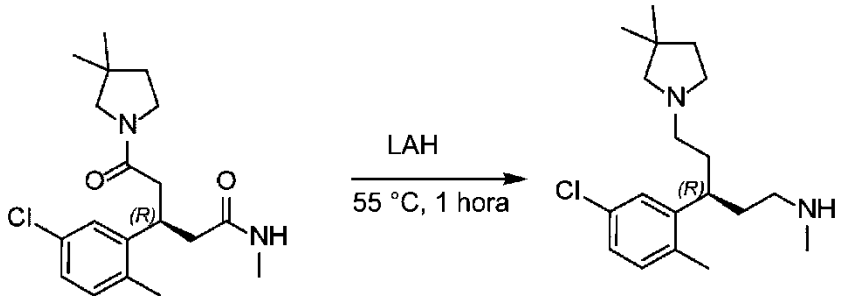
Etapa 1: (R)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-N-metil-5-oxopentanamida



A una solución de ácido (R)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(metilamino)-5-oxopentanoico (15,0 g, 55,7 mmol, 1,0 *eq.*) y 3,3-dimetilpirrolidina (5,5 g, 55,7 mmol, 1,0 *eq.*) en DMF (60 ml) se añadió HATU (25,4 g, 66,8 mmol, 1,2 *eq.*) seguido de DIEPA (14,4 g, 111,4 mmol, 2,0 *eq.*). La reacción se agitó a TA durante 2 horas. Después de

completarse, la mezcla se inactivó con solución de NH_4Cl (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío, se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano 20:1: MeOH) para dar (R)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-N-metil-5-oxopentanamida como un aceite incoloro (16,6 g, 85 %) (ESI 351,1 $[M+H]^+$).

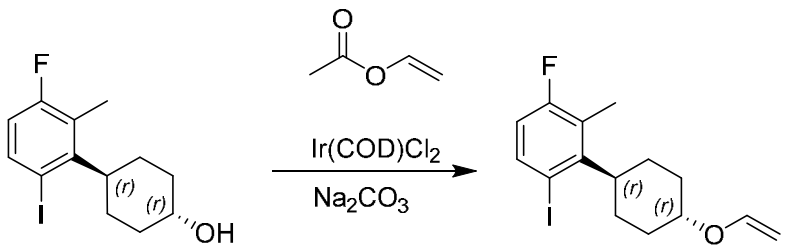
Etapa 2: (R)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-N-metilpentan-1-amina



A una solución de (R)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-N-metil-5-oxo-5-(piperidin-1-il) pentanamida (16,6 g, 47,4 mmol, 1,0 *eq.*) en THF (200 ml) a TA se añadió gota a gota $LiAlH_4$ (56,9 ml, 142,3 mmol, 3,0 *eq.*) y la reacción se agitó a 55 °C durante 1 hora. Después de enfriar a 0 °C, la mezcla de reacción se enfrió después con agua (5,5 ml) gota a gota y se agitó a 0 °C durante otros 10 min. Después se añadieron secuencialmente NaOH 15 % acuoso (5,5 ml) y agua (16,5 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante otros 15 minutos, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar (R)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,3-

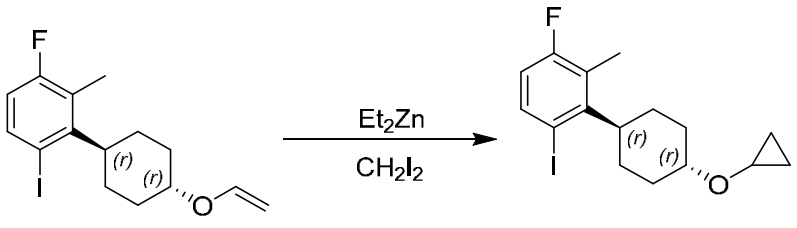
dimetilpirrolidin-1-il)-N-metilpentan-1-amina como un sólido blanco usado directamente en la siguiente reacción (13,1 g, 85 %) (ESI 323,3 $[M+H]^+$).

Etapa 3: 1-fluoro-4-yodo-2-metil-3-((1r,4r)-4-(viniloxi)ciclohexil)benceno



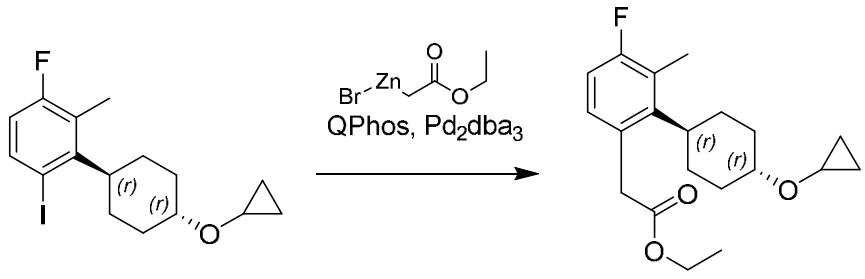
A una solución de (1r,4r)-4-(3-fluoro-6-yodo-2-metilfenil)ciclohexan-1-ol (50,1 g, 150,0 mmol, 1,0 *eq.*), Na_2CO_3 (15,9 g, 150,0 mmol, 1,0 *eq.*) y dímero de cloro-1,5-ciclooctadieno iridio (I) (4,04 mg, 6,0 mmol, 0,04 *eq.*) en tolueno (400 ml) bajo atmósfera de N_2 se añadió acetato de vinilo (38,7 g, 450 mmol, 3,0 *eq.*) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. Después de completarse, se añadió agua (2 l) y la solución se extrajo con EtOAc (3 x 800 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 l), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 9: 1: EtOAc) para dar 1-fluoro-4-yodo-2-metil-3-((1r,4r)-4-(viniloxi)ciclohexil)benceno como un aceite amarillo (27,0 g, 50 %) e

Etapa 4: 2-((1r,4r)-4-ciclopropoxiciclohexil)-4-fluoro-1-yodo-3-metilbenceno



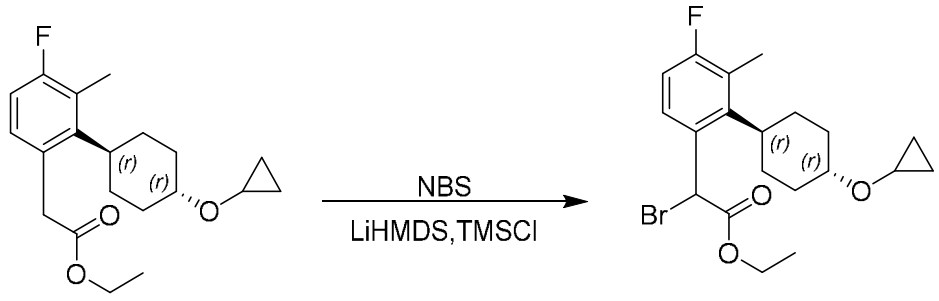
A una solución de 1-fluoro-4-yodo-2-metil-3-((1r,4r)-4-(viniloxi)ciclohexil)benceno (27,0 g, 75,0 mmol, 1,0 *eq.*) en diclorometano (250 ml) a 0 °C se añadió Et_2Zn (36,9 g, 300,0 mmol, 4,0 *eq.*) gota a gota. La reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Se añadió gota a gota el CH_2I_2 (10,4 g, 300,0 mmol, 4,0 *eq.*), se calentó a temperatura ambiente y se continuó agitando durante otras 6 horas. La reacción se inactivó con solución saturada de NH_4Cl (1,5 l) lentamente, se extrajo con diclorometano (3 x 600 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (900 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 10: 1: EtOAc) para dar 2-((1r,4r)-4-ciclopropoxiciclohexil)-4-fluoro-1-yodo-3-metilbenceno como un aceite incoloro (20,2 g, 72 %).

Etapa 5: 2-(2-((1r,4r)-4-ciclopropoxiciclohexil)-4-fluoro-3-metilfenil)acetato de etilo



A una solución de 2-((1r,4r)-4-ciclopropoxiciclohexil)-4-fluoro-1-yodo-3-metilbenceno (20,2 g, 54 mmol, 1,0 *eq.*), $Pd_2(dba)_3$ (990 mg, 1,08 mmol, 0,02 *eq.*) y QPhos (792 mg, 1,08 mmol, 0,02 *eq.*) en tetrahidrofurano (100 ml) bajo atmósfera de N_2 se añadió bromuro de (2-etoxi-2-oxoetil)zinc(II) (162 ml, mol/l, 162 mmol, 3,0 *eq.*) y la mezcla se calentó a 65 °C durante 1 hora. Después de completarse, se añadió solución acuosa saturada de NH_4Cl (500 ml) y la solución se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 15: 1: EtOAc) para dar 2-(2-((1r,4r)-4-ciclopropoxiciclohexil)-4-fluoro-3-metilfenil)acetato de etilo como un aceite incoloro (17,0 g, 72 %) (ESI 357,1 $[M+Na]^+$).

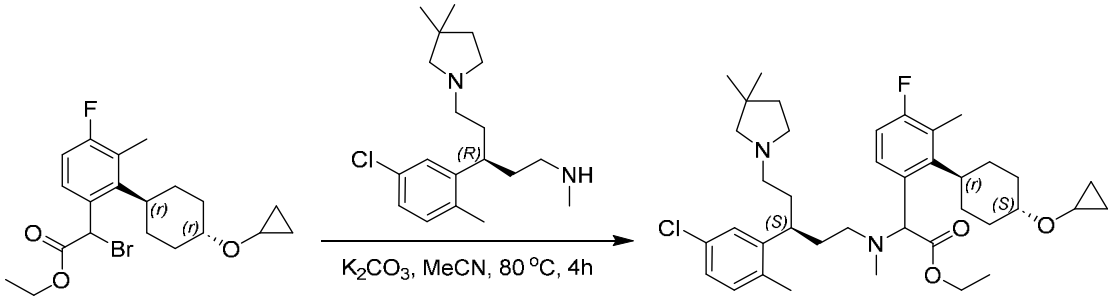
Etapa 6: 2-bromo-2-(2-((1r,4r)-4-ciclopropoxiciclohexil)-4-fluoro-3-metilfenil)acetato de etilo



A una solución de LiHMDS (1 M en THF, 102,0 ml, 102,0 mmol, 2,0 *eq.*) a -78 °C, se añadió gota a gota 2-(2-((1r,4r)-4-ciclopropoxiciclohexil)-4-fluoro-3-metilfenil)acetato de etilo (17,0 g, 51,0 mmol, 1,0 *eq.*) en tetrahidrofurano (150 ml). La reacción se agitó a -78 °C durante 0,5 horas. Entonces se añadió gota a gota TMSCl

(11,1 g, 102,0 mmol, 2,0 *eq.*), y se continuó agitando a -78 °C durante otros 15 min. Se añadió después gota a gota una solución de NBS (20,2 g, 102,0 mmol, 2,0 e *q*) en tetrahidrofurano (150 ml). La reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora más, después se calentó a 0 °C, se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (1,1 l) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3 x 600 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml x 3), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentran al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 19:1: EtOAc) para dar 2-bromo-2-(2-((1r,4r)-4-ciclopropoxiciclohexil)-4-fluoro-3-metilfenil)acetato de etilo como un aceite amarillo (19,0 g, 90,2 %) (ESI 435,0 $[M+Na]^+$).

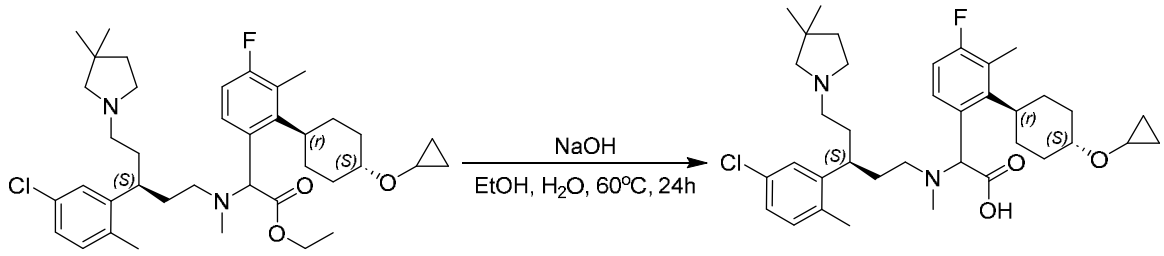
Etapa 7: 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(2-((1r,4S)-4-ciclopropoxiciclohexil)-4-fluoro-3-metilfenil)acetato de etilo



A una solución de (R)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-N-metilpentan-1-amina (10,0 g, 31,0 mmol, crudo) en acetonitrilo (150 ml), se añadió K_2CO_3 (12,42 g, 90 mmol, 3,0 *eq.)*. La mezcla se agitó a TA durante 15 min. Se añadió 2-bromo-2-(2-((1r,4r)-4-ciclopropoxiciclohexil)-4-fluoro-3-metilfenil)acetato de etilo (12,36 g, 30,0 mmol, 1,0 *eq.*). La agitación se continuó a 80 °C durante otras 4 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al

vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano 20:1: MeOH) para dar 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(2-((1r,4S)-4-ciclopropoxiciclohexil)-4-fluoro-3-metilfenil)acetato de etilo como un aceite amarillo (14,1 g, 71,7 %) (ESI 655,3 $[M+H]^+$).

Etapa 8: ácido 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(2-((1r,4S)-4-ciclopropoxiciclohexil)-4-fluoro-3-metilfenil)acético (Compuesto 119)

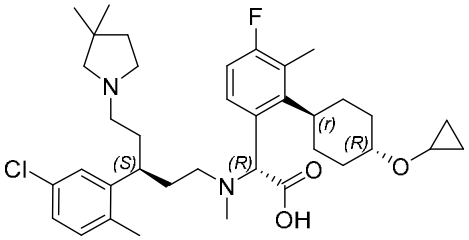


Se trató 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(2-((1r,4S)-4-ciclopropoxiciclohexil)-4-fluoro-3-metilfenil)acetato de etilo (14,1 g, 21,5 mmol, 1,0 *eq.*) con NaOH (3,44 g, 86,0 mmol, 4,0 *eq.*) en etanol (120 ml) y agua (40 ml) a 60 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH ~5-6 con 1 N HCl. Los solventes se retiraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante HPLC A preparativa (30-70 % de CH_3CN) para dar el producto diastereomérico **119** como sólido blanco (10,6 g, 78,6 %). Los diastereómeros se separaron además mediante SFC P quiral preparativa para dar los productos **119-P1** (4,3 g) y **119-P2** (4,1 g) como sólidos blancos.

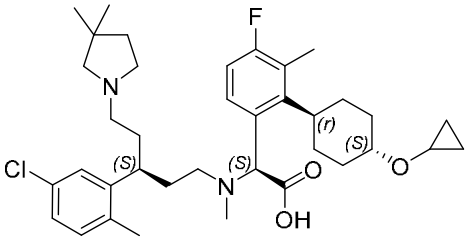
Compuesto 119-P1 LC/MS ESI 627,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,53 (dd, J = 65,0, 56,6 Hz, 1H), 7,08 – 6,93 (m, 3H), 6,73 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,30 – 4,08 (m, 1H), 3,69 – 3,38 (m, 3H), 2,85 – 2,74 (m, 1H), 2,52 (dd, J = 11,2, 6,7 Hz, 2H), 2,40 – 2,07 (m, 17H), 1,98 (dd, J = 24,8, 11,8 Hz, 2H), 1,82 – 1,63 (m, 4H), 1,55 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,49 – 1,29 (m, 3H), 1,11 – 0,98 (m, 6H), 0,59 – 0,43 (m, 4H).

Compuesto 119-P2 LC/MS ESI 627,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,57 (d, *J* = 106,9 Hz, 1H), 7,24 – 7,03 (m, 3H), 6,85 (dt, *J* = 33,2, 8,7 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 85,4 Hz, 1H), 3,66 – 3,32 (m, 3H), 3,05 (dd, *J* = 26,6, 19,1 Hz, 3H), 2,83 – 2,28 (m, 12H), 2,24 – 1,98 (m, 8H), 1,94 – 1,69 (m, 6H), 1,59 – 1,30 (m, 3H), 1,10 (s, 6H), 0,64 – 0,43 (m, 4H).

119-P1 y **119-P2** se asignaron como ácido (R)-2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(2-((1r,4R)-4-ciclopropoxiciclohexil)-4-fluoro-3-metilfenil)acético y ácido (S)-2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(2-((1r,4S)-4-ciclopropoxiciclohexil)-4-fluoro-3-metilfenil)acético, respectivamente.



119-P1



119-P2

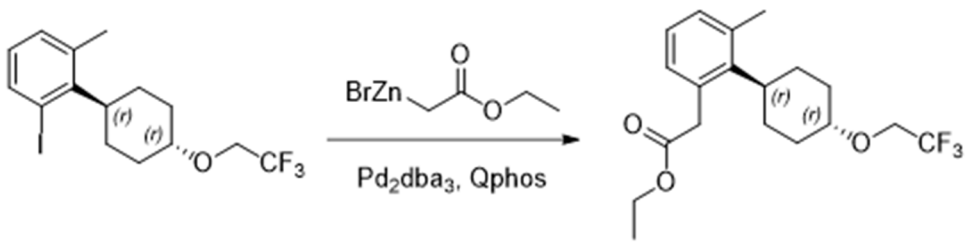
Ejemplo 9: Compuestos de preparación 162-P1 y 162-P2

Etapa 1: 1-yodo-3-metil-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil)benceno



A una solución de (1s,4s)-4-(2-yodo-6-metilfenil)ciclohexan-1-ol (4,4 g, 13,9 mmol, 1,0 eq.) y ADDP (7,0 g, 27,8 mmol, 2,0 eq.) en tolueno (70 ml) a 0 °C, se añadió gota a gota PBu_3 (5,6 g, 27,8 mmol, 2,0 eq.). La reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. Después, se añadió gota a gota 2,2,2-trifluoroetan-1-ol (13,9 g, 139,0 mmol, 10,0 eq.). La reacción se calentó a 70 °C durante 16 horas. La reacción se vertió en agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 10:1: EtOAc) para dar 1-yodo-3-metil-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil)benceno como un aceite incoloro (1,25 g, 26 %) (ESI 421,0 $[M+Na]^+$).

Etapa 2: 2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil) fenil)acetato de etilo



A una suspensión de 1-yodo-3-metil-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil) benceno (1,25 g, 3,1 mmol, 1,0 eq.) en THF (10 ml) se añadió Pd_2dba_3 (140 mg, 0,16 mmol, 0,05 eq.) y QPhos (88 mg, 0,12 mmol, 0,04 eq.) seguido de bromuro de (2-etoxi-2-oxoetil)zinc(II) (1 M en THF, 15,5 ml, 15,5 mmol, 5,0 eq.). La mezcla se agitó a 65 °C bajo atmósfera de N_2 durante 1 h, después se vertió en 50 ml de solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 20:1: EtOAc) para dar 2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo como un aceite incoloro (540 mg, 45 %) (ESI 381,0 $[M+Na]^+$).

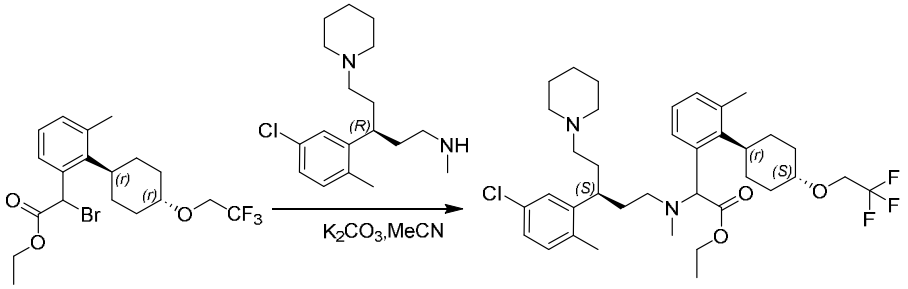
Etapa 3: 2-bromo-2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil) fenil)acetato de etilo



A una solución de LiHMDS (1 M en THF, 2,3 ml, 2,3 mmol, 1,5 eq.) a -78 °C, se añadió gota a gota 2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo (540 mg, 1,5 mmol, 1,0 eq.) en THF (10 ml). La reacción se agitó a -78 °C durante 0,5 horas. Entonces se añadió gota a gota TMSCl (240 mg, 2,3 mmol, 1,5 eq.), y se continuó

agitando a -78 °C durante otros 15 min. Se añadió después gota a gota una solución de NBS (400 mg, 2,3 mmol, 1,5 eq.) en THF (10 ml). La reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora más, después se calentó a 0 °C, se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 ml) a 0 °C, y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (PE 10:1: EA) para dar 2-bromo-2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo como un aceite incoloro (440 mg, 68 %) (ESI 459,1 $[M+Na]^+$).

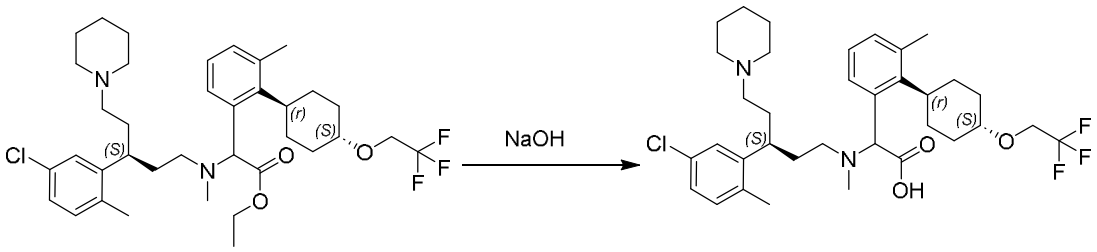
Etapa 4: 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo



A una solución de 2-bromo-2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo (220 mg, 0,5 mmol, 1,0 eq.) en acetonitrilo (6 ml) se añadió K_2CO_3 (210 mg, 1,5 mmol, 3,0 eq.) seguido de (R)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-N-metil-5-(piperidin-1-il)pentan-1-amina (200 mg, 0,65 mmol, 1,3 eq.). La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó

mediante cromatografía en columna de gel de sílice (9:1 diclorometano: MeOH) para dar 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo como un aceite amarillo (250 mg, 75 %) (ESI 665,3 $[M+H]^+$).

Etapa 5: ácido 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil)fenil)acético



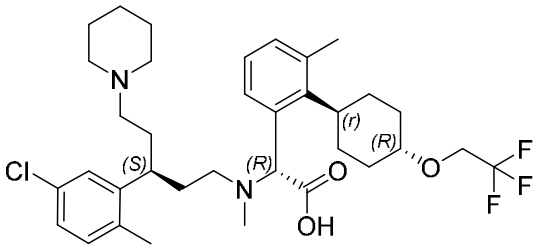
A una solución de 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo (250 mg, 0,38 mmol, 1,0 eq.) en etanol (3 ml) y agua (1 ml) se añadió NaOH (150 mg, 3,8 mmol, 10,0 eq.). La reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas. Después de completarse, el pH de reacción se ajustó a ~6-7 con 1 N HCl. Los solventes se retiraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante HPLC A preparativa (30-70 % CH_3CN) para dar el producto diastereomérico **162** como un sólido blanco (160 mg, 64 %). Los diastereómeros se separaron además mediante SFC A quiral preparativa para dar **162-P1** (66 mg) y **162-P2** (68 mg).

Compuesto 162-P1 LC/MS ESI 637,2 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,65 – 7,34 (m, 1H), 7,21 – 6,80 (m, 5H), 4,64 (d, J = 33,6 Hz, 1H), 4,02 – 3,84 (m, 2H), 3,68 – 3,45 (m, 1H), 3,25 – 2,96 (m, 1H), 2,93 – 2,55 (m, 5H), 2,54 – 2,29 (m,

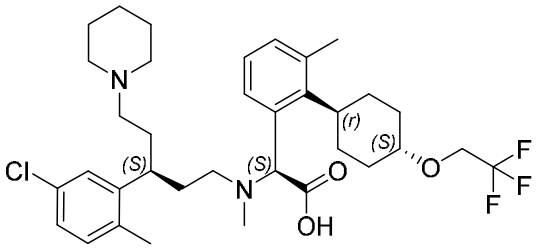
9H), 2,23 – 1,71 (m, 13H), 1,66 – 1,52 (m, 5H), 1,51 – 1,31 (m, 4H). TA (cSFC, (R,R)WHELK-O1): 1,54 min

Compuesto 162-P2 LC/MS ESI 637,2 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,64 – 7,39 (m, 1H), 7,32 – 6,96 (m, 5H), 4,64 (d, J = 56,7 Hz, 1H), 4,11 – 3,77 (m, 2H), 3,72 – 3,42 (m, 1H), 3,29 – 2,90 (m, 2H), 2,86 – 2,41 (m, 12H), 2,39 – 2,24 (m, 2H), 2,21 – 1,76 (m, 12H), 1,70 – 1,59 (m, 4H), 1,58 – 1,32 (m, 5H). TA (cSFC, (R,R)WHELK-O1): 1,89 min.

162-P1 y **162-P2** se asignaron como ácido (R)-2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil)fenil)acético y ácido (S)-2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil)fenil)acético, respectivamente.



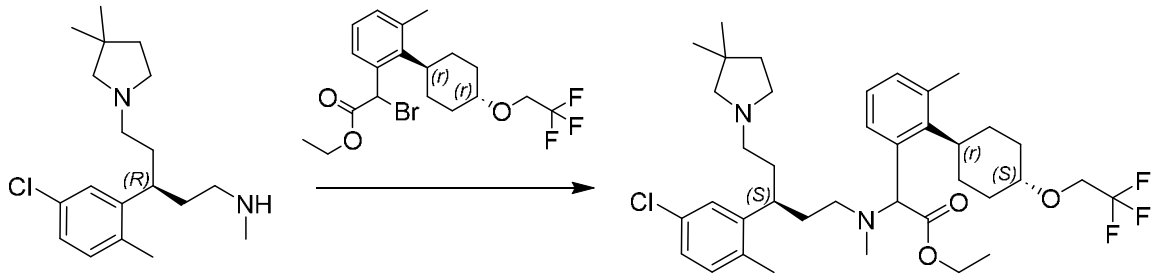
162-P1



162-P2

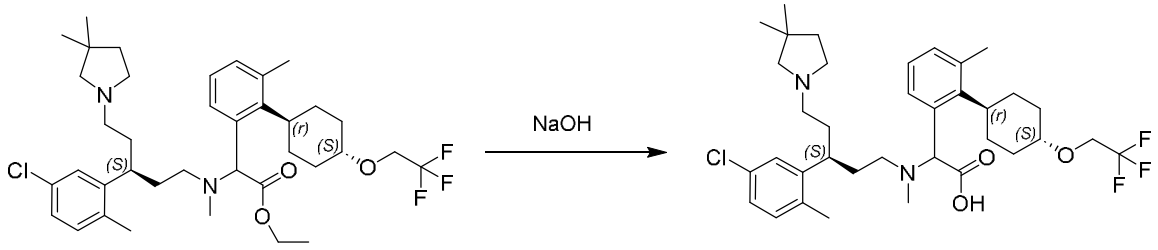
Ejemplo 10: Preparación de los compuestos 164-P1 y 164-P2

Etapa 1: 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)pentil)-(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo



A una solución de (R)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-N-metilpentan-1-amina (218 mg, 0,5 mmol) y 2-bromo-2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo (196 mg, 0,5 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió DIEA (200 mg, 1,5 mmol, 3,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 horas, después se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (diclorometano 20:1: MeOH) para dar 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo como un líquido amarillo (200 mg, 0,29 mmol, 49,1 %). (ESI 679,2 [M+H]+).

Etapa 2: ácido 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)pentil)-(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil)fenil)acético

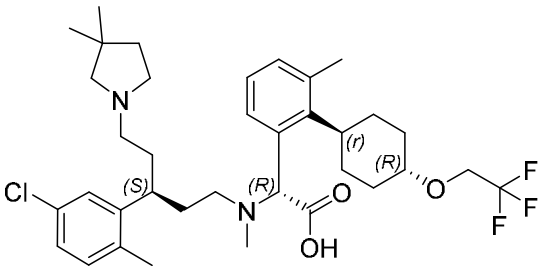


A una solución de 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo (200 mg, 0,30 mmol, 1,0 eq.) en etanol (3 ml) y agua (1 ml) se añadió NaOH (72 mg, 1,8 mmol, 6,0 eq.). La reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas. Después de completarse, el pH de reacción se ajustó a ~6-7 con 1 N HCl. Los solventes se retiraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante HPLC A preparativa (30-70 % de CH_3CN) para dar **164-P1** (44,2 mg) y **164-P2** (50,5 mg) como sólidos blancos.

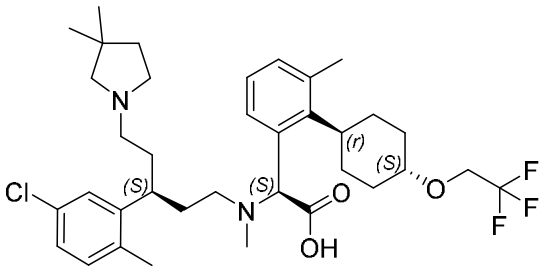
Compuesto 164-P1 LC/MS ESI 651,1 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,46 (dd, J = 44,3, 5,9 Hz, 1H), 7,06 (m, 5H), 4,65 (d, J = 32,3 Hz, 1H), 4,04 – 3,89 (m, 2H), 3,51 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,84 (d, J = 49,9 Hz, 4H), 2,63 (d, J = 17,5 Hz, 3H), 2,54 – 2,37 (m, 6H), 2,32 (s, 2H), 2,23 – 1,71 (m, 12H), 1,65 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,58 – 1,31 (m, 3H), 1,11 (d, J = 21,1 Hz, 6H).

Compuesto 164-P2 LC/MS ESI 651,1 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,53 (dd, J = 77,8, 5,8 Hz, 1H), 7,10 (m, 5H), 4,61 (d, J = 57,7 Hz, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,54 (dd, J = 26,8, 15,7 Hz, 1H), 3,08 – 2,80 (m, 3H), 2,61 (d, J = 11,2 Hz, 4H), 2,56 – 2,30 (m, 8H), 2,25 – 1,73 (m, 13H), 1,67 (dd, J = 14,2, 7,0 Hz, 2H), 1,58 – 1,31 (m, 3H), 1,09 (s, 6H).

164-P1 y **164-P2** se asignaron como ácido (R)-2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil)fenil)acético y ácido (S)-2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil)fenil)acético, respectivamente.



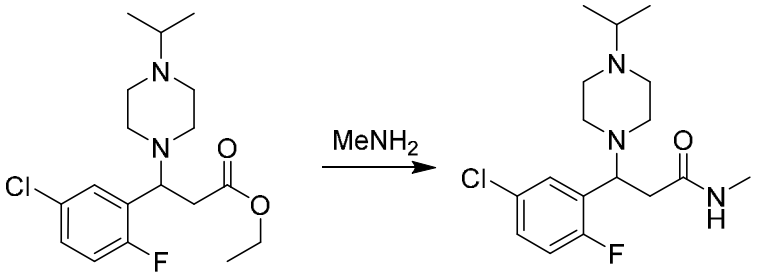
164-P1



164-P2

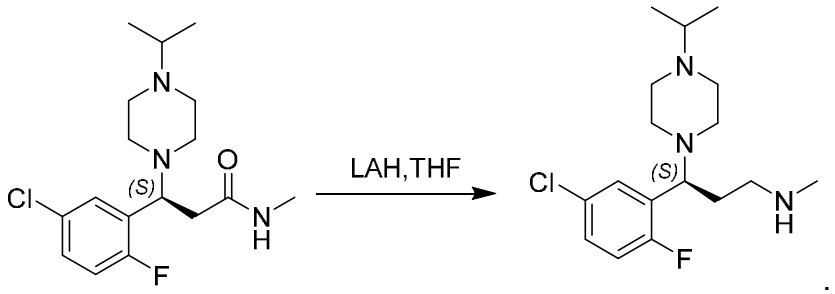
Ejemplo 11: Preparación de los Compuestos 183-P1 y 183-P2

Etapa 1: 3-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-N-metilpropanamida



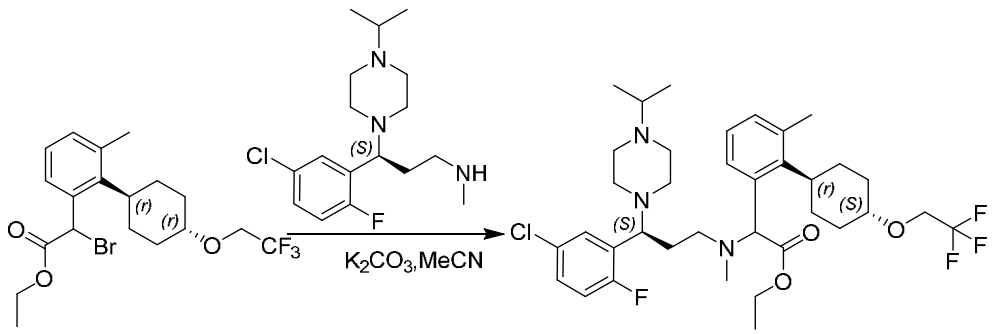
Una solución de 3-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-N-metilpropanamida (27 g, 75,8 mmol, 1,0 eq.) en metilamina (33 % en metanol, 35,6 g, 379 mmol, 5,0 eq.) se agitó a 60 °C durante 16 horas. La reacción se concentró *al vacío*. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 4:1: EtOAc) para dar 3-(5-cloro-2-fluorofenil)-N-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)propanamida (22 g, 85 %). 10 g de enantiómeros se separaron además mediante SFC C quiral preparativa para dar la amida P1 (4,2 g) y la amida P2 (4,2 g) como un aceite amarillo (ESI 342,1 $[M+H]^+$).

Etapa 2: (S)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-N-metilpropan-1-amina



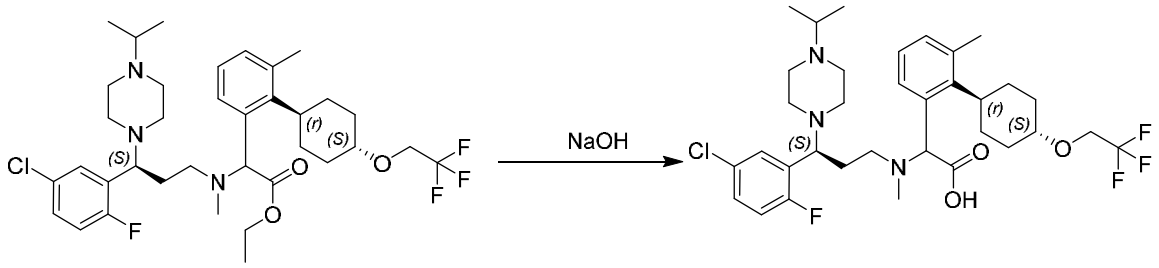
A una solución de (S)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-N-metilpropanamida (4,2 g, 12,3 mmol, 1,0 eq.) en THF (50 ml) a 0 °C se añadió LAH (37 ml, 37,0 mmol, 3 eq.) bajo N_2. La reacción se agitó a 60 °C durante 20 min bajo N_2. La reacción se inactivó con agua (1,4 ml) gota a gota. Se añadió NaOH (1,4 ml, 15 % en agua) y agua (4,2 ml) y se agitó a 0 °C durante 15 min, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante HPLC A preparativa (30-70 % CH_3CN) para dar (S)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-N-metilpropan-1-amina como un aceite incoloro (560 mg, 14 %).

Etapa 3: 2-(((S)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)-(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo



A una solución de 2-bromo-2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo (200 mg, 0,46 mmol, 1,0 eq.) en acetonitrilo (6 ml) se añadió K_2CO_3 (190 mg, 1,38 mmol, 3,0 eq.) y (S)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-N-metilpropan-1-amina (200 mg, 0,6 mmol, 1,3 eq.). La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (9:1 diclorometano: MeOH) para dar 2-(((S)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo como un aceite amarillo (190 mg, 62 %) (ESI 684,3 $[M+H]^+$).

Etapa 4: ácido 2-(((S)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)-(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil)fenil)acético (Compuesto 183)



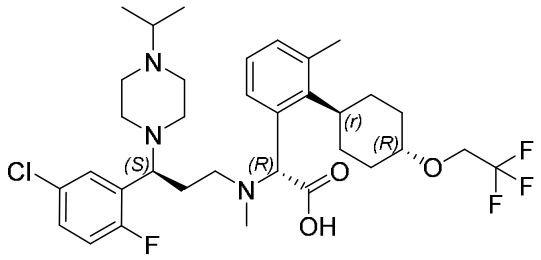
A una solución de 2-(((S)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo (190 mg, 0,28 mmol, 1,0 eq.) en etanol (3 ml) y agua (1 ml) se añadió NaOH (110 mg, 2,8 mmol, 10,0 eq.). La reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas. Después de completarse, el pH de reacción se ajustó a ~6-7 con 1 N HCl. Los solventes se retiraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante HPLC A preparativa (30-70 % de CH_3CN) para dar el producto diastereomérico **183** como sólido blanco (100 mg, 53 %). Los diastereómeros se separaron además mediante SFC A quiral preparativa para dar **183-P1** (42 mg) y **183-P2** (42 mg).

Compuesto 183-P1 LC/MS ESI 656,2 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,65 – 7,50 (m, 1H), 7,46 – 7,05 (m, 5H), 4,89 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,12 – 3,89 (m, 2H), 3,83 – 3,50 (m, 2H), 3,28 – 3,08 (m, 2H), 2,98 – 2,34 (m, 15H), 2,30 – 1,82 (m, 7H), 1,79 – 1,35 (m, 3H), 1,20 – 0,99 (m, 6H). TA (SFC A quiral): 1,28 min

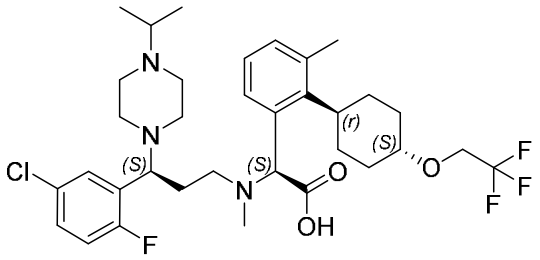
Compuesto 183-P2 LC/MS ESI 656,2 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,70 – 7,44 (m, 1H), 7,41 – 6,99 (m, 5H), 4,89 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,09 – 3,83 (m, 3H), 3,74 – 3,51 (m, 1H), 3,30 – 3,15 (m, 2H), 3,08 – 2,30 (m, 17H), 2,31 – 2,12 (m,

3H), 2,11 – 1,69 (m, 4H), 1,63 – 1,39 (m, 2H), 1,20 – 1,00 (m, 6H). TA (SFC A quiral): 1,80 min

183-P1 y **183-P2** se asignaron como ácido (R)-2-(((S)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4R)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil)fenil)acético y ácido (S)-2-(((S)-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil)fenil)acético, respectivamente.



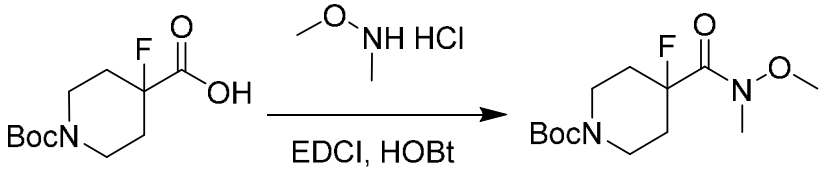
183-P1



183-P2

Ejemplo 12: Preparación del compuesto 300-P3

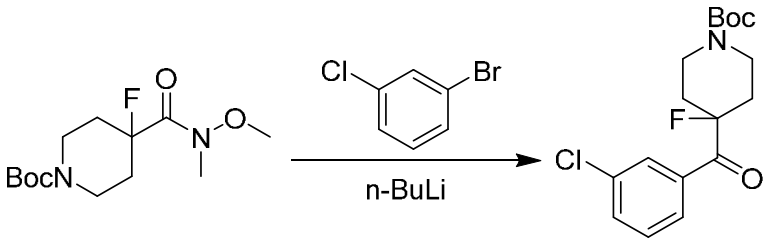
Etapa 1: 4-fluoro-4-(metoxi(metil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxílico (10 g, 40,4 mmol, 1,0 eq.), clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (4,7 g, 48,5 mmol, 1,2 eq.), HOBt (6,6 g, 48,5 mmol, 1,2 eq.) y TEA (12,3 g, 121,2 mmol, 3,0

eq.) en DCM (100 ml) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3′-dimetilaminopropil)carbodiimida (8,5 g, 44,5 mmol, 1,1 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 1 hora, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 5:1: EtOAc) para dar 4-fluoro-4-(metoxi(metil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro (9,1 g, 77 %) (ESI 235,3 $[M\text{-}tBu+H]^+$).

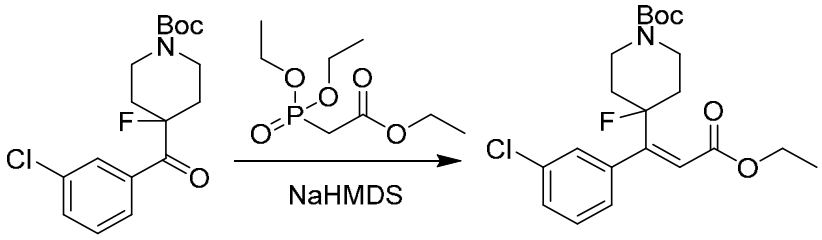
Etapa 2: 4-(3-clorobenzoil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 1-bromo-3-cloro-5-metilbenceno (6,6 g, 34,4 mmol, 1,1 eq.) en THF anhidro (100 ml) a -78 °C se añadió n-BuLi (2,5 M en hexano, 10,4 ml, 26,1 mmol, 1,2 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a -78 °C durante 30 min. Después se añadió una solución de 4-fluoro-4-(metoxi(metil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (9,1 g, 31,3 mmol, 1,0 eq.) en THF (20 ml). Se dejó que la reacción continuara en agitación a -78 °C durante 1 hora más. La reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en

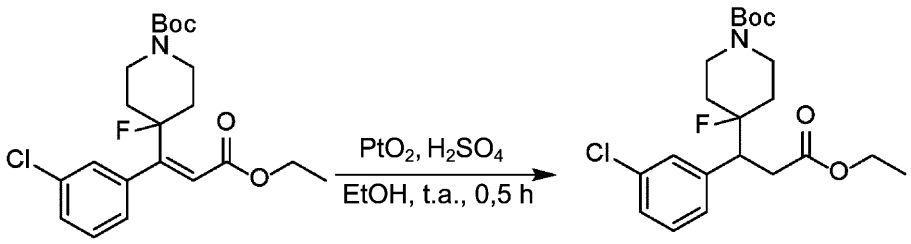
gel de sílice (éter de petróleo 10:1: EtOAc) para dar 4-(3-clorobenzoil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro (9,0 g, 84,0 %) (ESI 286,1 $[M\text{-}tBu+H]^+$).

Etapa 3: (Z)-4-(1-(3-clorofenil)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo



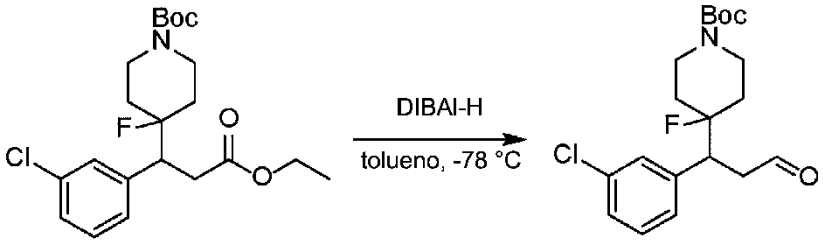
A una solución de 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (7,8 g, 35,1 mmol, 1,5 eq.) en THF anhidro (50 ml) a 0 °C se añadió NaHMDS (1,0 M en THF, 35,1 ml, 35,1 mmol, 1,5 eq.) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 0,5 horas. Después se añadió una solución de ((1r,3r)-3-(3-clorofenil)-3-(2-oxoetil)ciclobutilo)(metil)carbamato de terc-butilo (8,0 g, 23,4 mmol, 1,0 eq.) en THF (25 ml). La reacción se dejó que continuara en agitación a 45 °C durante otras 16 horas, se inactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (80 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 9:1: EtOAc) para dar (Z)-4-(1-(3-clorofenil)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco (6,2 g, 64 %) (ESI 434,1 $[M +Na]^+$).

Etapa 4: 4-(1-(3-clorofenil)-3-etoxi-3-oxopropil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo



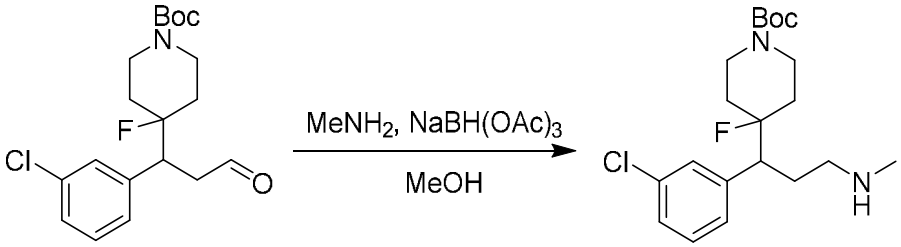
A una solución de (Z)-4-(1-(3-clorofenil)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,2 g, 7,77 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (100 ml) se añadieron PtO_2 (108 mg, 0,39 mmol, 0,05 eq.) y H_2SO_4 concentrado (0,05 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA bajo una atmósfera de H_2 (1 atm, 3 l) durante 30 minutos. Al completarse, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 9:1: EtOAc) para dar 4-(1-(3-clorofenil)-3-etoxi-3-oxopropil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco (3,0 g, 93 %) (ESI 436,3 $[M+Na]^+$).

Etapa 5: 4-(1-(3-clorofenil)-3-oxopropil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 4-(1-(3-clorofenil)-3-etoxi-3-oxopropil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,0 g, 7,25 mmol, 1,0 eq.) en tolueno anhidro (50 ml) se añadió DIBAl-H (1 M en tolueno, 10,88 ml, 10,88 mmol, 1,5 eq.) a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar a -78 °C durante 2 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (3 x 20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 4-(1-(3-clorofenil)-3-oxopropil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro (crudo, 2,0 g, 74 %) (ESI 392,1 $[M+Na]^+$). El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

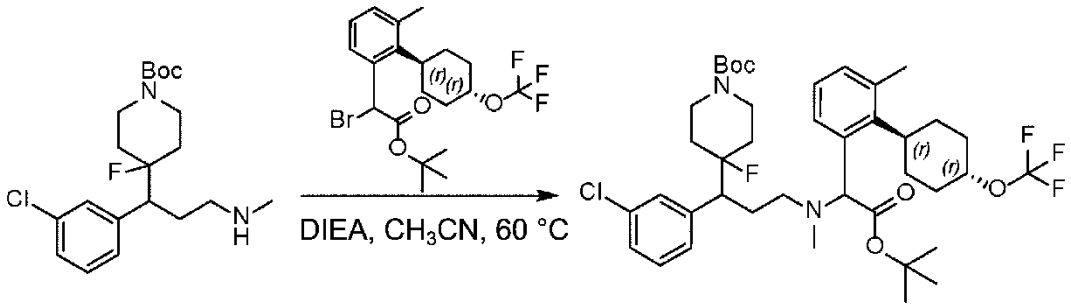
Etapa 6: 4-(1-(3-clorofenil)-3-(metilamino)propil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 4-(1-(3-clorofenil)-3-oxopropil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 5,41 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (100 ml) se añadió clorhidrato de metanamina (1,8 g, 27,05 mmol, 5,0 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 1 hora. Después se añadió $NaBH(OAc)_3$ (3,4 g, 16,23 mmol, 3,0 eq.). La reacción se dejó que continuara en agitación a TA durante otras 16 horas y después se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice

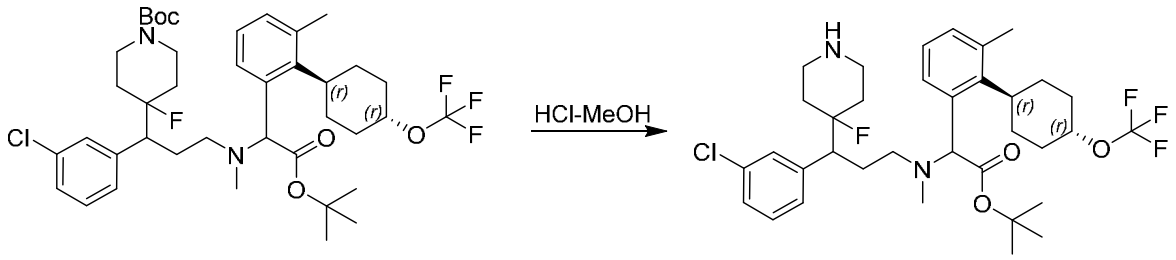
(DCM 9:1: MeOH) para dar 4-(1-(3-clorofenil)-3-(metilamino)propil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro (750 mg, 36 %) (ESI 385,4 $[M+H]^+$).

Etapa 7: 4-(3-((2-(terc-butoxi)-1-(3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)-ciclohexil)fenil)-2-oxoetil)(metil)amino)-1-(3-clorofenil)propil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo



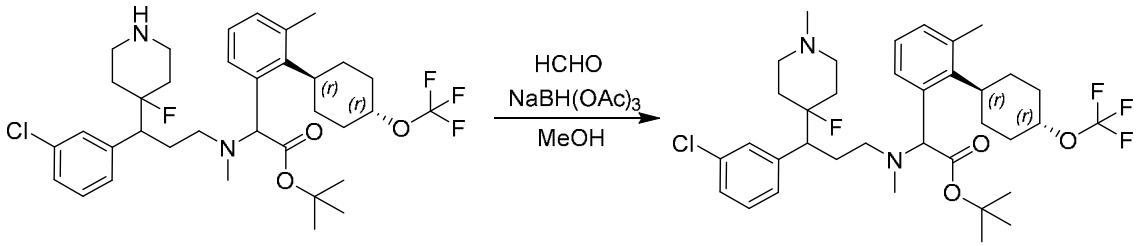
A una solución de 4-(1-(3-clorofenil)-3-(metilamino)propil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (380 mg, 0,99 mmol, 1,0 eq.) en ACN (20 ml) se añadió DIPEA (384 mg, 2,97 mmol, 3,0 *eq.*) y 2-bromo-2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de terc-butilo (491 mg, 1,09 mmol, 1,1 *eq.*). La mezcla se dejó agitar a 60 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM 9:1: MeOH) para dar 4-(3-((2-(terc-butoxi)-1-(3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)-2-oxoetil)(metil)amino)-1-(3-clorofenil)propil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro (350 mg, 47 %) (ESI 755,6 $[M+H]^+$).

Etapa 8: 2-((3-(3-clorofenil)-3-(4-fluoropiperidin-4-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de terc-butilo



4-(3-((2-(terc-butoxi)-1-(3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)-fenil)-2-oxoetil)(metil)amino)-1-(3-clorofenil)propil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 0,46 mmol, 1,0 *eq.*) en dioxano (6 ml) se trató con HCl-MeOH (4 M, 5 ml, 20 mmol, 43,0 *eq.*). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 2 horas y se concentró al vacío para obtener clorhidrato de 2-((3-(3-clorofenil)-3-(4-fluoropiperidin-4-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de terc-butilo como un aceite incoloro (300 mg, 0,46 mmol, crudo) (ESI 655,3 $[M+H]^+$). El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa.

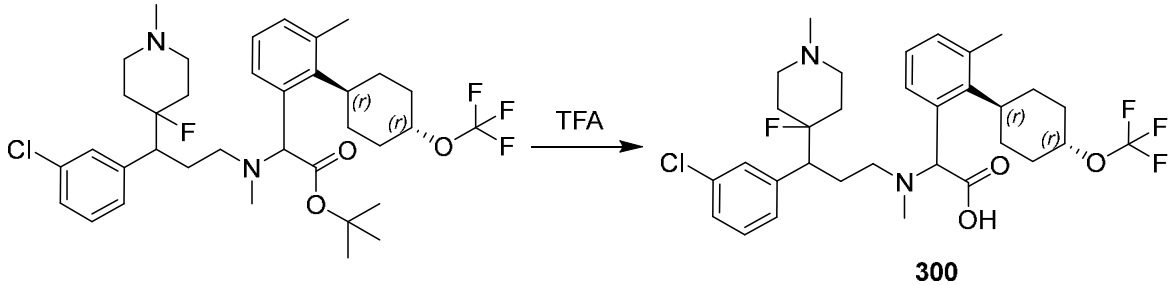
Etapa 9: 2-((3-(3-clorofenil)-3-(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)propil)-(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de terc-butilo



A una solución de 2-((3-(3-clorofenil)-3-(4-fluoropiperidin-4-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de

terc-butilo (300 mg, 0,46 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (20 ml) se añadió HCHO acuoso al 33 % (4 ml, 42 mmol, 96,0 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 1 hora. Después se añadió $NaBH(OAc)_3$ (195 mg, 0,92 mmol, 2,0 eq.) y se dejó que la reacción continuara en agitación a TA durante otras 20 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM 9:1: MeOH) para dar 2-((3-(3-clorofenil)-3-(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de terc-butilo como un aceite incoloro (280 mg, 91 %) (ESI 669,3 $[M+H]^+$).

Etapa 10: ácido 2-((3-(3-clorofenil)-3-(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acético



300

A una solución de 2-((3-(3-clorofenil)-3-(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de terc-butilo (280 mg, 0,42 mmol, 1,0 eq.) en DCM (1 ml) se añadió TFA (5 ml, 79 mmol, 189,0 eq.). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante la noche a TA. El solvente se eliminó al vacío. El residuo crudo se purificó mediante HPLC A preparativa (30-70 % de CH_3CN) para dar una mezcla de compuestos isoméricos **300**

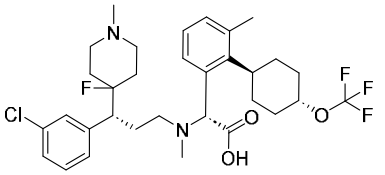
como un sólido blanco (200 mg, 78 %). Los isómeros se separaron además mediante SFC I quiral preparativa para dar **300-P1-1** (16,7 mg), **300-P1-2** (16,7 mg), **300-P2** (16,5 mg) y **300-P3** (30,0 mg) como sólidos blancos.

300-P1-1, asignado como ácido (R)-2-(((R)-3-(3-clorofenil)-3-(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4R)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acético. LC/MS ESI 613,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,58 – 6,95 (m, 7H), 4,85 – 4,77 (m, 1H), 4,55 – 4,30 (m, 1H), 3,16 – 2,60 (m, 7H), 2,53 – 1,94 (m, 16H), 1,92 – 1,30 (m, 8H).

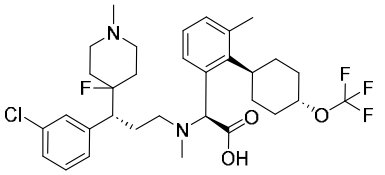
300-P1-2, asignado como ácido (S)-2-(((R)-3-(3-clorofenil)-3-(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acético. LC/MS ESI 613,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,58 – 6,88 (m, 7H), 4,83 – 4,75 (m, 1H), 4,55 – 4,30 (m, 1H), 3,20 – 2,55 (m, 8H), 2,58 – 1,95 (m, 16H), 1,95 – 1,34 (m, 7H).

300-P2, asignado como ácido (R)-2-(((S)-3-(3-clorofenil)-3-(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4R)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acético. LC/MS ESI 613,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,59 – 6,86 (m, 7H), 4,86 – 4,74 (m, 1H), 4,55 – 4,30 (m, 1H), 3,22 – 3,03 (m, 1H), 3,00 –2,58 (m, 6H), 2,54 – 1,98 (m, 16H), 1,98 – 1,37 (m, 8H).

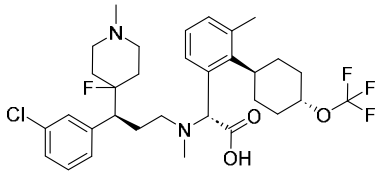
300-P3, asignado como ácido (S)-2-(((S)-3-(3-clorofenil)-3-(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acético. LC/MS ESI 613,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,51 (s, 0,52H), 7,75 – 6,39 (m, 7H), 4,78 – 4,69 (m, 1H), 4,54 – 4,31 (m, 1H), 3,26 – 2,96 (m, 3H), 2,90 – 1,99 (m, 21H), 1,94 – 1,26 (m, 7H).



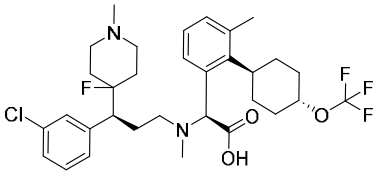
300-P1-1



300-P1-2



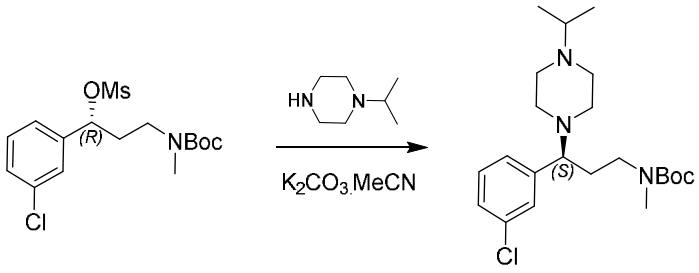
300-P2



300-P3

Ejemplo 13: Preparación del compuesto 301-P2

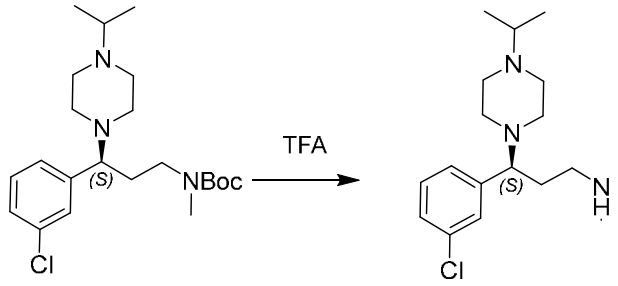
Etapa 1: (S)-(3-(3-clorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)(metil)-carbamato de terc-butilo



A una solución de 1-isopropilpiperazina (678 mg, 5,3 mmol, 1,0 *eq.*) en ACN (10 ml) se añadió K_2CO_3 (2,2 g, 15,9 mmol, 3,0 *eq.*) y metanosulfonato de (R)-3-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-1-(3-clorofenil)propilo (2 g, 5,3 mmol, 1,0 *eq.*). La mezcla de reacción se dejó agitar a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en

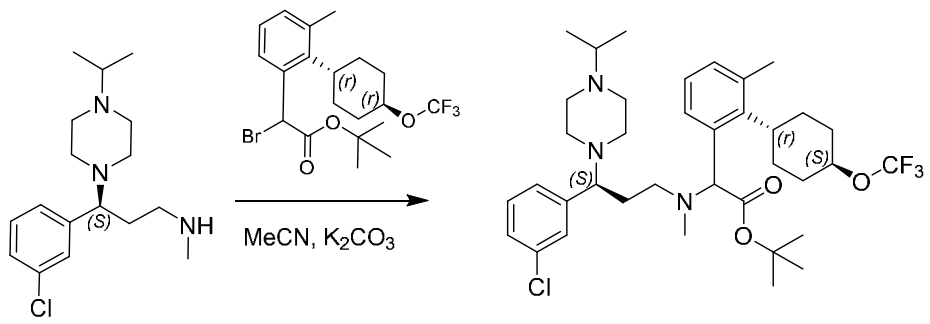
columna de gel de sílice (DCM 9:1: MeOH) para dar (S)-(3-(3-clorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)(metil)carbamato de terc-butilo como un aceite amarillo (300 mg, 14 %) (ESI 410,2 $[M+H]^+$).

Etapa 2: (S)-3-(3-clorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-N-metilpropan-1-amina



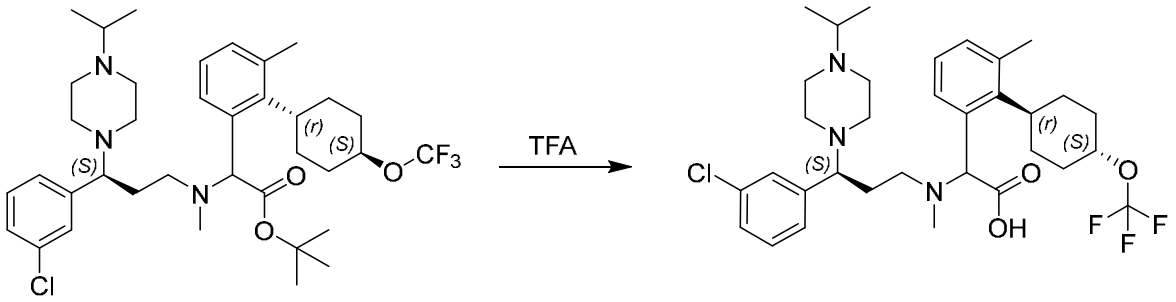
A una solución de (S)-(3-(3-clorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)(metil)carbamato de terc-butilo (300 mg, 0,73 mmol, 1,0 *eq.*) en DCM (2 ml) se añadió TFA (1 ml, 13,5 mmol, 18,5 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 2 horas y se concentró al vacío para obtener (S)-3-(3-clorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-N-metilpropan-1-amina como un aceite amarillo (180 mg, 0,58 mmol, crudo) (ESI 310,2 $[M+H]^+$). El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3: 2-(((S)-3-(3-clorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)(metil)-amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de terc-butilo



A una solución de (S)-3-(3-clorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-N-metilpropan-1-amina (180 mg, 0,58 mmol, crudo) en ACN (10 ml) se añadió K_2CO_3 (240 mg, 1,74 mmol, 5,0 *eq.*). La mezcla se dejó agitar a TA durante 15 min. A continuación, se añadió 2-bromo-2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de terc-butilo (262 mg, 0,58 mmol, 1,0 *eq.*). Se dejó que la reacción continuara en agitación a 80 °C durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM 9:1: MeOH) para dar 2-(((S)-3-(3-clorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de terc-butilo como un aceite amarillo (220 mg, 55 %) (ESI 680,4$[M+H]^+$).

Etapa 4: ácido 2-(((S)-3-(3-clorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acético

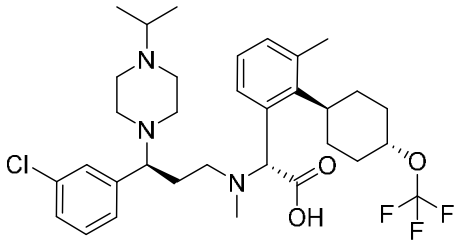


A una solución de 2-(((S)-3-(3-clorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de terc-butilo (220 mg, 0,32 mmol, 1,0 eq.) en DCM (1 ml) se añadió TFA (3 ml, 39 mmol, 122,0 eq.). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante la noche a TA. El solvente se eliminó al vacío. El residuo crudo se purificó mediante HPLC A preparativa (30-70 % de CH_3CN) para dar una mezcla de compuestos estereoisoméricos **301** como un sólido blanco (160 mg, 80 %). Los isómeros se separaron además mediante SFC A quiral preparativa para dar **301-P1** (65 mg) y **301-P2** (82 mg) como sólidos blancos.

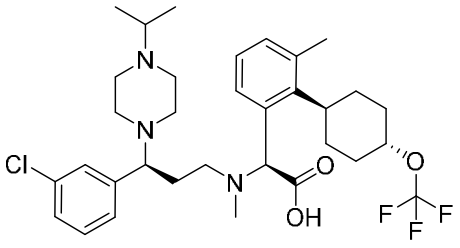
301-P1, asignado como ácido (R)-2-(((S)-3-(3-clorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4R)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acético. LC/MS ESI 634,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,64-7,51 (m, 1H), 7,45-7,09 (m, 6H), 5,08-4,91 (m, 1H), 4,60-4,32 (m, 1H), 4,20-3,75 (m, 1H), 3,70-3,40 (m, 1H), 3,23-2,98 (m, 2H), 2,90-2,40 (m, 15H), 2,38–2,13 (m, 4H), 2,10 – 1,55 (m, 6H), 1,34-0,96 (m, 6H).

301-P2, asignado como ácido (S)-2-(((S)-3-(3-clorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acético. LC/MS ESI 634,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,61-7,43 (m, 1H), 7,40-7,03 (m,

6H), 5,02-4,89 (m, 1H), 4,62-4,30 (m, 1H), 3,65-3,42 (m, 1H), 3,25-3,10 (m, 1H), 3,08-2,40 (m, 17H), 2,38– 2,12 (m, 4H), 2,09 – 1,58 (m, 6H), 1,33-0,94 (m, 6H).



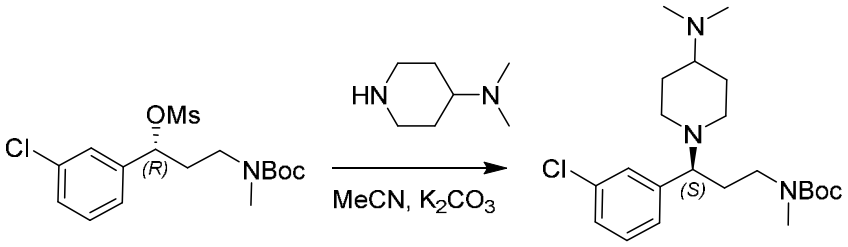
301-P1



301-P2

Ejemplo 14: Preparación del compuesto 302-P2

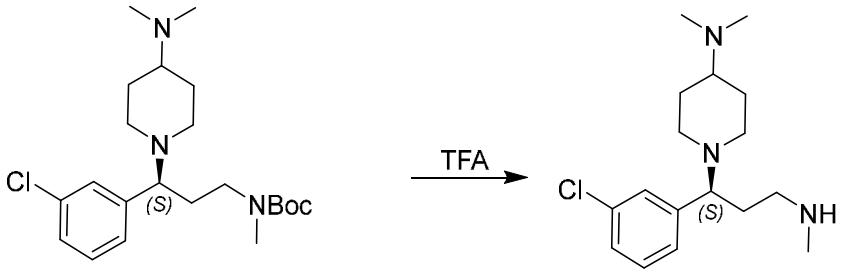
Etapa 1: (S)-(3-(3-clorofenil)-3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)(metil)carbamato de terc-butilo



A una solución de metanosulfonato de (R)-3-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-1-(3-clorofenil)propilo (3,5 g, 9,26 mmol, 1,0 eq.) en ACN (30 ml) se añadió K_2CO_3 (3,83 g, 27,78 mmol, 3,3 eq.) y *N,N*-dimetilpiperidin-4-amina (1,19 g, 9,26 mmol, 1,0 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a 80 °C durante 16 horas, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM 15:1: MeOH) para dar (S)-

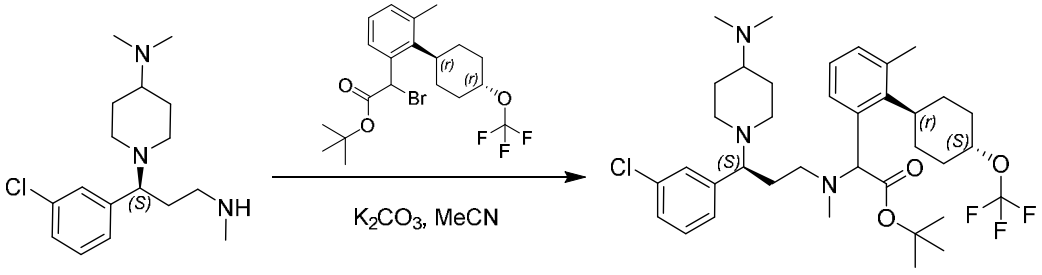
(3-(3-clorofenil)-3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)(metil)carbamato de terc-butilo como un aceite amarillo (490,0 mg, 12,9 %) (ESI 410,3 $[M+H]^+$).

Etapa 2: (S)-1-(1-(3-clorofenil)-3-(metilamino)propil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina



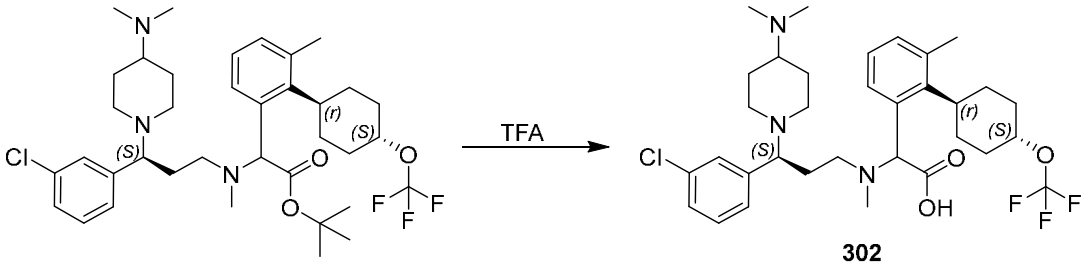
A una solución de (S)-(3-(3-clorofenil)-3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)(metil)carbamato de terc-butilo (490 mg, 1,2 mmol, 1,0 *eq.*) en DCM (2 ml) se añadió TFA (1 ml, 13,5 mmol, 11,3 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 2 horas y se concentró al vacío para obtener (S)-1-(1-(3-clorofenil)-3-(metilamino)propil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina como un aceite amarillo (420 mg, 1,35 mmol, crudo) (ESI 310,3 $[M+H]^+$). El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3: 2-(((S)-3-(3-clorofenil)-3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)-fenil)acetato de terc-butilo



A una solución de (S)-1-(1-(3-clorofenil)-3-(metilamino)propil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina (210 mg 0,67 mmol, crudo) en ACN (10 ml) se añadió K_2CO_3 (427 mg, 3,1 mmol, 5,0 *eq.*). La mezcla se dejó agitar a TA durante 15 min. Después se añadió 2-bromo-2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluormetoxi)ciclohexil)fenil)acetato de terc-butilo (302 mg, 0,67 mmol, 1,0 *eq.*). Se dejó que la reacción continuara en agitación a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM 9:1: MeOH) para dar 2-(((S)-3-(3-clorofenil)-3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de terc-butilo como un aceite amarillo (220 mg, 39,5 %) (ESI 680,3 $[M+H]^+$).

Etapa 4: ácido 2-(((S)-3-(3-clorofenil)-3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)(metil)-amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acético



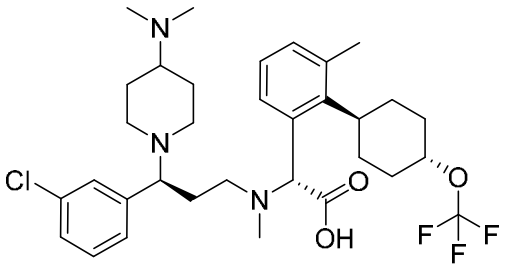
302

A una mezcla de 2-(((1s,3R)-3-(3-clorofenil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)ciclobutil)(metil)amino)-2-(4-fluoro-1-((1r,4R)-4-metoxiciclohexil)-3-metil-1H-indazol-7-il)acetato de etilo (180,0 mg, 0,26 mmol, 1,0 eq.) en DCM (1 ml) se añadió TFA (3 ml,

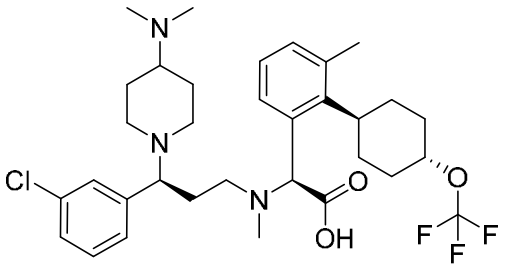
39 mmol, 150,0 eq.). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante la noche a TA. El solvente se eliminó al vacío. El residuo crudo se purificó mediante HPLC A preparativa (30-70 % de CH_3CN) para dar una mezcla de compuestos estereoisoméricos **302** como un sólido blanco (110,0 mg, 62 %). Los estereoisómeros se separaron además mediante HPLC A quiral preparativa para dar **302-P1** (30,3 mg) y **302-P2** (25,2 mg) como sólidos blancos.

302-P1, asignado como ácido (R)-2-(((S)-3-(3-clorofenil)-3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4R)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acético. LC/MS ESI 623,3 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,59 – 7,48 (m, 1H), 7,40 – 7,09 (m, 6H), 4,70 (s, 1H), 4,45 (d, J = 51,0 Hz, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,48 – 3,34 (m, 2H), 3,27 – 2,85 (m, 3H), 2,67 (s, 1H), 2,53 – 2,09 (m, 18H), 2,00 – 1,66 (m, 9H), 1,48 (d, J = 12,2 Hz, 1H).

302-P2, asignado como ácido (S)-2-(((S)-3-(3-clorofenil)-3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acético. LC/MS ESI 623,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,62 – 7,45 (m, 1H), 7,38 – 7,05 (m, 6H), 4,73 (s, 1H), 4,47 (d, J = 79,9 Hz, 1H), 3,59 – 3,48 (m, 1H), 3,33 (s, 1H), 3,06 (ddd, J = 105,0, 59,7, 37,4 Hz, 7H), 2,58 – 2,03 (m, 16H), 1,99 – 1,55 (m, 10H).51 (dd, J = 28,6, 17,5 Hz, 4H).



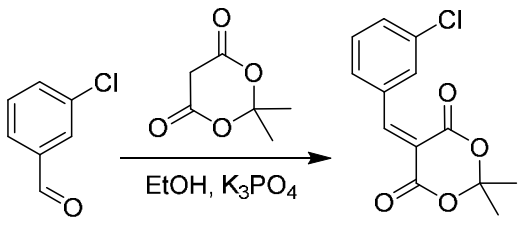
302-P1



302-P2

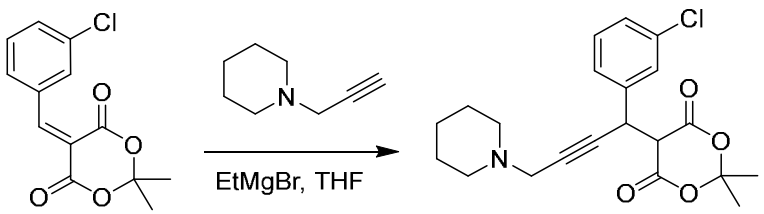
Ejemplo 15: Preparación del compuesto 303-1P2

Etapa 1: 5-(3-clorobencilideno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona



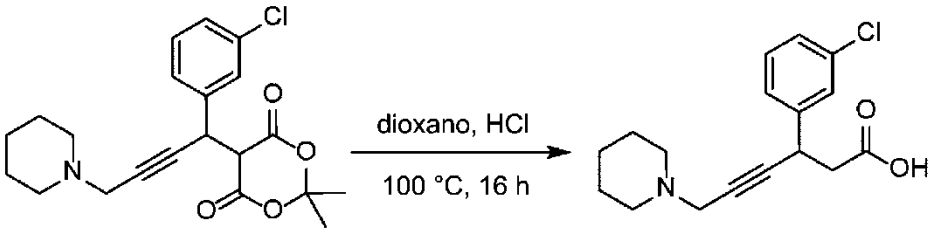
A una solución de 3-clorobenzaldehído (20,0 g, 142,3 mmol, 1,0 eq.) y 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (20,52 g, 142,3 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (500 ml) se añadió K_3PO_4 (6,0 g, 28,5 mmol, 0,2 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche a TA y después se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (3:1 éter de petróleo: EtOAc) para dar 5-(3-clorobencilideno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona como un sólido amarillo. (15,0 g, 39,6 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,1, 0,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 9,1, 6,8 Hz, 1H), 1,82 (s, 6H).

Etapa 2: 5-(1-(3-clorofenil)-4-(piperidin-1-il)but-2-in-1-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona



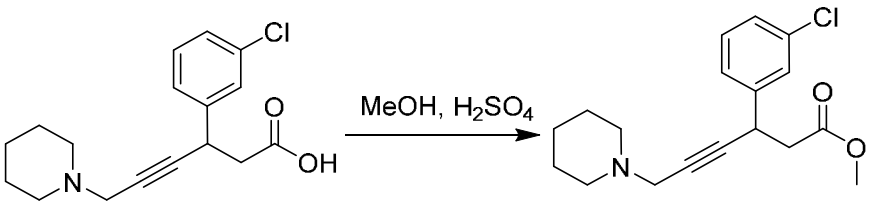
A una solución de 1-(prop-2-in-1-il)piperidina (5,0 g, 40,6 mmol, 1,2 eq.) en THF anhidro (100 ml) a 0 °C se añadió bromuro de etilmagnesio (1 M en THF, 40,6 ml, 40,6 mmol, 1,2 eq.) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó agitar a 0 °C durante 30 min. La solución resultante se añadió lentamente a una solución de 5-(3-clorobencilideno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (9,0 g, 33,8 mmol, 1,0 eq.) a 0 °C. Se dejó que la reacción continuara en agitación a 0 °C durante 1 hora más. La reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (200 ml). El sólido que se formó se filtró, se recolectó y se lavó con EtOAc (100 ml) para dar 5-(1-(3-clorofenil)-4-(piperidin-1-il)but-2-in-1-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona como un sólido amarillo (7,1 g, 53,9 %) (ESI 390,1 $[M+H]^+$).

Etapa 3: ácido 3-(3-clorofenil)-6-(piperidin-1-il)hex-4-inoico



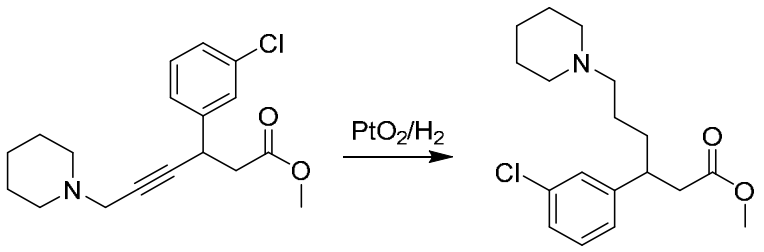
A una solución de 5-(1-(3-clorofenil)-4-(piperidin-1-il)but-2-in-1-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (7,1 g, 18,2 mmol, 1,0 *eq.*) en dioxano (75 ml) se añadió HCl acuoso al 36 % (25 ml, 300 mmol, 16,5 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a 100 °C durante 16 horas y se concentró al vacío para obtener ácido 3-(3-clorofenil)-6-(piperidin-1-il)hex-4-inoico como un aceite amarillo (4,0 g, 13,1 mmol, crudo) (ESI 306,1 $[M+H]^+$). El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 4: 3-(3-clorofenil)-6-(piperidin-1-il)hex-4-inoato de metilo



A una solución de ácido 3-(3-clorofenil)-6-(piperidin-1-il)hex-4-inoico (6 g, 13,1 mmol, 1,0 eq.) en metanol (80 ml) se añadió H_2SO_4 (0,5 ml, 9 mmol, 0,69 eq.) gota a gota a 0 °C. La mezcla se dejó agitar a 65 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con EtOAc (200 ml). La solución orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM 25:1: MeOH) para dar 3-(3-clorofenil)-6-(piperidin-1-il)hex-4-inoato de etilo como un aceite amarillo (3,2 g, 76,3 %) (ESI 320,1 [M+H]+).

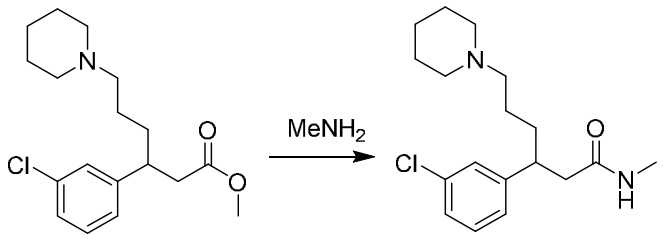
Etapa 5: 3-(3-clorofenil)-6-(piperidin-1-il)hexanoato de metilo



A una solución de 3-(3-clorofenil)-6-(piperidin-1-il)hex-4-inoato de etilo y metilo (2,8 g, 8,75 mmol, 1,0 eq.) en metanol (32 ml) se añadió PtO_2 (100 mg,

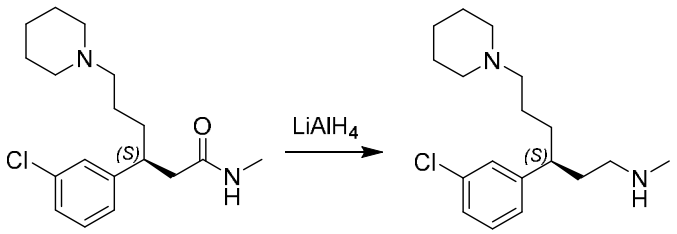
0,44 mmol, 0,05 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA bajo una atmósfera de H_2 (1 atm) durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM 25:1: MeOH) para dar 3-(3-clorofenil)-6-(piperidin-1-il)hexanoato de metilo como un aceite amarillo (1,5 g, 52,9 %) (ESI 320,1 [M+H]+).

Etapa 6: 3-(3-clorofenil)-N-metil-6-(piperidin-1-il)hexanamida



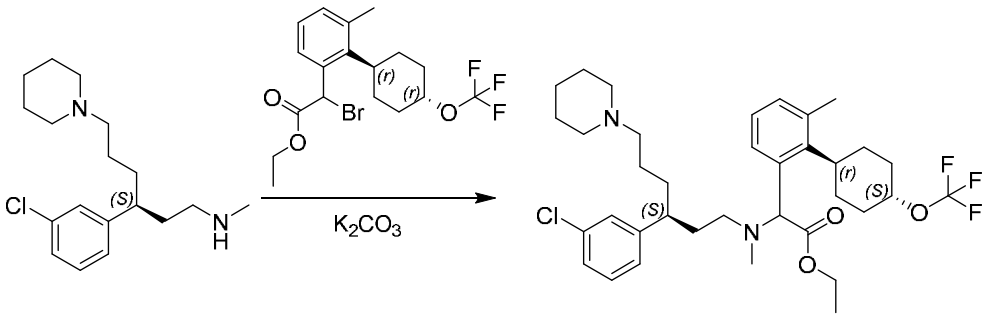
A una solución de 3-(3-clorofenil)-6-(piperidin-1-il)hexanoato de metilo (1,5 g, 4,6 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (10 ml) se añadió metilamina (4 M en THF, 20 ml, 80 mmol, 17,4 eq.) y la mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM 10:1: MeOH) para dar el producto racémico 3-(3-clorofenil)-N-metil-6-(piperidin-1-il)hexanamida (1,1 g, 74,0 %) (ESI 323,2 $[M+H]^+$). Los enantiómeros se separaron mediante SFC J quiral preparativa para dar dos compuestos. Pico 1(400 mg), asignado como (S)-3-(3-clorofenil)-N-metil-6-(piperidin-1-il)hexanamida, y pico 2 (300 mg), asignado como (R)-3-(3-clorofenil)-N-metil-6-(piperidin-1-il)hexanamida.

Etapa 7: (S)-3-(3-clorofenil)-N-metil-6-(piperidin-1-il)hexan-1-amina



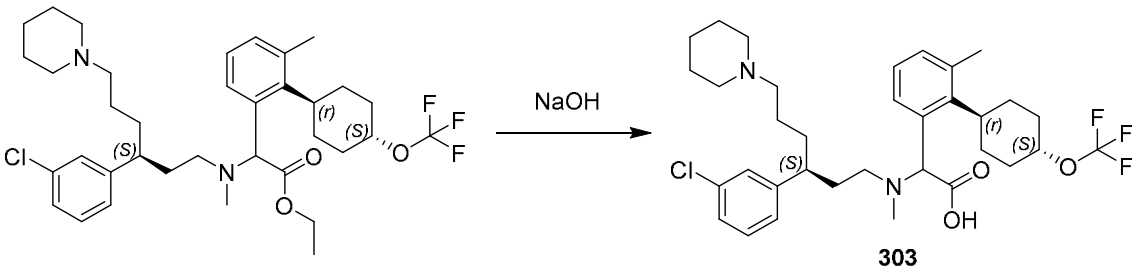
A una solución de (S)-3-(3-clorofenil)-N-metil-6-(piperidin-1-il)hexanamida asignada (pico 1 de la Etapa 6, 400 mg, 1,24 mmol, 1,0 *eq.*) en THF (8 ml) a TA se añadió LAH (2,5 M en THF, 1,5 ml, 3,72 mmol, 3,0 *eq.*) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó agitar a 65 °C durante 1 hora. Después de enfriar a 0 °C, la reacción se inactivó cuidadosamente con agua (0,15 ml) y se dejó agitar a 0 °C durante otros 10 min. Después se añadieron secuencialmente NaOH acuoso al 15 % (0,15 ml) y agua (0,45 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante otros 15 min. La mezcla se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar (S)-3-(3-clorofenil)-N-metil-6-(piperidin-1-il)hexan-1-amina asignada como un aceite incoloro usado directamente en la siguiente reacción (300 mg, crudo, 78,2 %) (ESI 309,2 $[M+H]^+$).

Etapa 8: 2-(((S)-3-(3-clorofenil)-6-(piperidin-1-il)hexil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo



A una solución de (S)-3-(3-clorofenil)-N-metil-6-(piperidin-1-il)hexan-1-amina asignada (150 mg, 0,49 mmol, crudo) en ACN (5 ml) se añadieron K_2CO_3 (338 mg, 2,45 mmol, 5,0 *eq.*) y 2-bromo-2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)-fenil)acetato de etilo (207 mg, 0,49 mmol, 1,0 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM 9:1: MeOH) para dar 2-(((S)-3-(3-clorofenil)-6-(piperidin-1-il)hexil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo como un aceite amarillo (170 mg, 53,3 %) (ESI 651,3 $[M+H]^+$).

Etapa 9: ácido 2-(((S)-3-(3-clorofenil)-6-(piperidin-1-il)hexil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acético



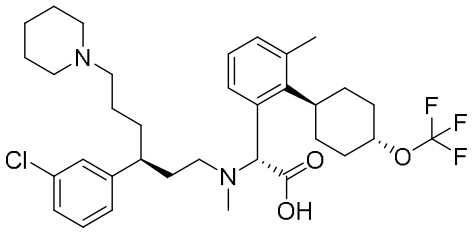
303

A una mezcla de 2-(((S)-3-(3-clorofenil)-6-(piperidin-1-il)hexil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo asignado (170 mg, 0,26 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (4 ml) y H_2O (1 ml) se añadió NaOH (52 mg, 1,3 mmol, 5,0 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a 80 °C durante 16 horas y

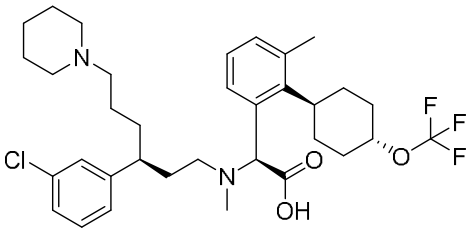
se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante HPLC A preparativa (30-70 % de CH_3CN) para dar una mezcla de compuestos estereoisoméricos **303** como un sólido blanco (110 mg, 67,6 %). Los estereoisómeros se separaron además mediante SFC A quiral preparativa para dar **303-1P1** (40 mg) y **303-1P2** (40 mg).

303-1P1, asignado como ácido (R)-2-(((S)-3-(3-clorofenil)-6-(piperidin-1-il)hexil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4R)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acético. LC/MS ESI 623,3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,58 – 7,38 (m, 1H), 7,31 – 6,89 (m, 6H), 4,70 – 4,21 (m, 2H), 3,21 – 2,92 (m, 1H), 2,85 – 2,47 (m, 10H), 2,44 (s, 4H), 2,34 (s, 1H), 2,26 – 1,91 (m, 5H), 1,90 – 1,66 (m, 4H), 1,66 – 1,53 (m, 7H), 1,49 (s, 3H), 1,34 – 1,27 (m, 1H).

303-1P2, asignado como ácido (S)-2-(((S)-3-(3-clorofenil)-6-(piperidin-1-il)hexil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acético. LC/MS ESI 623,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,68 – 7,36 (m, 1H), 7,32 – 6,85 (m, 6H), 4,62 – 4,26 (m, 2H), 3,13 (s, 1H), 2,87 – 2,53 (m, 9H), 2,54 – 2,42 (m, 5H), 2,39 (s, 1H), 2,24 – 2,08 (m, 3H), 2,06 – 1,72 (m, 5H), 1,72 – 1,55 (m, 7H), 1,54 – 1,36 (m, 4H), 1,35 – 1,23 (m, 1H).



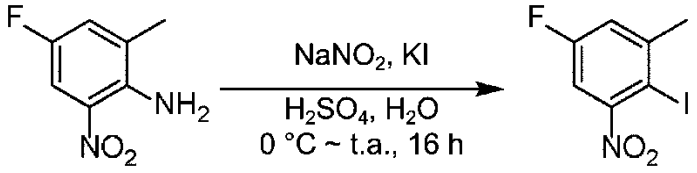
303-1P1



303-1P2

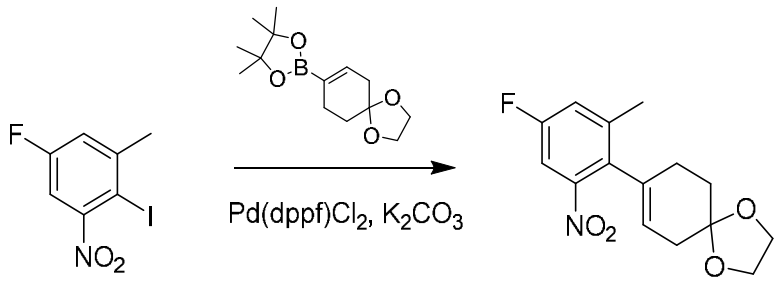
Ejemplo 16: Preparación del compuesto 304-P2

Etapa 1: 5-fluoro-2-yodo-1-metil-3-nitrobenceno



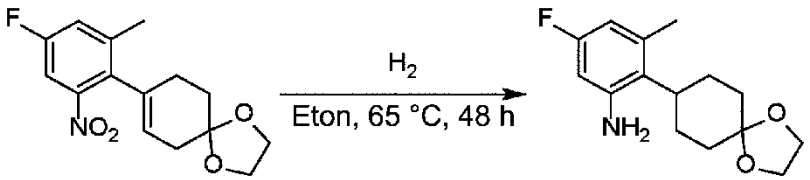
A una solución de 4-fluoro-2-metil-6-nitroanilina (21,7 g, 127,6 mmol, 1,0 eq.) en THF (250 ml) a -10 °C se añadió HCl acuoso (6 M, 53 ml, 319 mmol, 2,5 eq.) y $NaNO_2$ acuoso (9,7 g en 30 ml de agua, 140,36 mmol, 1,1 eq.) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se dejó agitar a -10 °C durante otros 30 min. Después, se añadió en porciones KI acuoso (31,8 g en 30 ml de agua, 191,4 mmol, 1,5 eq.) a la mezcla. La reacción se dejó calentar a 0 °C y se dejó agitar durante 30 min. Se añadieron agua (300 ml) y EtOAc (300 ml) a la reacción. La solución orgánica se separó y se lavó con Na_2SO_3 acuoso saturado (300 ml) y salmuera (300 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 15:1: EtOAc) para dar 5-fluoro-2-yodo-1-metil-3-nitrobenceno como un sólido blanco (10,2 g, 28,4 %) (ESI 282,0 $[M+H]^+$).

Etapa 2: 8-(4-fluoro-2-metil-6-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-eno



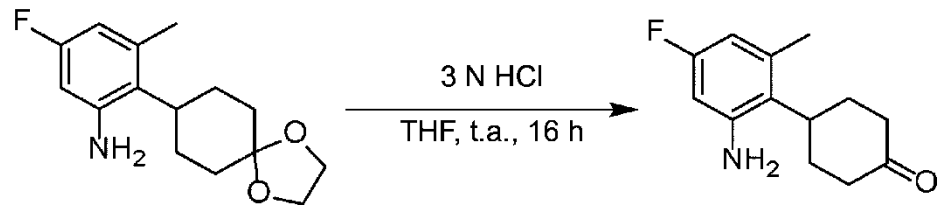
Se suspendieron 5-fluoro-2-yodo-1-metil-3-nitrobenceno (10,2 g, 36,30 mmol, 1,0 eq.), 4,4,5,5-tetrametil-2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)-1,3,2-dioxaborolano (10,1 g, 38,11 mmol, 1,05 eq.), K_2CO_3 (8,5 g, 61,71 mmol, 1,7 eq.) y $Pd(dppf)Cl_2$ (530 mg, 0,73 mmol, 0,02 eq.) en una mezcla de dioxano (100 ml) y agua (50 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche a 100 °C bajo una atmósfera de N_2. La mezcla se vertió en 150 ml de agua y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo 6:1: EtOAc) para dar 8-(4-fluoro-2-metil-6-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-eno como un sólido amarillo (8,3 g, 78,0 %) (ESI 294,3 $[M+H]^+$).

Etapa 3: 5-fluoro-3-metil-2-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)anilina



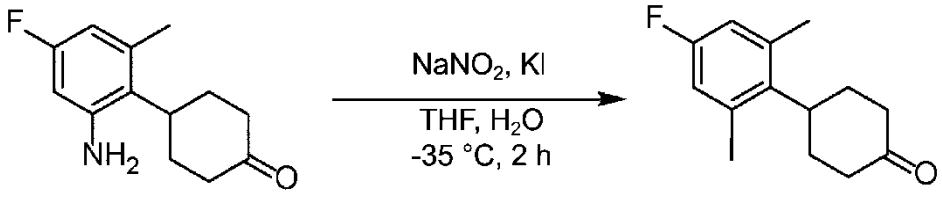
A una solución de 8-(4-fluoro-2-metil-6-nitrofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-eno (8,3 g, 28,32 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (100 ml) se añadió Pd/C al 10 % (1,9 g, 0,85 mmol, 0,03 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a 65 °C bajo una atmósfera de H_2 (1 atm, 3 l) durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró al vacío para dar 5-fluoro-3-metil-2-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)anilina como un aceite amarillo (5,3 g, 19,9 mmol, crudo) (ESI 266,3 $[M+H]^+$). El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: 4-(2-amino-4-fluoro-6-metilfenil)ciclohexan-1-ona



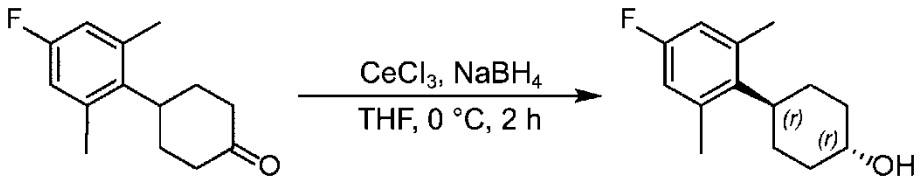
A una solución de 5-fluoro-3-metil-2-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)anilina (4,6 g, 17,35 mmol, 1,0 eq.) en THF (100 ml) se añadió HCl acuoso 3M (17 ml, 52,05 mmol, 3,0 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (pH ajustado a ~8) y se extrajo con EtOAc (100 ml). La solución orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para dar 4-(2-amino-4-fluoro-6-metilfenil)-ciclohexan-1-ona como un aceite amarillo (3,7 g, 16,74 mmol, crudo) (ESI 222,1 $[M+H]^+$). El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 5: 4-(4-fluoro-2-yodo-6-metilfenil)ciclohexan-1-ona



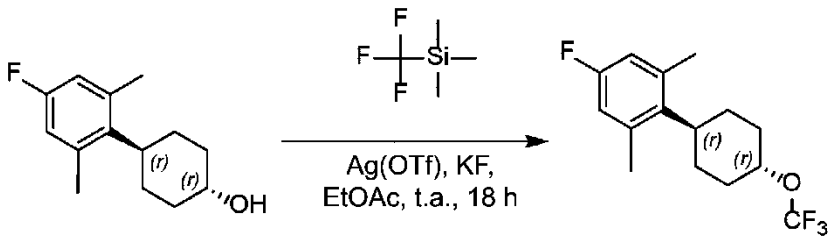
A una solución de 4-(2-amino-4-fluoro-6-metilfenil)ciclohexan-1-ona (3,7 g, 16,74 mmol, 1,0 eq.) en THF (20 ml) a -10 °C se añadió HCl acuoso (6 M, 7 ml, 41,8 mmol, 2,5 eq.) seguido de $NaNO_2$ acuoso (1,3 g en 3 ml de agua, 18,41 mmol, 1,1 eq.) gota a gota durante 15 minutos. La mezcla de reacción se dejó agitar a -10 °C durante otros 30 min. Después, se añadió KI acuoso (4,1 g en 3 ml de agua, 25,11 mmol, 1,5 eq.) en porciones a la mezcla. La reacción se dejó calentar a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó que continuara en agitación durante 30 min. Se añadieron agua (100 ml) y EtOAc (100 ml) a la reacción. La solución orgánica se separó, se lavó con Na_2SO_3 acuoso saturado (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo 15:1: EtOAc) para dar 4-(4-fluoro-2-yodo-6-metilfenil)ciclohexan-1-ona como un sólido blanco (2,5 g, 44,9 %) (ESI 333,0 $[M+H]^+$).

Etapa 6: (1r,4r)-4-(4-fluoro-2-yodo-6-metilfenil)ciclohexan-1-ol



A una solución de 4-(4-fluoro-2-yodo-6-metilfenil)ciclohexan-1-ona (2,5 g, 7,53 mmol, 1,0 eq.) en THF (25 ml) y MeOH (4 ml) a 0 °C se añadió $CeCl_3$ (2,2 g, 9,03 mmol, 1,2 eq.) seguido de $NaBH_4$ (343 mg, 9,03 mmol, 1,2 eq.) en porciones. La mezcla se dejó agitar a 0 °C durante 0,5 horas. Se añadió lentamente H_2O (50 ml) a 0 °C y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 4:1: EtOAc) para dar (1r,4r) -4- (4-fluoro-2-yodo-6-metilfenil) ciclohexan-1-ol asignado como un sólido blanco (1,2 g, 47,7 %) (ESI 317,0 $[M-OH]^+$).

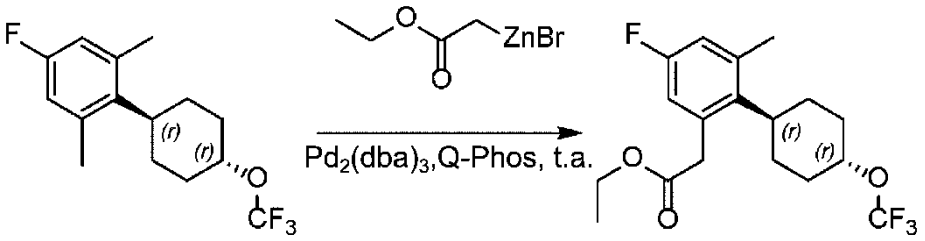
Etapa 7: 5-fluoro-1-yodo-3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)benceno



Una mezcla de (1r,4r)-4-(4-fluoro-2-yodo-6-metilfenil)-ciclohexan-1-ol asignado (1,2 g, 3,6 mmol, 1,0 eq.), Selectfluor (1,91 g, 5,4 mmol, 1,5 eq.), KF (838 mg, 14,4 mmol, 4 eq.) y AgOTf (2,76 g, 10,8 mmol, 3,0 eq.) en EtOAc (20 ml) se dejó agitar a TA durante 5 min bajo una atmósfera de N_2. Después se añadieron 2-fluoropiridina (1050 mg, 10,8 mmol, 3 eq.) y $TMSCF_3$ (1,5 g, 10,8 mmol, 3 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 48 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a

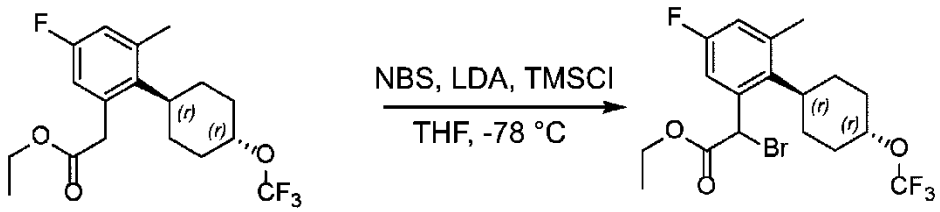
presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo 97:3: EtOAc) para dar 5-fluoro-1-yodo-3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)-ciclohexil)benceno asignado como un sólido blanco (680 mg, 46 %) (ESI 403,0 [M+H]+).

Etapa 8: 2-(5-fluoro-3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo



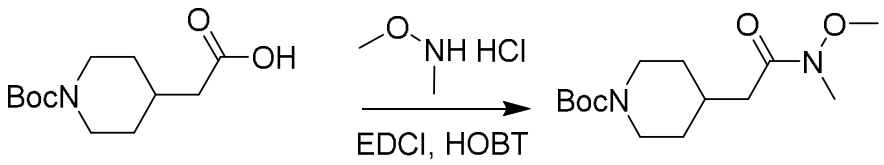
A una solución de 5-fluoro-1-yodo-3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)benceno asignado (680 mg, 1,68 mmol, 1,0 eq.), $Pd_2(dba)_3$ (76 mg, 0,062 mmol, 0,05 eq.) y Qphos (60 mg, 0,084 mmol, 0,05 eq.) en THF (20 ml) bajo una atmósfera de N_2 se añadió bromuro de (2-etoxi-2-oxoetil)zinc(II) (1 M en THF, 5,04 ml, 5,04 mmol, 3,0 eq.) y la mezcla se dejó agitar a 80 °C durante 1 hora. Se añadió NH_4Cl acuoso saturado (20 ml) y la solución se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 20:1: EtOAc) para dar 2-(5-fluoro-3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)-ciclohexil)fenil)acetato de etilo como un aceite amarillo (550 mg, 90 %) (ESI 363,2 (M+H)+).

Etapa 9: 2-bromo-2-(5-fluoro-3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)-ciclohexil)fenil)acetato de etilo



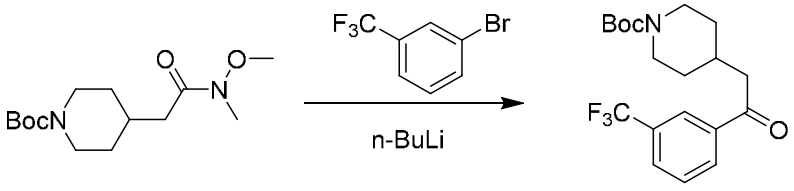
A una solución de LiHMDS (1 M en THF, 3,5 ml, 3,50 mmol, 2,3 eq.) a -78 °C, se añadió gota a gota 2-(5-fluoro-3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)-fenil)acetato de etilo asignado (550 mg, 1,52 mmol, 1,0 eq.) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar a -78 °C durante 0,5 horas. Después se añadió gota a gota TMSCl (380 mg, 3,50 mmol, 2,3 eq.), y la reacción se dejó que continuara en agitación a -78 °C durante otros 15 min. Después se añadió gota a gota una solución de NBS (270 mg, 1,52 mmol, 2,3 eq.) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar a -78 °C durante 1 hora más, después se calentó a 0 °C, se inactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (3 x 20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 10:1: EtOAc) para dar 2-bromo-2-(5-fluoro-3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)-ciclohexil)fenil)acetato de etilo como un aceite incoloro (300 mg, 44 %) (ESI 442,2$[M+H]^+$).

Etapa 10: 4-(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de ácido 2-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)acético (10 g, 41,1 mmol, 1,0 eq.), clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (4,4 g, 45,2 mmol, 1,1 eq.), HOBT (5,5 g, 41,1 mmol, 1,0 eq.) y TEA (5,3 g, 90,42 mmol, 2,2 eq.) en DCM (100 ml) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3′-dimetilaminopropil)carbodiimida (8,7 g, 45,2 mmol, 1,1 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a 50 °C durante 1 hora, después se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM 95:5: MeOH) para dar 4-(2-(metoxi(metil)-amino)-2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo (9,1 g, 77,4 %) (ESI 187,4 $[M\text{-}Boc+H]^+$).

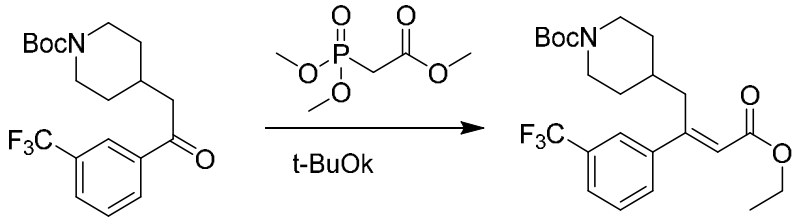
Etapa 11: 4-(2-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenil)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 1-bromo-3-(trifluorometil)benceno (8,6 g, 38,2 mmol, 1,2 eq.) en THF anhidro (100 ml) a -78 °C se añadió n-BuLi (2,5 M en hexano, 15,2 ml,

38,2 mmol, 1,2 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a -78 °C durante 30 min. Después se añadió una solución de 4-(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (9,1 g, 31,8 mmol, 1,0 eq.) en THF (50 ml). Se dejó que la reacción continuara en agitación a -78 °C durante 1 hora más. La reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo 12:1: EtOAc) para dar 4-(2-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenil)etil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo (5,1 g, 43,2 %) (ESI 272,4 $[M\text{-}Boc+H]^+$).

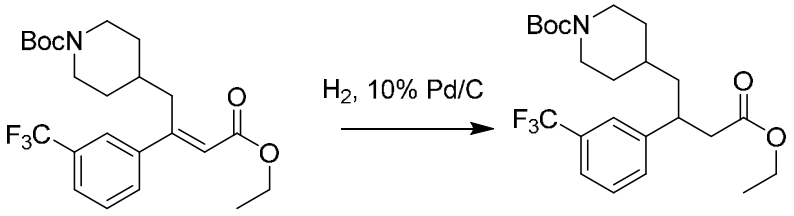
Etapa 12: (E)-4-(4-etoxi-4-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenil)but-2-en-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (3,05 g, 16,4 mmol, 1,2 eq.) en THF anhidro (10 ml) a 0 °C se añadió t-BuOK (1,8 g, 16,4 mmol, 1,2 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a 0 °C durante 30 min. Después se añadió una solución de 4-(2-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenil)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (5,1 g, 13,7 mmol, 1,0 eq.) en THF (10 ml). La reacción se dejó que continuara en agitación a 0 °C durante otras 12 horas, se inactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (20 ml)

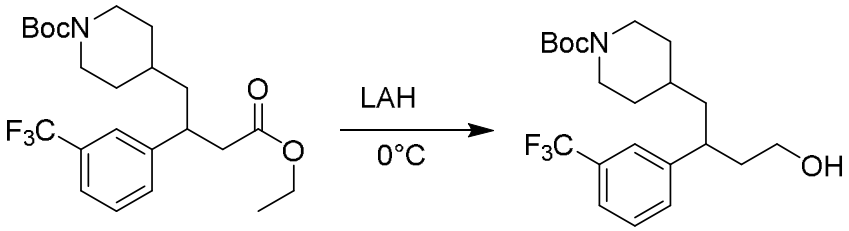
y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 20:1: EtOAc) para dar (E)-4-(4-etoxi-4-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenil)but-2-en-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo (3,5 g, 58 %) (ESI 442,1 $[M+H]^+$).

Etapa 13: 4-(4-etoxi-4-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenil)butil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



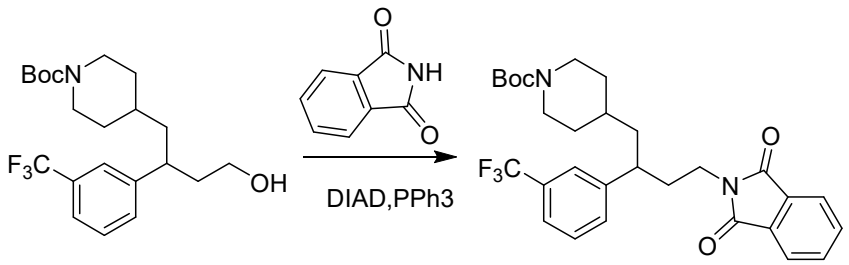
A una solución de (E)-4-(4-etoxi-4-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenil)but-2-en-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,5 g, 7,9 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (25 ml) se añadió Pd/C al 10 % (500 mg, 0,24 mmol, 0,03 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a 65 °C bajo una atmósfera de H_2 (1 atm, 3 l) durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró al vacío para dar 4-(4-etoxi-4-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenil)butil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo (3,3 g, 7,4 mmol, crudo) (ESI 444,3 $[M+H]^+$). El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 14: 4-(4-hidroxi-2-(3-(trifluorometil)fenil)butil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



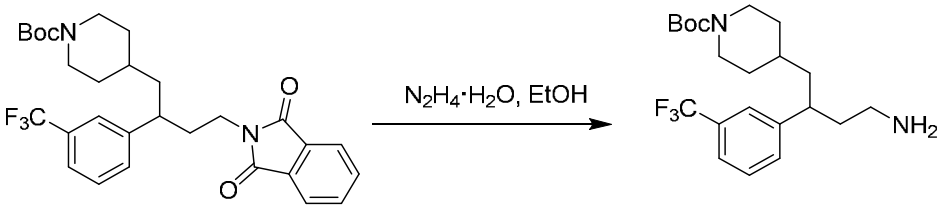
A una solución de 4-(4-etoxi-4-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenil)butil)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,3 g, 7,4 mmol, 1,0 eq.) en THF (20 ml) a 0 °C se añadió LAH (1 M en THF, 18,5 ml, 18,5 mmol, 2,5 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a 0 °C durante 1 hora y se inactivó mediante la adición de agua (0,1 ml). Se dejó que la reacción continuara en agitación a 0 °C durante 10 min. Después se añadieron secuencialmente NaOH acuoso al 15 % (0,1 ml) y agua (0,2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante otros 15 min. La mezcla se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para dar 4-(4-hidroxi-2-(3-(trifluorometil)fenil)butil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite crudo incoloro (3,1 g, 7,7 mmol, crudo) (ESI 402,0 $[M+H]^+$). El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 15: 4-(4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2-(3-(trifluorometil)fenil)butil)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



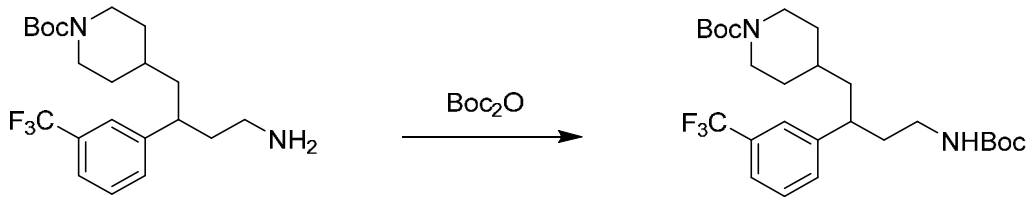
A una solución de 4-(4-hidroxi-2-(3-(trifluorometil)fenil)-butil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,1 g, 7,7 mmol, 1,0 eq.) e isoindolina-1,3-diona (1,5 g, 10,01 mmol, 1,3 eq.) en tolueno (30 ml) a 0 °C se añadieron trifenilfosfina (2,6 g, 10,01 mmol, 1,3 eq.) y azodicarboxilato de diisopropilo (2,0 g, 10,01 mmol, 1,3 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 3 horas, se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 9:1: EtOAc) para dar 4-(4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2-(3-(trifluorometil)fenil)butil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo (2,9 g, 71 %) (ESI 531,9 $[M+H]^+$).

Etapa 16: 4-(4-amino-2-(3-(trifluorometil)fenil)butil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



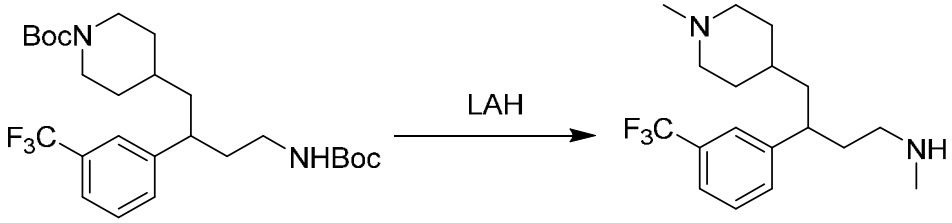
Una solución de 4-(4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2-(3-(trifluorometil)-fenil)butil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,9 g, 5,47 mmol, 1,0 eq.) y $N_2H_4 \cdot H_2O$ al 98 % (547 mg, 10,94 mmol, 2 eq.) en EtOH (10 ml) se dejó agitar a 70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante HPLC A preparativa (30-70 % CH_3CN) para dar 4-(4-amino-2-(3-(trifluorometil)fenil)butil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo (2 g, 91 %) (ESI 401,0 $[M+H]^+$).

Etapa 17: 4-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(3-(trifluorometil)fenil)-butil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 4-(4-amino-2-(3-(trifluorometil)fenil)butil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2 g, 5,0 mmol, 1,0 eq.) y TEA (1,5 g, 15,0 mmol, 3,0 eq.) en DCM (30 ml) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,6 g, 7,5 mmol, 1,5 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo 4:1: EtOAc) para dar 4-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(3-(trifluorometil)fenil)butil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco (2,1 g, 84 %) (ESI 523,1 $[M+Na]^+$).

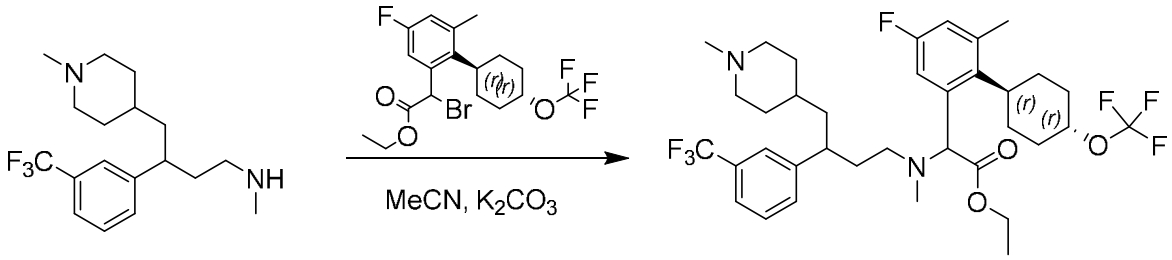
Etapa 18: N-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)butan-1-amina



A una solución de 4-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(3-(trifluorometil)-fenil)butil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,1 g, 4,2 mmol, 1,0 *eq.*) en THF

(30 ml) a TA se añadió LAH (3 M en THF, 4,2 ml, 12,6 mmol, 3,0 *eq.*) y la mezcla de reacción se dejó agitar a 70 °C durante 1 hora. Después de enfriar a 0 °C, la reacción se inactivó cuidadosamente mediante la adición de agua (0,5 ml) y se dejó agitar a 0 °C durante otros 10 min. Después se añadieron secuencialmente NaOH acuoso al 15 % (0,5 ml) y agua (1,5 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante otros 15 min. La mezcla se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para dar *N*-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)butan-1-amina como un sólido blanco. El sólido crudo se usó directamente en la siguiente reacción (1 g, 72 %) (ESI 329,3 $[M+H]^+$).

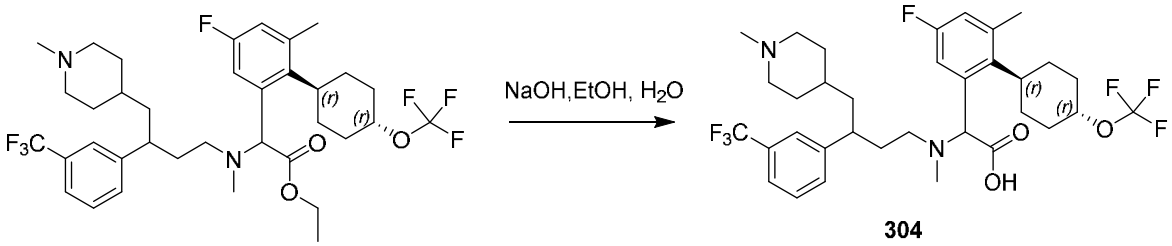
Etapa 19: 2-(5-fluoro-3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)-2-(metil(4-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)butil)amino)acetato de etilo



A una solución de N-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)butan-1-amina (500 mg 1,52 mmol, crudo) en ACN (10 ml) se añadió K_2CO_3 (1 g, 7,6 mmol, 5,0 *eq.*). La mezcla se dejó agitar a TA durante 15 min. Después se añadió 2-bromo-2-(5-fluoro-3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo (668 mg, 1,52 mmol, 1,0 *eq.*). Se dejó que la reacción continuara en agitación a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo

se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM 9:1: MeOH) para dar 2-(5-fluoro-3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)-fenil)-2-(metil(4-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)butil)amino)acetato de etilo como un aceite amarillo (550 mg, 52 %) (ESI 689,3 $[M+H]^+$).

Etapa 20: ácido 2-(5-fluoro-3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)-2-(metil(4-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)butil)amino)acético



304

A una solución de 2-(5-fluoro-3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)-2-(metil(4-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)-fenil)butil)amino)acetato de etilo (550 mg, 0,80 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (5 ml) y H_2O (1 ml) se añadió NaOH (160 mg, 4,0 mmol, 5,0 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a 80 °C durante 1 hora y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante HPLC A preparativa (30-70 % de CH_3CN) para dar una mezcla estereoisomérica de compuestos **304** como un sólido blanco (480 mg, 90 %). Los estereoisómeros se separaron además mediante SFC A quiral preparativa para dar **304-P1A** (94,4 mg), **304-P1B** (78,2 mg), **304-P2** (85,5 mg) y **304-P3** (120,5 mg).

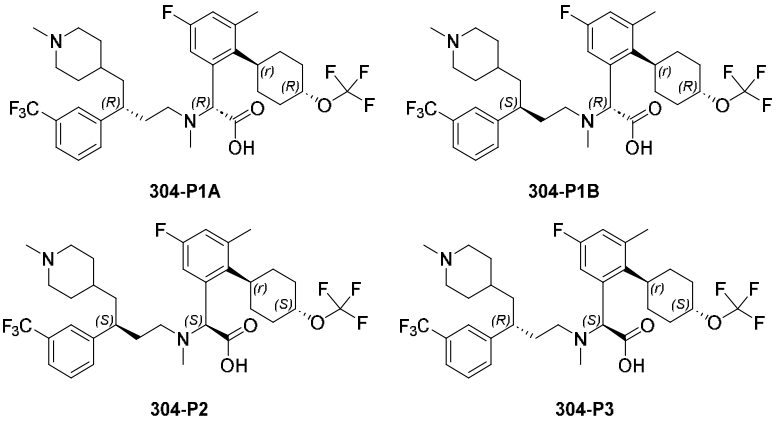
304-P1A, asignado como ácido (R)-2-(5-fluoro-3-metil-2-((1r,4R)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)-2-(metil((R)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)butil)amino)acético. LC/MS ESI 661,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz,

CD_3OD) δ 7,50 – 7,23 (m, 5H), 6,81 - 6,78 (m, 1H), 4,68 – 4,48 (m, 1H), 4,37 – 4,31 (m, 1H), 3,33 - 2,80 (m, 5H), 2,58 – 2,22 (m, 12H), 2,2 – 1,92 (m, 6H), 1,82 - 1,57 (m, 7H), 1,38 – 1,20 (m,4H).

304-P1B, asignado como ácido (R)-2-(5-fluoro-3-metil-2-((1r,4R)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)-2-(metil((S)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)butil)amino)acético. LC/MS ESI 661,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,53 – 7,26 (m, 5H), 6,83 – 6,81 (m, 1H), 4,67-4,51 (m, 1H), 4,38 – 4,32 (m, 1H), 3,33 – 2,79 (m, 5H), 2,71 – 2,39 (m, 12H), 2,14 -1,87 (m, 6H) 1,82 – 1,54 (m, 7H), 1,35 - 1,20(m, 4H).

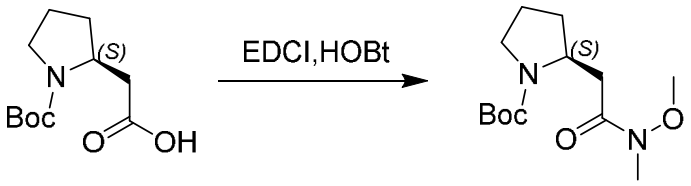
304-P2, asignado como ácido (S)-2-(5-fluoro-3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)-2-(metil((S)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)butil)amino)acético. LC/MS ESI 661,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,52 – 7,25 (m, 5H), 6,95 – 6,81 (m, 1H), 4,66 - 4,48 (m, 1H), 4,37 – 4,37 (m, 1H), 3,21 – 2,67 (m, 5H), 2,62 – 2,38 (m, 12H), 2,16 – 1,91 (m, 6H), 1,86 – 1,53 (m, 7H), 1,39 – 1,19 (n, 4H).

304-P3, asignado como ácido (S)-2-(5-fluoro-3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)-2-(metil((R)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)butil)amino)acético. LC/MS ESI 661,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,50 – 7,23 (m, 5H), 6,86 – 6,75 (m, 1H), 4,62 – 4,46 (m, 1H), 4,36 – 4,31 (m, 1H), 3,32 – 2,66 (m, 5H), 2,56 – 2,31 (m, 12H), 2,21 – 1,86 (m, 6H), 1,92 – 1,57 (m, 7H), 1,39 – 1,18 (m, 4H).



Ejemplo 17: Preparación del compuesto 305-2P1

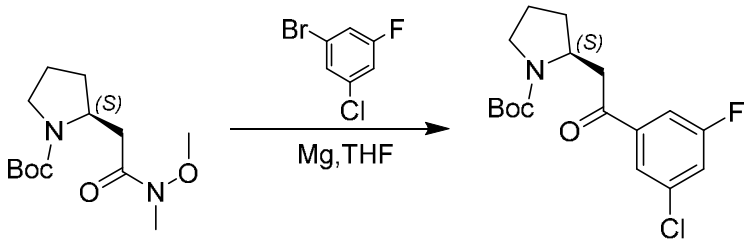
Etapa 1: (S)-2-(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de ácido (S)-2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)acético (10 g, 43,6 mmol, 1,0 eq.), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (5,0 g, 52,4 mmol, 1,2 eq.), HOBt (7,1 g, 52,4 mmol, 1,2 eq.) y DIEA (8,0 g, 87,2 mmol, 2,0 eq.) en DCM (100 ml) se añadió EDCI (10,0 g, 52,4 mmol, 1,2 eq.). La reacción se dejó agitar a TA durante 16 horas, después se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano 20:1:metanol) para

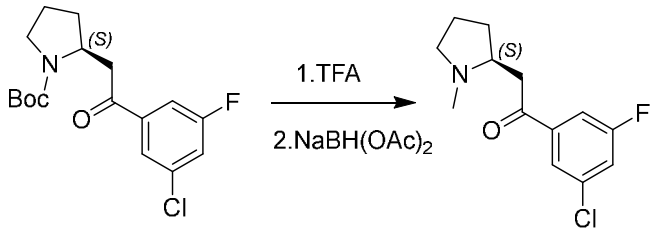
dar (S)-2-(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo (10,0 g, 85,1 %) (ESI 273,3 $[M+H]^+$).

Etapa 2: (S)-2-(2-(3-cloro-5-fluorofenil)-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



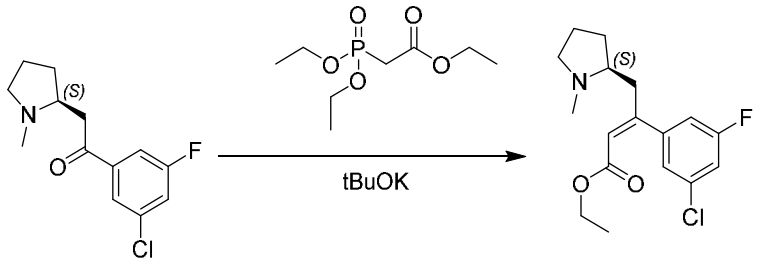
A una solución de 1-bromo-3-cloro-5-fluorobenceno (6,0 g, 28,6 mmol, 1,3 eq.) en THF (20 ml) se añadieron magnesio (792,0 mg, 33,0 mmol, 1,5 eq.) y 1,2-dibromoetano (810 mg, 4,4 mmol, 0,2 eq.). La mezcla se dejó agitar a 60 °C durante 1 hora. Después de enfriar a TA, la mezcla se añadió gota a gota a una solución de (S)-2-(2-(metoxi(metil)-amino)-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (6,0 g, 22,0 mmol, 1,0 eq.) en THF (60 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar después a TA y se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con HCl 1 M (200 ml) y se extrajo con DCM (2 x 200 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM 95:5: MeOH) para dar (S)-2-(2-(3-cloro-5-fluorofenil)-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro (4,3 g, 57,2 mmol, 84,6 %) (ESI 364,1 [M+Na]+).

Etapa 3: (S)-1-(3-cloro-5-fluorofenil)-2-(1-metilpirrolidin-2-il)etan-1-ona



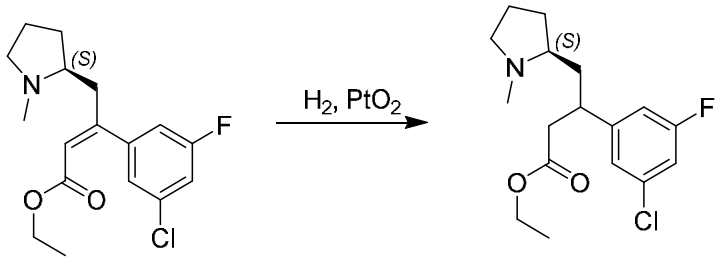
A una solución de (S)-2-(2-(3-cloro-5-fluorofenil)-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,3 g, 12,6 mmol, 1,0 eq.) en DCM (5 ml) se añadió TFA (5 ml, 65,0 mmol, 5,1 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 2 horas y después se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (140 ml) y se añadió HCHO acuoso al 33 % (6,0 g, 63 mmol, 5,0 eq.) a la solución. La mezcla se dejó agitar a TA durante 1 hora. Después se añadió $NaBH(OAc)_3$ (5,3 g, 25,2 mmol, 2,0 eq.) y se dejó que la reacción continuara en agitación a TA durante otras 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (300 ml) y se extrajo con DCM (3 x 200 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM 95:5: MeOH) para dar (S)-1-(3-cloro-5-fluorofenil)-2-(1-metilpirrolidin-2-il)etan-1-ona como aceite incoloro (2,9 g, 83 %) (ESI 256,2 $[M+H]^+$).

Etapa 4: (S,Z)-3-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-(1-metilpirrolidin-2-il)but-2-enoato de etilo



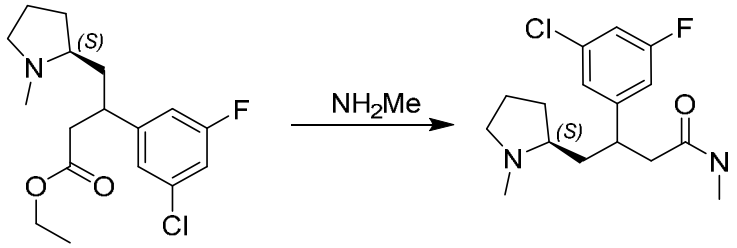
A una solución de 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (6,1 g, 27,4 mmol, 2,5 eq.) en THF anhidro (120 ml) a TA se añadió t-BuOK (3,1 g, 27,4 mmol, 2,5 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 2 horas. Después se añadió una solución de (S)-1-(3-cloro-5-fluorofenil)-2-(1-metilpirrolidin-2-il)etan-1-ona (3,0 g, 11,7 mmol, 1,0 eq.) en THF (20 ml). Se dejó que la reacción continuara en agitación durante otras 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM 20:1: MeOH) para dar (S,Z)-3-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-(1-metilpirrolidin-2-il)but-2-enoato de etilo como un aceite amarillo (2,2 g, 50,1 %) (ESI 326,1 $[M+H]^+$).

Etapa 5: 3-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)butanoato de etilo



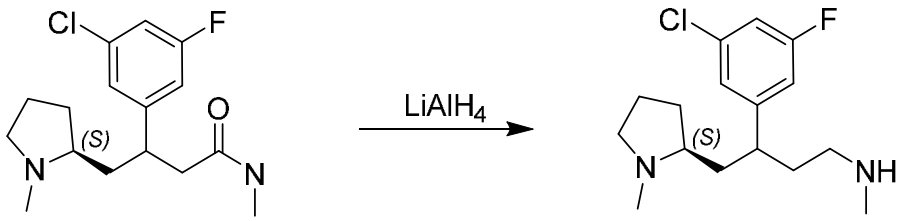
A una solución de (S,Z)-3-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-(1-metilpirrolidin-2-il)but-2-enoato de etilo (2,2 g, 6,8 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (35 ml) a TA se añadió PtO_2 (227 mg, 1,0 mmol, 0,15 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA bajo una atmósfera de H_2 (1 atm, 3 l) durante 2 horas. Entonces, los contenidos se filtraron a través de una almohadilla de Celite y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM 25:1: MeOH) para dar 3-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)butanoato de etilo como un sólido marrón pálido (1,3 g, 51,3 %) (ESI 328,2 $[M+H]^+$).

Etapa 6: 3-(3-cloro-5-fluorofenil)-1-(metil-12-azaneil)-4-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)butan-1-ona



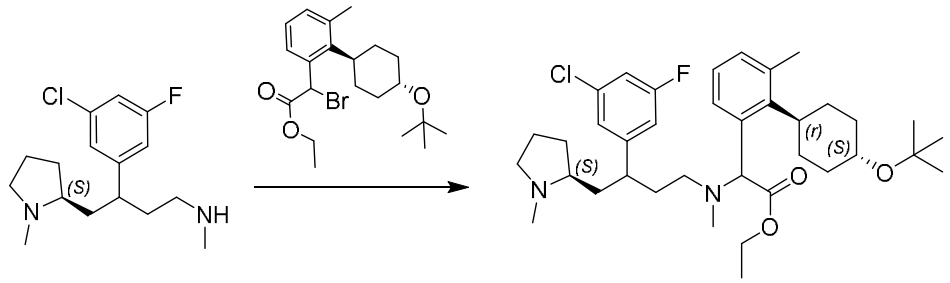
Una solución de 3-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)butanoato de etilo (1,3 g, 4,0 mmol, 1,0 eq.) en $MeNH_2$ (1 M en MeOH, 15 ml, 15,0 mmol, 3,7 eq.) se dejó agitar a 55 °C durante 2 horas. Después, la mezcla se enfrió a TA y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM 25:1: MeOH) para dar 3-(3-cloro-5-fluorofenil)-1-(metil-12-azaneil)-4-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)butan-1-ona como un aceite incoloro (1,0 g, 81,2 %) (ESI 312,2 $[M+H]^+$).

Etapa 7: 3-(3-cloro-5-fluorofenil)-N-metil-4-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)butan-1-amina



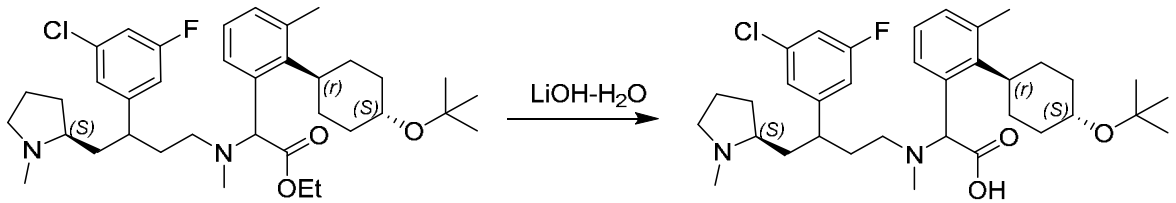
A una solución de 3-(3-cloro-5-fluorofenil)-1-(metil-12-azaneil)-4-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)butan-1-ona (800 mg, 2,6 mmol, 1,0 *eq*.) en THF (20 ml) a TA se añadió LAH (3,5 M en THF, 1,5 ml, 3,8 mmol, 1,5 *eq*.). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 2 horas. Después de enfriar a 0 °C, la mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente mediante la adición de agua (0,2 ml) y se dejó agitar a 0 °C durante otros 10 min. Después se añadieron secuencialmente NaOH acuoso al 15 % (0,2 ml) y agua (0,6 ml) a 0 °C. Después, la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante otros 15 min, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para dar 3-(3-cloro-5-fluorofenil)-N-metil-4-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)butan-1-amina (400 mg, 52,6 %) como un sólido blanco. (ESI 299,1 $[M+H]^+$)El sólido crudo se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 8: 2-(2-((1r,4S)-4-(terc-butoxi)ciclohexil)-3-metilfenil)-2-((3-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)butil)(metil)amino)acetato de etilo



A una solución de 3-(3-cloro-5-fluorofenil)-N-metil-4-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)butan-1-amina (200 mg, 0,67 mmol, crudo) en ACN (8 ml) se añadió K_2CO_3 (277 mg, 2,0 mmol, 3,0 *eq*.). La mezcla se dejó agitar a TA durante 15 min. Después se añadió 2-bromo-2-(2-((1r,4r)-4-(terc-butoxi)ciclohexil)-3-metilfenil)acetato de etilo (275 mg, 0,67 mmol, 1,0 *eq.*). Se dejó que la reacción continuara en agitación a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM 9:1: MeOH) para dar 2-(2-((1r,4S)-4-(terc-butoxi)ciclohexil)-3-metilfenil)-2-((3-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)butil)(metil)-amino)acetato de etilo como un aceite amarillo (240 mg, 56,7 %) (ESI 629,3 $[M+H]^+$).

Etapa 9: ácido 2-(2-((1r,4S)-4-(terc-butoxi)ciclohexil)-3-metilfenil)-2-((3-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)butil)(metil)amino)acético



305

A una solución de 2-(2-((1r,4S)-4-(terc-butoxi)ciclohexil)-3-metilfenil)-2-((3-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)butil)(metil)amino)acetato de etilo (240 mg, 0,38 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (3 ml) y H_2O (1 ml) se añadió LiOH-H_2O (80 mg, 1,91 mmol, 5,0 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 16 horas. El pH de reacción se ajustó a ~6-7 con 2N HCl. Los solventes se retiraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante HPLC A preparativa (30-70 % CH_3CN) para dar **305-1** (85 mg, 37 %) y **305-2** (90 mg, 39 %) como sólidos blancos. **305-1** se separó adicionalmente mediante SFC A quiral preparativa para dar **305-1P1** (21 mg) y **305-1P2** (15 mg). **305-2** se separó adicionalmente mediante HPLC A quiral preparativa para dar **305-2P1** (28 mg) y **305-2P2** (12 mg).

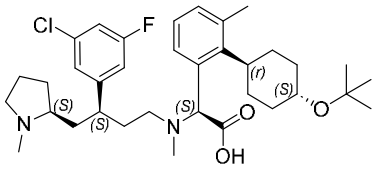
305-1P1, asignado como ácido (S)-2-(2-((1r,4S)-4-(terc-butoxi)ciclohexil)-3-metilfenil)-2-(((S)-3-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)butil)(metil)amino)acético. LC/MS ESI 601,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,50-7,37 (m, 1H), 7,13-6,98 (m, 4H), 6,84-6,82(m, 1H),4,74-4,62 (m, 1H), 3,59-3,54 (m, 1H), 3,20-2,95 (m, 2H), 2,66-2,32 (m, 14H), 2,78-2,15 (m, 11H), 1,21-1,70 (m, 14H).

305-1P2, asignado como ácido (R)-2-(2-((1r,4R)-4-(terc-butoxi)ciclohexil)-3-metilfenil)-2-(((S)-3-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)butil)(metil)amino)acético. LC/MS ESI 601,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,52-7,37 (m, 1H), 7,11-6,98 (m, 4H), 6,84-6,82(m, 1H),4,74-4,61 (m, 1H), 3,59-3,54 (m, 1H), 3,20-2,95 (m, 2H), 2,66-2,32 (m, 14H), 2,78-2,15 (m, 11H), 1,21-1,70 (m, 5H), 1,40(s, 9H).

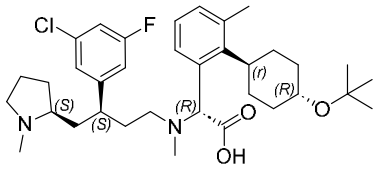
305-2P1, asignado como ácido (S)-2-(2-((1r,4S)-4-(terc-butoxi)ciclohexil)-3-metilfenil)-2-(((R)-3-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)butil)(metil)amino)acético. LC/MS ESI 601,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ

7,50-7,48 (m, 1H), 7,21-6,86 (m, 5H), 4,74-4,61 (m, 1H), 3,60-3,53 (m, 1H), 3,30-3,21 (m, 2H), 2,74-2,49 (m, 11H), 2,43-2,32 (m, 2H), 2,19-1,79 (m, 11H), 1,21-1,70 (m, 15H).

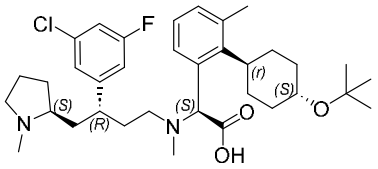
305-2P2, asignado como ácido (R)-2-(2-((1r,4R)-4-(terc-butoxi)ciclohexil)-3-metilfenil)-2-(((R)-3-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)butil)(metil)amino)acético. LC/MS ESI 601,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,50-7,38 (m, 1H), 7,11-6,98 (m, 4H), 6,84-6,82 (m, 1H), 4,77-4,61 (m, 1H), 3,66-3,31 (m, 1H), 3,16-2,99 (m, 2H), 2,66-2,31 (m, 14H), 2,12-1,77 (m, 11H), 1,52-1,24 (m, 14H).



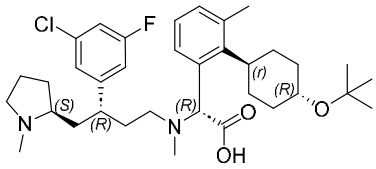
305-1P1



305-1P2



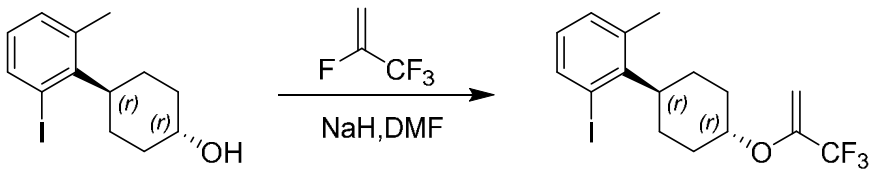
305-2P1



305-2P2

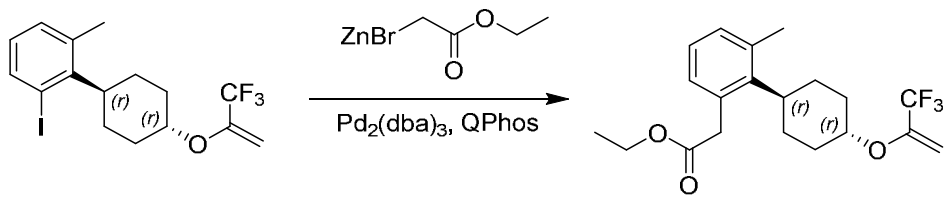
Ejemplo 18: Preparación del compuesto 80-P2

Etapa 1: 1-yodo-3-metil-2-((1r,4r)-4-((3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)oxi)ciclohexil)benceno



A una solución de (1r,4r)-4-(2-yodo-6-metilfenil)ciclohexan-1-ol (1 g, 3,2 mmol, 1,0 eq.) en DMF (10 ml) a 0 °C se añadió hidruro de sodio (506 mg, 12,7 mmol, 4,0 eq., 60 % en aceite mineral). La mezcla de reacción se dejó agitar a 0 °C durante 0,5 horas. Después se añadió 2,3,3,3-tetrafluoroprop-1-eno (1 atm, 2 l) y se dejó calentar la reacción a TA. Se dejó que la reacción continuara en agitación durante otras 5 horas. La reacción se inactivó después mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado frío (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 60 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo 10:1: EtOAc) para dar 1-yodo-3-metil-2-((1r,4r)-4-((3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)oxi)ciclohexil)benceno como un sólido blanco (500 mg, 38,5 %).

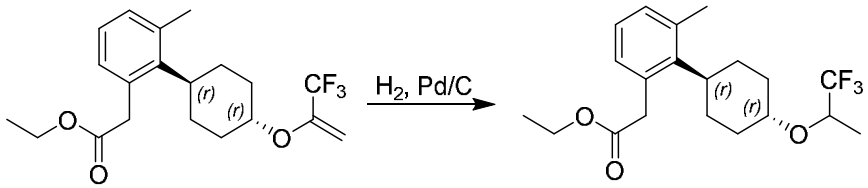
Etapa 2: 2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-((3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)oxi)ciclohexil)-fenil)acetato de etilo



A una suspensión de 1-yodo-3-metil-2-((1r,4r)-4-((3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)oxi)ciclohexil)benceno (1,0 g, 2,4 mmol, 1,0 eq.) en THF (15 ml) se añadió Pd_2dba_3 (45,0 mg, 0,07 mmol, 0,03 eq.) y QPhos (34 mg, 0,07 mmol, 0,03 eq.). Después se añadió bromuro de (2-etoxi-2-oxoetil)zinc(II) (1 M en THF, 7,2 ml, 7,2 mmol, 3,0 eq.) y la mezcla se dejó agitar a 50 °C en una atmósfera de N_2 durante 0,5 horas. La mezcla

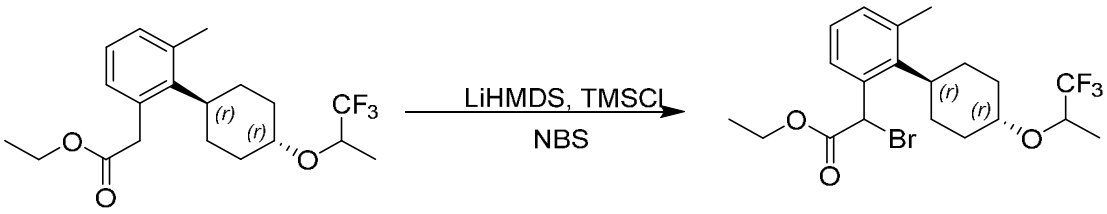
de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo 95:5: EtOAc) para dar 2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-((3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)oxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo como un aceite marrón (0,78 g, 92 %) (ESI 393,3 $[M+Na]^+$).

Etapa 3: 2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)ciclohexil)-fenil)acetato de etilo



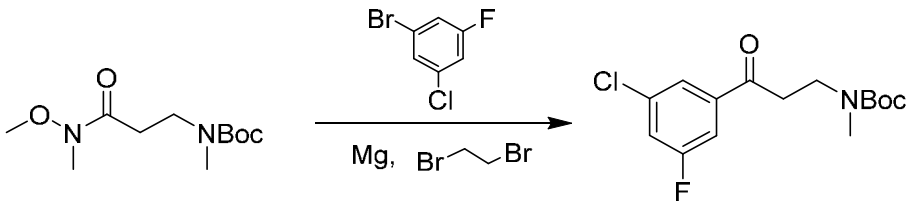
A una solución de 2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-((3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)oxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo (0,78 g, 2,11 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (10 ml) se añadió Pd/C al 10 % (260 mg, 0,11 mmol, 0,05 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA bajo una atmósfera de H_2 (1 atm, 3 l) durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró al vacío para dar 2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo como un aceite amarillo (0,75 g, 97 %)(ESI 395,1 $[M+Na]^+$). El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: 2-bromo-2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)ciclohexil)-fenil)acetato de etilo



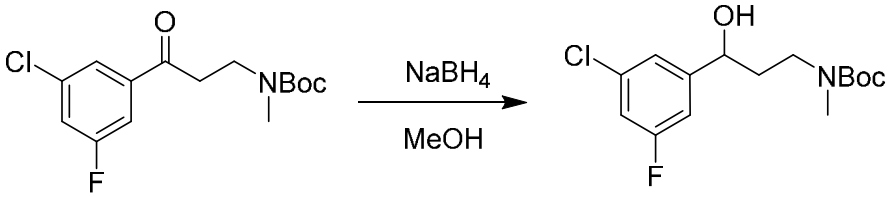
A una solución de LiHMDS (1 M en THF, 4 ml, 4,0 mmol, 2,0 eq.) a -78 °C, se añadió gota a gota 2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo (750 mg, 2,0 mmol, 1,0 eq.) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar a -78 °C durante 0,5 horas. Se añadió gota a gota TMSCl (440,0 mg, 4,0 mmol, 2,0 eq.) y la reacción se dejó que continuara en agitación a -78 °C durante 15 min. Se añadió una solución de NBS (720 mg, 4,0 mmol, 2,0 eq.) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar a -78 °C durante otras 2 horas, se calentó a 0 °C, se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo 90:10: EtOAc) para dar 2-bromo-2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo como un aceite incoloro (800 mg, 95 %) (ESI 473,0 $[M+Na]^+$).

Etapa 5: (3-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-oxopropil)(metil)carbamato de terc-butilo



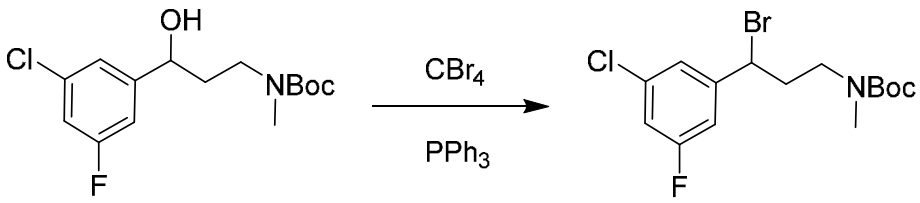
A una suspensión de Mg (970 mg, 39,8 mmol, 1,4 eq.) en THF (40 ml) se añadió gota a gota 1-bromo-3-cloro-5-fluorobenceno (7,14 g, 34,1 mmol, 1,2 eq.). La mezcla se dejó agitar a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota en una solución de (3-(metoxi(metil)amino)-3-oxopropil)(metil)carbamato de terc-butilo (7 g, 28,4 mmol, 1,0 eq.) en THF (40 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar a 0 °C durante 2 horas, se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (3 x 200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo 94:6: EtOAc) para dar (3-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-oxopropil)(metil)-carbamato de terc-butilo como un aceite amarillo (4,0 g, 98 %) (ESI 260,1 $[M\text{-}tBu+H]^+$).

Etapa 6: (3-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-hidroxipropil)(metil)carbamato de terc-butilo



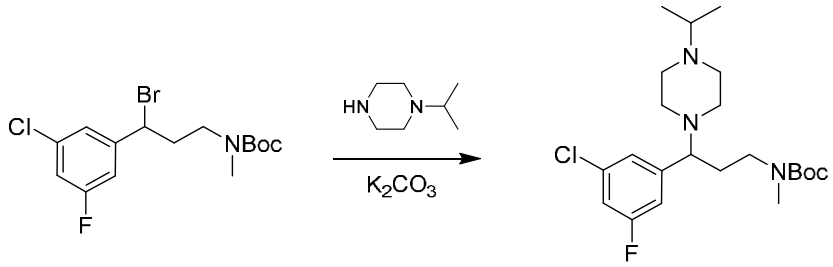
A una solución de (3-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-oxopropil)(metil)carbamato de terc-butilo (2,5 g, 7,9 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (25 ml) a 0 °C se añadió $NaBH_4$ (898,6 mg, 23,7 mmol, 3,0 eq.) en porciones. La mezcla se dejó agitar a TA durante 2 horas. Se añadió lentamente agua (100 ml) a 0 °C y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM 92:8: MeOH) para dar (3-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-hidroxipropil)(metil)carbamato de terc-butilo (2,3 g, 91 %) (ESI 340,0 $[M+Na]^+$).

Etapa 7: (3-bromo-3-(3-cloro-5-fluorofenil)propil)(metil)carbamato de terc-butilo



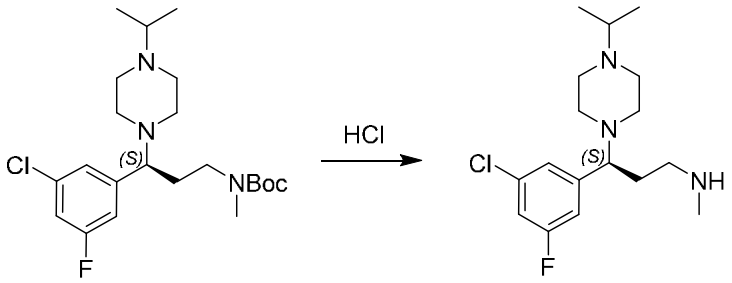
A una solución de (3-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-hidroxipropil)(metil)-carbamato de terc-butilo (2,3 g, 7,24 mmol, 1,0 eq.) en DCM (25 ml) se añadió CBr_4 (3,6 g, 10,9 mmol, 1,5 eq.) y PPh_3 (2,8 g, 10,9 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se dejó agitar a TA durante 2 horas y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo 93:7: EtOAc) para dar (3-bromo-3-(3-cloro-5-fluorofenil)propil)-(metil)carbamato de terc-butilo (1,8 g, 85 %) (ESI 324,0 $[M-tBu+H]^+$).

Etapa 8: (3-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)(metil)carbamato de terc-butilo



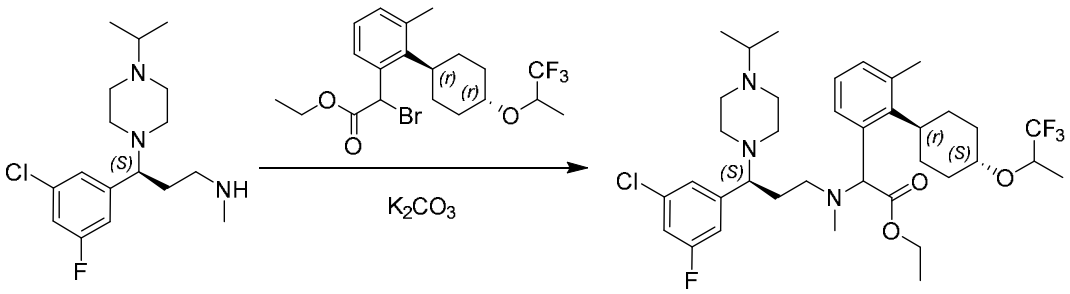
Se disolvieron (3-bromo-3-(3-cloro-5-fluorofenil)propil)(metil)carbamato de terc-butilo (950,0 mg, 2,5 mmol, 1,0 eq.), 1-isopropilpiperazina (478,0 mg, 2,74 mmol, 1,5 eq.) y K_2CO_3 (1,1 g, 7,5 mmol, 3,0 eq.) en MeCN (10 ml). La mezcla se dejó agitar a 60 °C durante 3 horas y después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM 95:5: MeOH) para dar (3-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)(metil)carbamato de terc-butilo racémico (930 mg, 88 %) (ESI 428,3 $[M+H]^+$). Los isómeros se separaron además mediante SFC I quiral preparativa para dar el pico 1, asignado como (R)-(3-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)(metil)carbamato de terc-butilo (420 mg), y el pico 2, asignado como (S)-(3-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)(metil)carbamato de terc-butilo (390 mg), como sólidos blancos.

Etapa 9: (S)-3-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-N-metilpropan-1-amina



A una solución de (S)-(3-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)(metil)carbamato de terc-butilo (390,0 mg, 0,9 mmol, 1,0 eq.) en DCM (5 ml) se añadió HCl (4 M en dioxano, 2,5 ml, 9,9 mmol, 10,0 eq.). La mezcla se dejó agitar a TA durante 2 horas y después se concentró al vacío para dar (S)-3-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-N-metilpropan-1-amina (280 mg, 95 %) (ESI 328,3 $[M+H]^+$). El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

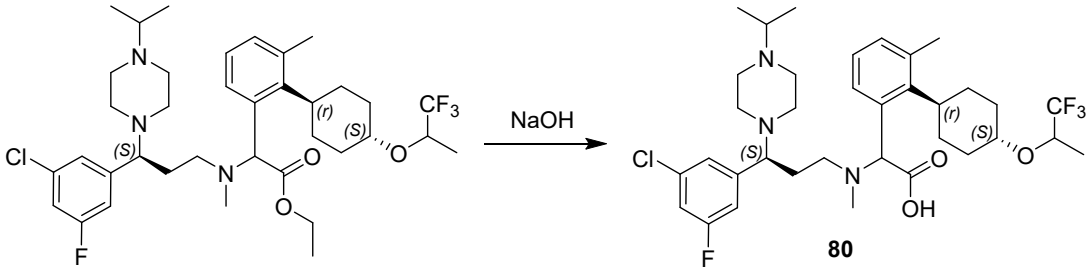
Etapa 10: 2-(((S)-3-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo



Una mezcla de (S)-3-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-N-metilpropan-1-amina (280,0 mg, 0,85 mmol, 1,0 eq.), 2-bromo-2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo (385,0 mg, 0,85 mmol, 1,0

eq.) y K_2CO_3 (355,0 mg, 2,56 mmol, 3,0 eq.) en MeCN (3 ml) se dejó agitar a 60 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se concentró después al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM 92:8: MeOH) para dar 2-(((S)-3-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo (320 mg, 94 %) (ESI 698,3 $[M+H]^+$).

Etapa 11: Preparación de ácido 2-(((S)-3-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)ciclohexil)fenil)acético



A una solución de 2-(((S)-3-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo (280 mg, 0,40 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (3 ml) y H_2O (1 ml) se añadió NaOH (80 mg, 2 mmol, 5,0 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a 70 °C durante 8 horas. El pH de la mezcla se ajustó a ~6-7 con 2N HCl. Los solventes se retiraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante HPLC A preparativa (30-70 % de CH_3CN) para dar una mezcla de compuestos estereoisoméricos **80** como un sólido blanco (240 mg, 89 %). Los estereoisómeros se

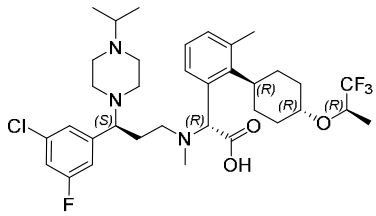
separaron además mediante SFC A quiral preparativa para dar **80-P1** (100 mg) y **80-P2** (72 mg). **80-P1** se separaron además mediante SFC J quiral preparativa para dar **80-P1A** (31 mg) y **80-P1B** (35 mg).

80-P1A, asignado como ácido (R)-2-(((S)-3-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1R,4R)-4-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)ciclohexil)fenil)acético. LC/MS ESI 670,2 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,59-7,53 (m, 1H), 7,26-7,00 (m, 5H), 4,92 (s, 1H), 4,14-4,07 (m, 1H), 3,70-3,61 (m, 2H), 3,26-3,18 (m, 1H), 2,69-2,36 (m, 15H), 2,23-2,12 (m, 4H), 2,08-1,80 (m, 3H), 1,73-1,69 (m, 1H), 1,63-1,40 (m, 3H), 1,30 (d, J = 6,6 Hz, 4H), 1,06 (d, J = 5,4 Hz, 6H).

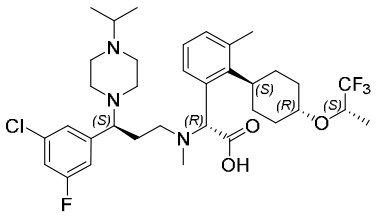
80-P1B, asignado como ácido (R)-2-(((S)-3-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1S,4R)-4-(((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)ciclohexil)fenil)acético. LC/MS ESI 670,2 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,59-7,53 (m, 1H), 7,26-7,02 (m, 5H), 4,92 (s, 1H), 4,13-4,07 (m, 1H), 3,70-3,59 (m, 2H), 3,23-3,18 (m, 1H), 2,70-2,41 (m, 15H), 2,34-2,04 (m, 4H), 1,92-1,87 (m, 3H), 1,73-1,70 (m, 1H), 1,58-1,42 (m, 3H), 1,30 (d, J = 6,4 Hz, 4H), 1,06 (d, J = 5,6 Hz, 6H).

80-P2, asignado como ácido (2S)-2-(((S)-3-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)ciclohexil)fenil)acético. LC/MS ESI 670,2 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,56-7,47 (m, 1H), 7,29-6,93 (m, 5H), 4,93 (s, 1H), 4,13-4,08 (m, 1H), 3,74-3,71 (m, 1H), 3,61-3,48 (m, 2H), 3,20-3,16(m, 1H), 3,05-2,80 (m, 10H), 2,52 (s, 3H), 2,42 (s, 1H), 2,22-

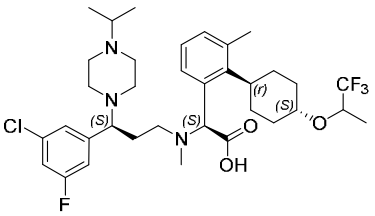
2,02 (m, 4H), 1,91-1,85 (m, 4H), 1,71-1,42 (m, 3H), 1,30 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 1,12 (d, J = 5,6 Hz, 6H).



80-P1A



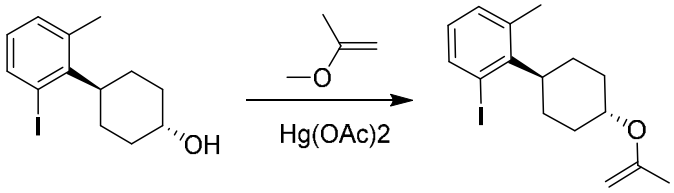
80-P1B



80-P2

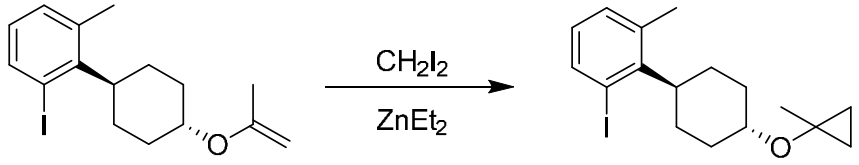
Ejemplo 19: Preparación del compuesto 132-P2

Etapa 1: 1-yodo-3-metil-2-((1r,4r)-4-(prop-1-en-2-iloxi)ciclohexil)benceno



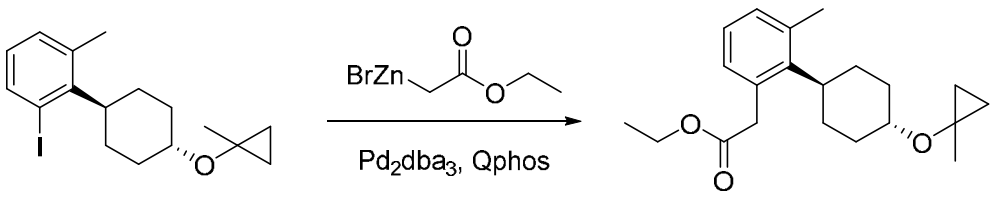
Una mezcla de (1r,4r)-4-(2-yodo-6-metilfenil)ciclohexan-1-ol (4,0 g, 12,6 mmol, 1,0 eq.) y $Hg(OAc)_2$ (1,2 g, 3,8 mmol, 0,3 eq.) en 2-metoxiprop-1-eno (30 ml) se dejó agitar a TA durante la noche bajo una atmósfera de N_2. Se añadió agua (200 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 150 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron secuencialmente con $NaHCO_3$ (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo 19:1: EtOAc) para dar 1-yodo-3-metil-2-((1r,4r)-4-(prop-1-en-2-iloxi)ciclohexil)benceno como un aceite incoloro (2,2 g, 50,3 %).

Etapa 2: 1-yodo-3-metil-2-((1r,4r)-4-(1-metilciclopropoxi)ciclohexil)benceno



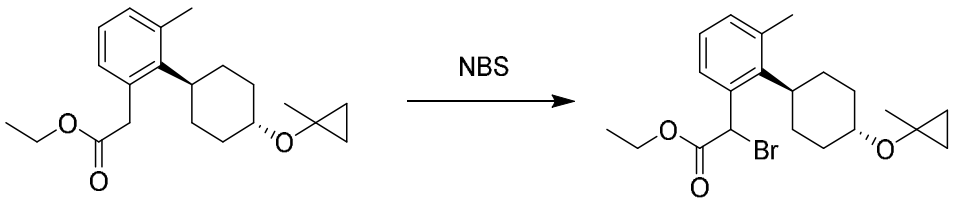
A una solución de 1-yodo-3-metil-2-((1r,4r)-4-(prop-1-en-2-iloxi)ciclohexil)benceno (2,2 g, 6,2 mmol, 1,0 eq.) en DCM (40 ml) a 0 °C se añadió Et_2Zn (24,7 ml, 24,7 mmol, 4,0 eq.). La mezcla se dejó agitar a 0 °C durante 0,5 horas en una atmósfera de N_2. Se añadió gota a gota CH_2I_2 (6,6 g, 24,7 mmol, 4,0 eq.) a la mezcla a 0 °C. La reacción se dejó calentar a RT y después se dejó que continuara en agitación durante 6 horas. Se añadió NH_4Cl acuoso saturado (150 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 150 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo 95:1: EtOAc) para dar 1-yodo-3-metil-2-((1r,4r)-4-(1-metilciclo-propoxi)ciclohexil)benceno como un aceite incoloro (1,1 g, 47,8 %).

Etapa 3: 2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-(1-metilciclopropoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo



A una suspensión de 1-yodo-3-metil-2-((1r,4r)-4-(1-metilciclopropoxi)-ciclohexil)benceno (1,1 g, 3,0 mmol, 1,0 eq.) en THF (12 ml) se añadió Pd_2dba_3 (82,0 mg, 0,09 mmol, 0,03 eq.) y QPhos (64 mg, 0,09 mmol, 0,03 eq.). Después se añadió bromuro de (2-etoxi-2-oxoetil)zinc(II) (1 M en THF, 7,4 ml, 7,4 mmol, 2,5 eq.) y la mezcla se dejó agitar a 65 °C en una atmósfera de N_2 durante 1 hora. El contenido se vertió entonces en 50 ml de solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo 9:1: EtOAc) para dar 2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-(1-metilciclopropoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo como un aceite incoloro (1,0 g, 94 %) (ESI 353,3 $[M+Na]^+$).

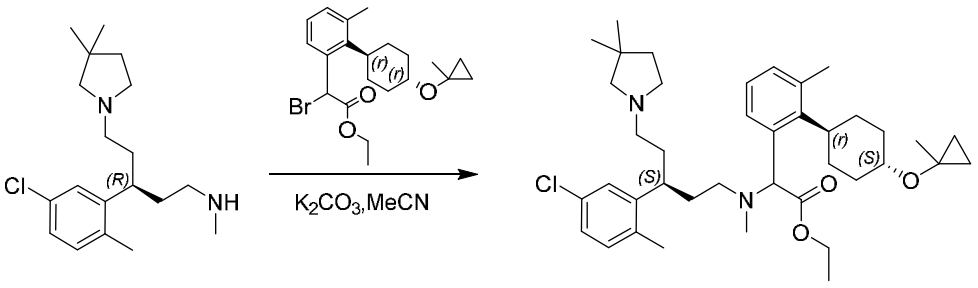
Etapa 4: 2-bromo-2-(4-fluoro-3-metil-2-((1r,4r)-4-(1-metilciclopropoxi) ciclohexil)fenil)acetato de etilo



A una solución de LiHMDS (1 M en THF, 6,0 ml, 6,0 mmol, 2,0 eq.) a -78 °C, se añadió gota a gota 2-(4-fluoro-3-metil-2-((1r,4r)-4-(1-metilciclopropoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo (1,0 g, 3,0 mmol, 1,0 eq.) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar a -78 °C durante 0,5 horas. Después se añadió gota a gota TMSCl (648,0 mg, 6,0 mmol, 2,0 eq.), y la reacción se dejó

continuar en agitación a -78 °C durante otros 15 min. Después se añadió gota a gota una solución de NBS (1,07 g, 6,0 mmol, 2,0 eq.) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar a -78 °C durante 1 hora más, se calentó a 0 °C, se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de NH_4Cl (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (3 x 150 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo 9:1: EtOAc) para dar 2-bromo-2-(4-fluoro-3-metil-2-((1r,4r)-4-(1-metilciclopropoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo como un aceite incoloro (1,1 g, 75 %) (ESI 431,0 $[M+Na]^+$;433,0 $[M+2+Na]^+$).

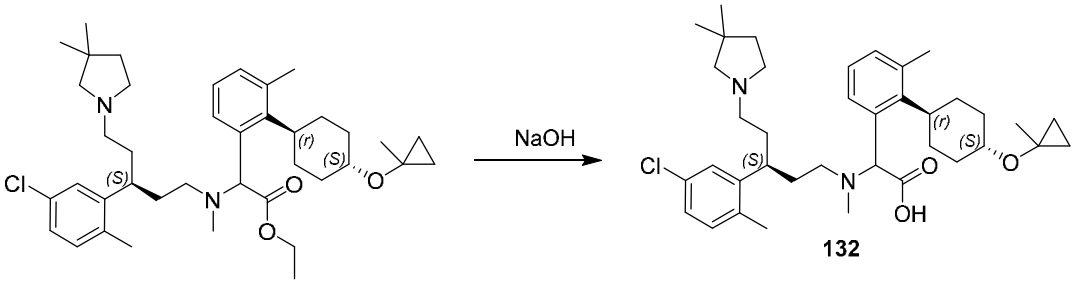
Etapa 5: 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(1-metilciclopropoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo



A una solución de (R)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-N-metilpentan-1-amina (200 mg, 0,62 mmol, crudo) en ACN (10 ml) se añadió K_2CO_3 (427 mg, 3,1 mmol, 5,0 eq.). La mezcla se dejó agitar a TA durante 15 min. Después, se añadió 2-bromo-2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-(1-metilciclopropoxi)-ciclohexil)fenil)acetato de etilo (253 mg, 0,62 mmol, 1,0 *eq.*). Se dejó que la reacción continuara en agitación

a 80 °C durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM 9:1: MeOH) para dar 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(1-metilciclopropoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo como un aceite amarillo (250 mg, 62 %) (ESI 651,4 $[M+H]^+$).

Etapa 6: ácido 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(1-metilciclopropoxi)ciclohexil)fenil)acético

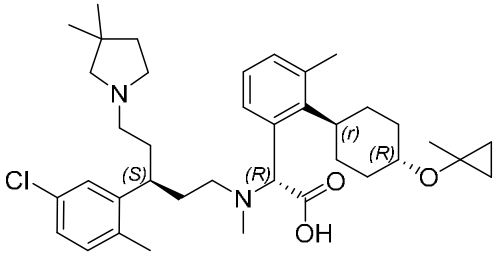


A una solución de acetato de 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(1-metilciclopropoxi)ciclohexil)fenil) de etilo (250 mg, 0,38 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (5 ml) y H_2O (1 ml) se añadió NaOH (76 mg, 1,9 mmol, 5,0 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a 80 °C durante 1 hora y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante HPLC A preparativa (30-70 % de CH_3CN) para dar una mezcla de producto estereoisomérico **132** como un sólido blanco (140 mg, 58 %). Los diastereómeros se

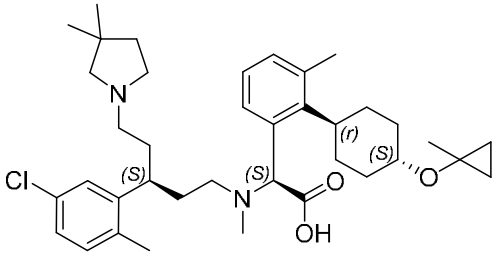
separaron además mediante SFC A quiral preparativa para dar **132-P1** (45 mg) y **132-P2** (61 mg).

132-P1, asignado como ácido (R)-2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4R)-4-(1-metilciclopropoxi)ciclohexil)fenil)acético. LC/MS ESI 623,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,59 – 7,36 (m, 1H), 7,13 – 6,95 (m, 5H), 4,55 (d, *J* = 62,2 Hz, 1H), 3,68-3,61 (m, 1H), 3,24 (s, 1H), 2,93 – 2,53 (m, 5H), 2,52 – 2,14 (m, 13H), 1,87-1,79 (m, 8H), 1,64 – 1,49 (m, 3H), 1,45 – 1,26 (m, 6H), 1,06 (s, 6H), 0,84 – 0,72 (m, 2H), 0,43 (q, *J* = 4,4 Hz, 2H).

132-P2, asignado como ácido (S)-2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(1-metilciclopropoxi)ciclohexil)fenil)acético. LC/MS ESI 623,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,67 – 7,40 (m, 1H), 7,30 – 7,00 (m, 5H), 4,67 (d, *J* = 65,5 Hz, 1H), 3,72 (d, *J* = 41,4 Hz, 1H), 3,13 (s, 1H), 3,03 – 2,80 (m, 3H), 2,70 – 2,32 (m, 12H), 2,18 – 1,64 (m, 14H), 1,52 – 1,27 (m, 6H), 1,09 (s, 6H), 0,79 (s, 2H), 0,52 – 0,38 (m, 2H).



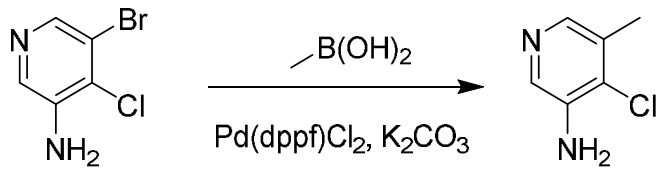
132-P1



132-P2

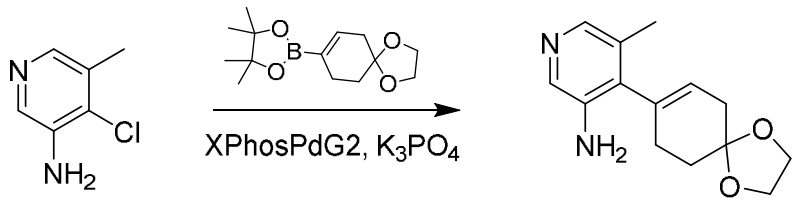
Ejemplo 20: Preparación del compuesto 146-P1

Etapa 1: 4-cloro-5-metilpiridin-3-amina



Se suspendieron 2-bromo-3-metilanilina (25 g, 120,5 mmol, 1,0 eq.), ácido metilborónico (18,0 g, 301,3 mmol, 2,5 eq.), K_2CO_3 (41,6 g, 301,3 mmol, 2,5 eq) y $Pd(dppf)Cl_2$ (5,29 g, 7,23 mmol, 0,06 eq.) en dioxano (300 ml) y agua (50 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche a 100 °C bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se vertió en 300 ml de agua y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo 1:1: EtOAc) para dar 4-cloro-5-metilpiridin-3-amina como un sólido amarillo (9,6 g, 55,9 %) (ESI 143,0 $[M+H]^+$).

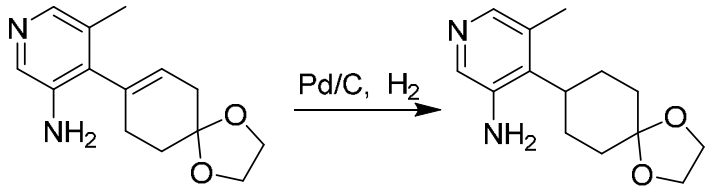
Etapa 2: 5-metil-4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)piridin-3-amina



Se suspendieron 4-cloro-5-metilpiridin-3-amina (9,6 g, 67,3 mmol, 1,0 eq.), 4,4,5,5-tetrametil-2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)-1,3,2-dioxaborolano (18,8 g,

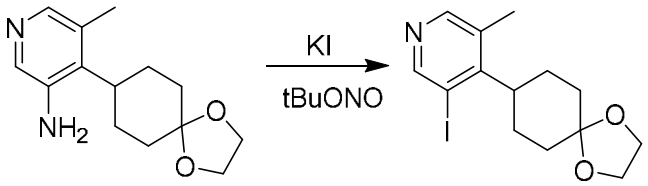
70,7 mmol, 1,05 eq.), K_3PO_3 (18,6 g, 134,6 mmol, 2 eq. y XPhosPdG2 (2,1 g, 2,69 mmol, 0,04 eq.) en dioxano (100 ml) y agua (20 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche a 100 °C bajo una atmósfera de N_2. La reacción se vertió en 200 ml de agua y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo 1:1: EtOAc) para dar 5-metil-4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)piridin-3-amina como un sólido marrón (13,1 g, 79,0 %) (ESI 247,1 $[M+H]^+$).

Etapa 3: 5-metil-4-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)piridin-3-amina



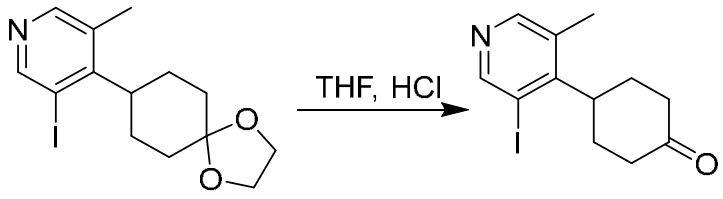
A una solución de 5-metil-4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)piridin-3-amina (13,1 g, 53,2 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (200 ml) se añadió Pd/C al 10 % (5,64 g, 2,66 mmol, 0,05 eq). La mezcla de reacción se dejó agitar a 65 °C bajo una atmósfera de H_2 (1 atm, 3 l) durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró al vacío para dar 5-metil-4-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)piridin-3-amina como un sólido amarillo (11,1 g, 84,0 %) (ESI 249,2 $[M+H]^+$). El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: 3-yodo-5-metil-4-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)piridina



A una solución de 5-metil-4-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)piridin-3-amina (11,1 g, 44,7 mmol, 1,0 eq.) en ACN (150 ml) se añadió KI (22,3 g, 134,1 mmol, 3 eq.) y nitrito de terc-butilo (23,0 g, 223,5 mmol, 5 eq.) a 0 °C. La mezcla se calentó a 40 °C durante 2 días. La mezcla se vertió en 300 ml de Na_2SO_3 acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo 1:1: EtOAc) para dar 3-yodo-5-metil-4-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)piridina como un sólido amarillo (7,1 g, 44,2 %) (ESI 360,0 [M+H]+).

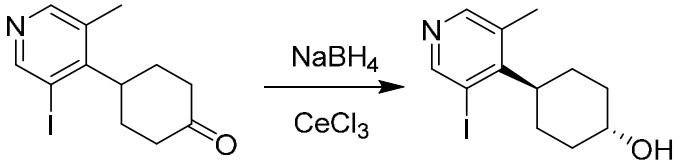
Etapa 5: 4-(3-yodo-5-metilpiridin-4-il)ciclohexan-1-ona



A una solución de 3-yodo-5-metil-4-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)piridina (7,1 g, 19,8 mmol, 1,0 eq.) en THF (80 ml) se añadió HCl acuoso 3M (19,8 ml, 59,4 mol, 3,0 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 1 hora, se enfrió a

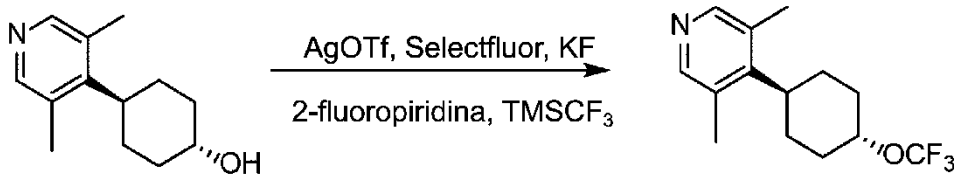
0 °C, se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado (pH ajustado a ~8) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 4-(3-yodo-5-metilpiridin-4-il)ciclohexan-1-ona como un aceite amarillo (6,2 g, 13,9 mmol, crudo) (ESI 316,0 $[M+H]^+$). El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 6: (1r,4r)-4-(3-yodo-5-metilpiridin-4-il)ciclohexan-1-ol



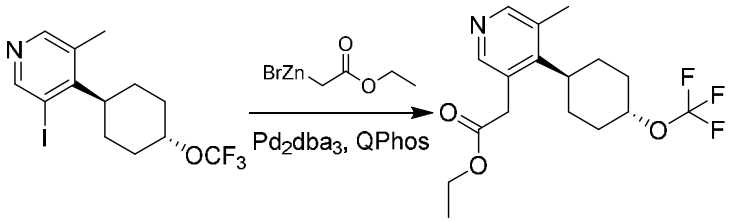
A una solución de 4-(3-yodo-5-metilpiridin-4-il)ciclohexan-1-ona (6,2 g, 13,9 mmol, crudo, 1,0 eq.) en MeOH (60 ml) a 0 °C se añadió $CeCl_3$ (4,1 g, 16,7 mmol, 1,2 eq.). Después se añadió $NaBH_4$ (635 mg, 16,7 mmol, 1,2 eq.) en porciones. La mezcla se dejó agitar a 0 °C durante 0,5 horas. Se añadió lentamente agua (100 ml) a 0 °C y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante HPLC A (30-60 % ACN) para dar (1r,4r)-4-(3-yodo-5-metilpiridin-4-il)ciclohexan-1-ol como un sólido blanco (2,5 g, 56,7 %) (ESI 318,0 $[M-OH]^+$).

Etapa 7: 3-yodo-5-metil-4-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)piridina



A una solución de (1r,4r)-4-(3-yodo-5-metilpiridin-4-il)ciclohexan-1-ol (2,3 g, 7,26 mmol, 1,0 eq.), Selectfluor (3,86 g, 10,9 mmol, 1,5 eq.), KF (1,68 g, 29,0 mmol, 4,0 eq.) y AgOTf (5,6 g, 21,8 mmol, 3,0 eq.) en EtOAc (80 ml) se dejó agitar a TA durante 5 min bajo una atmósfera de N_2. Después se añadieron 2-fluoropiridina (2,1 g, 21,8 mmol, 3 eq.) y $TMSCF_3$ (3,1 g, 21,8 mmol, 3 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 48 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo 2:1: EtOAc) para dar 3-yodo-5-metil-4-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)piridina como un aceite amarillo (280 mg, 10 %) (ESI 386,0 $[M+H]^+$).

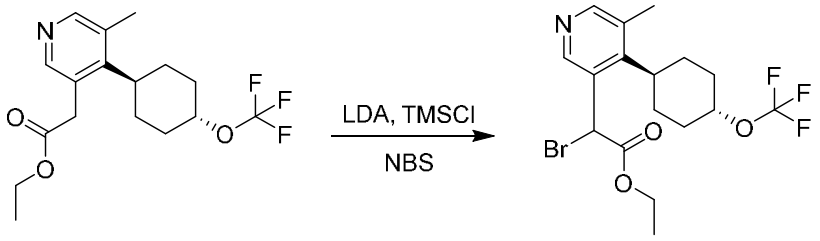
Etapa 8: 2-(5-metil-4-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)piridin-3-il)acetato de etilo



A una suspensión de 3-yodo-5-metil-4-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)piridina (280 mg, 0,73 mmol, 1,0 eq.), QPhos (16 mg, 0,022 mmol, 0,03 eq.) y Pd_2dba_3 (10 mg, 0,011 mmol, 0,015 eq.) en THF (5 ml) se

añadió bromuro de (2-etoxi-2-oxoetil)zinc(II) (1 M en THF, 2,9 ml, 2,9 mmol, 4,0 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a 65 °C bajo una atmósfera de N_2 durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 50 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo 2:1: EtOAc) para dar 2-(5-metil-4-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)piridin-3-il)acetato de etilo como un aceite amarillo (180 mg, 71,4 %). (ESI 346,2 $[M+H]^+$).

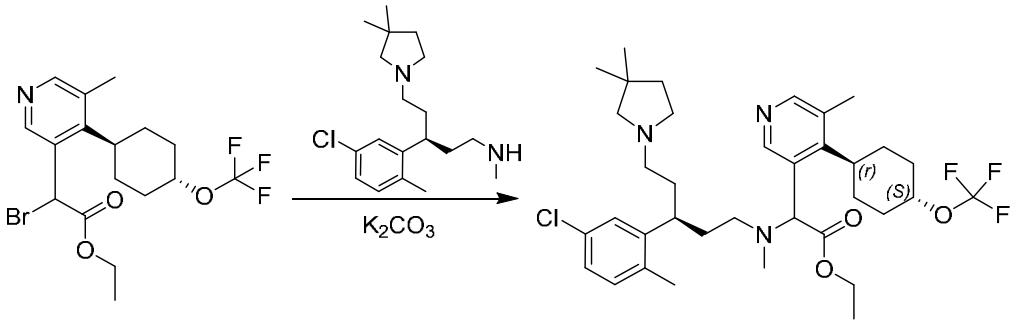
Etapa 9: 2-bromo-2-(5-metil-4-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)piridin-3-il)acetato de etilo



A una solución de 2-(5-metil-4-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)piridin-3-il)acetato de etilo (180 mg, 0,52 mmol, 1,0 eq.) en THF (5 ml) a -78 °C se añadió LDA (2 M en THF y hexano, 0,65 ml, 1,3 mmol, 2,5 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a -78 °C durante 0,5 h. Se añadió TMSCl (141 mg, 1,3 mmol, 2,5 eq) gota a gota a -78 °C y se dejó que la reacción continuara en agitación a -78 °C durante 15 min. Se añadió una solución de NBS (184 mg, 1,04 mmol, 2,0 eq) en THF (2 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar a -78 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 50 ml). Las

soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo 2:1: EtOAc) para dar 2-bromo-2-(5-metil-4-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)piridin-3-il)acetato de etilo como un sólido amarillo (160 mg, 72,6 %). (ESI 424,1 $(M+H)^+$).

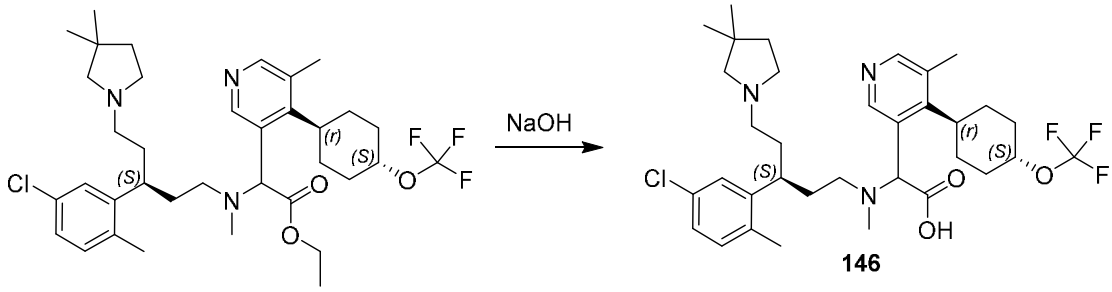
Etapa 10: 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(5-metil-4-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)piridin-3-il)acetato de etilo



A una solución de (R)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-N-metilpentan-1-amina (123 mg, 0,38 mmol, 1,0 eq.) en ACN (5 ml) se añadió K_2CO_3 (262 mg, 1,9 mmol, 5,0 *eq.*) y 2-bromo-2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo (160 mg, 0,38 mmol, 1,0 *eq.*). La mezcla de reacción se dejó agitar a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM 9:1: MeOH) para dar 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(5-metil-4-((1r,4S)-4-

(trifluorometoxi)ciclohexil)piridin-3-il)acetato de etilo como un aceite amarillo (150 mg, 59,2 %) (ESI 666,4 $[M+H]^+$).

Etapa 11: ácido 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(5-metil-4-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)piridin-3-il)acético



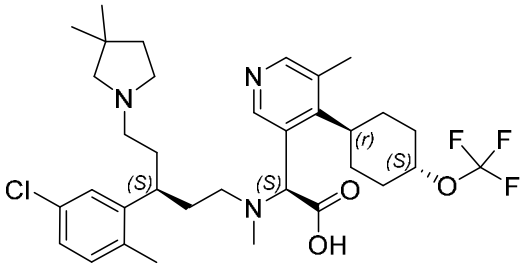
146

A una mezcla de 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(5-metil-4-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)-ciclohexil)piridin-3-il)acetato de etilo (150 mg, 0,23 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (4 ml) y H_2O (1 ml) se añadió NaOH (46 mg, 1,15 mmol, 5,0 eq.). La mezcla se dejó agitar a 80 °C durante 16 horas y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante HPLC A preparativa (30-70 % CH_3CN) para dar una mezcla estereoisómera de compuestos **146** como un sólido blanco (100 mg, 69,7 %). Los estereoisómeros se separaron además mediante SFC D quiral preparativa para dar **146-P1** (32 mg) y **416-P2** (30 mg).

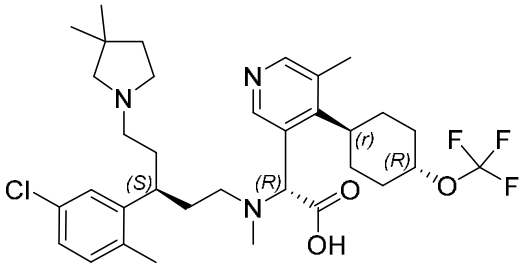
146-P1, asignado como ácido (S)-2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(5-metil-4-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)-ciclohexil)piridin-3-il)acético. LC/MS ESI 638,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,31 – 8,48 (m, 1H), 8,33 – 7,75 (m, 1H), 7,49 – 6,89 (m, 3H), 4,56 – 4,15 (m, 2H), 3,61

(s, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,27 – 3,17 (m, 1H), 3,12 – 2,93 (m, 3H), 2,84 – 2,66 (m, 2H), 2,56 – 2,32 (m, 4H), 2,32 – 2,20 (m, 5H), 2,21 – 1,99 (m, 7H), 1,99 – 1,89 (m, 1H), 1,89 – 1,53 (m, 8H), 1,15 (s, 6H).

146-P2, asignado como ácido (R)-2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(5-metil-4-((1r,4R)-4-(trifluorometoxi)-ciclohexil)piridin-3-il)acético. LC/MS ESI 638,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,99 – 8,47 (m, 1H), 8,24 – 7,91 (m, 1H), 7,23 – 6,86 (m, 3H), 4,27 (d, *J* = 55,6 Hz, 2H), 3,48 (s, 1H), 3,27 (s, 2H), 3,07 – 2,86 (m, 4H), 2,70 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 2,49 – 2,27 (m, 7H), 2,26 – 2,09 (m, 6H), 2,08 – 1,85 (m, 5H), 1,81 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,77 – 1,49 (m, 5H), 1,13 (s, 6H).



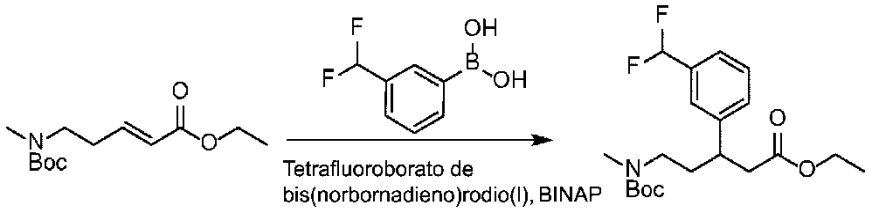
146-P1



146-P2

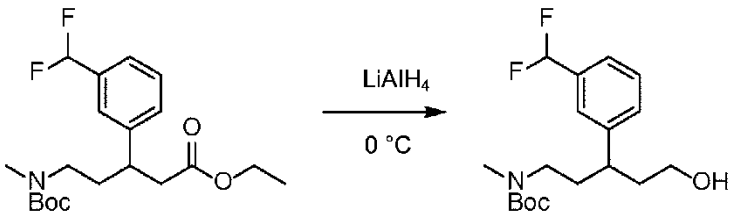
Ejemplo 21: Preparación del compuesto 152-P2

Etapa 1: 5-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-3-(3-(difluorometil)fenil)-pentanoato de etilo



A una solución de ácido (3-(difluorometil)fenil)borónico (5,2 g, 30,0 mmol, 2,5 eq.), tetrafluoroborato de bis(norbornadieno)rodio(I) (360 mg, 1,0 mmol, 0,08 eq.), (E)-5-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)pent-2-enoato de etilo (3,0 g, 12,0 mmol, 1 eq.) y BINAP (750 mg, 1,2 mmol, 0,1 eq.) en dioxano (50 ml) se añadió una solución de KOH (1,0 g, 18,0 mmol, 1,5 eq.) en H_2O (7 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en 200 ml de agua y se extrajo con EtOAc (3 x 400 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna en gel de sílice (éter de petróleo 7:1: EtOAc) para dar 5-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-3-(3-(difluorometil)fenil)pentanoato de etilo (3,0 g, 67 %) (ESI 286,2 $[M\text{-}Boc+H]^+$).

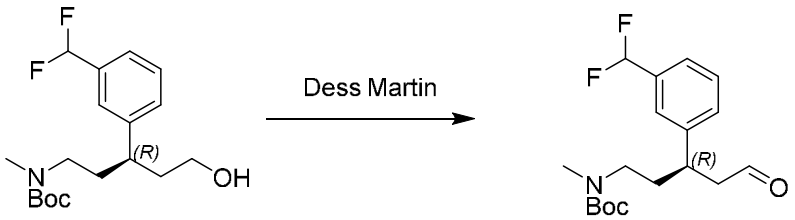
Etapa 2: (3-(3-(difluorometil)fenil)-5-hidroxipentil)(metil)carbamato de terc-butilo



A una solución de 5-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-3-(3-(difluorometil)fenil)pentanoato de etilo (3,0 g, 8,0 mmol, 1,0 eq.) en THF (30 ml) a 0 °C

se añadió hidruro de litio y aluminio (2,5 M en THF, 4,0 ml, 10,0 mmol, 1,3 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a 0 °C durante 1 hora y se inactivó mediante la adición de agua (0,4 ml). Se dejó que la mezcla continuara en agitación a 0 °C durante otros 10 min. Después se añadieron secuencialmente NaOH 15 % acuoso (0,4 ml) y agua (1,2 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Se dejó que la mezcla continuara en agitación durante otros 15 min. Después, la mezcla de reacción se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró *al vacío.* El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo 7:2: EtOAc) para dar (3-(3-(difluorometil)fenil)-5-hidroxipentil)(metil)carbamato de terc-butilo (1,0 g, 37 %)(ESI 344,2 [M+H]+). Los enantiómeros se separaron mediante SFC J quiral preparativa para dar el pico 1, (S)-(3-(3-(difluorometil)fenil)-5-hidroxipentil)(metil)carbamato de terc-butilo (200 mg), y el pico 2, (R)-(3-(3-(difluorometil)fenil)-5-hidroxipentil)(metil)carbamato de terc-butilo (325 mg), como sólidos blancos (ESI 362,2 [M+H]+).

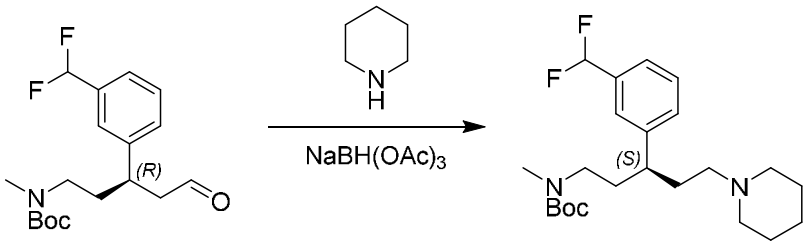
Etapa 3: (R)-(3-(3-(difluorometil)fenil)-5-oxopentil)(metil)carbamato de terc-butilo



A una solución de (R)-(3-(3-(difluorometil)fenil)-5-hidroxipentil)(metil)carbamato de terc-butilo (230 mg, 0,67 mmol, 1,0 eq.) en DCM (6 ml) se añadió periodinano de Dess-Martin (370 mg, 0,87 mmol, 1,3 eq.) a 0 °C. La

reacción se dejó calentar después a RT y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con Na_2SO_3 acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener (R)-(3-(3-(difluorometil)fenil)-5-oxopentil)(metil)carbamato de terc-butilo (230 mg, 100 %) (ESI 364,0 ($[M+Na]^+$). El producto crudo se usó sin purificación en la siguiente etapa.

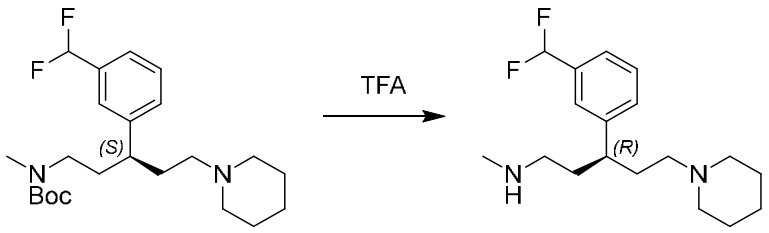
Etapa 4: (S)-(3-(3-(difluorometil)fenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)-carbamato de terc-butilo



A una solución de (R)-(3-(3-(difluorometil)fenil)-5-oxopentil)(metil)carbamato de terc-butilo (230 mg, 0,67 mmol, 1,0 eq.) en dicloroetano (6 ml) se añadió piperidina (85 mg, 1,0 mmol, 1,5 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 1 hora. Después se añadió $NaBH(OAc)_3$ (285 mg, 1,34 mmol, 2,0 eq.) a la reacción. Se dejó que la mezcla de reacción continuara en agitación a TA durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se vertió entonces en agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM 9:metanol) para dar (S)-(3-(3-(difluorometil)fenil)-5-(piperidin-1-

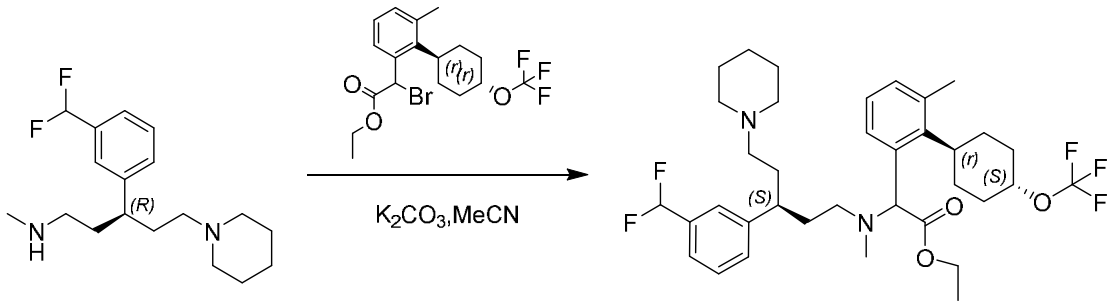
il)pentil)(metil)carbamato de terc-butilo como un aceite amarillo (160 mg, 60 %) (ESI 411,2 $[M+H]^+$).

Etapa 5: (R)-3-(3-(difluorometil)fenil)-N-metil-5-(piperidin-1-il)pentan-1-amina



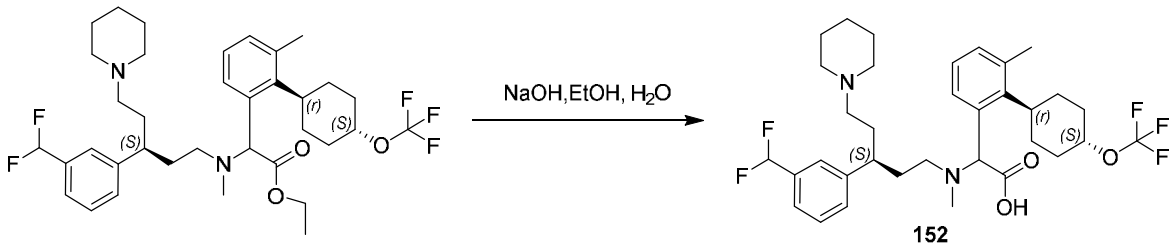
A una solución de (S)-(3-(3-(difluorometil)fenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)carbamato de terc-butilo (160 mg, 0,4 mmol, 1,0 eq.) en DCM (2 ml) se añadió TFA (0,2 ml, 2,8 mmol, 7,0 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 2 horas y se concentró al vacío para obtener (R)-3-(3-(difluorometil)fenil)-N-metil-5-(piperidin-1-il)pentan-1-amina como un aceite incoloro (160 mg 0,4 mmol, crudo). (ESI 311,3 $[M+H]^+$). El producto crudo se usó sin purificación en la siguiente etapa.

Etapa 6: 2-(((S)-3-(3-(difluorometil)fenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo



A una solución de (R)-3-(3-(difluorometil)fenil)-N-metil-5-(piperidin-1-il)pentan-1-amina (160 mg 0,4 mmol) en ACN (10 ml) se añadió K_2CO_3 (276 mg, 2,0 mmol, 5,0 *eq.*). La mezcla se dejó agitando a TA durante 15 min. Después, se añadió 2-bromo-2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo (169 mg, 0,4 mmol, 1,0 *eq.*). Se dejó que la mezcla de reacción continuara en agitación a 80 °C durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM 9:1: MeOH) para dar 2-(((S)-3-(3-(difluorometil)fenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo (190 mg, 59 %) (ESI 653,4 $[M+H]^+$).

Etapa 7: ácido 2-(((S)-3-(3-(difluorometil)fenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acético



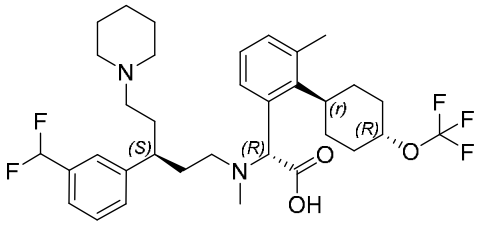
152

A una solución de 2-(((S)-3-(3-(difluorometil)fenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)-fenil)acetato de etilo (190 mg, 0,29 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (5 ml) y H_2O (1 ml) se añadió NaOH (58 mg, 1,5 mmol, 5,0 eq.) y la mezcla se dejó agitar a 80 °C durante 1 hora. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC A preparativa (30-70 % CH_3CN)

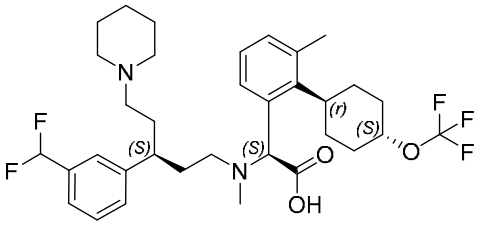
para dar **152** como una mezcla de estereoisómeros (160 mg, 88 %). Los estereoisómeros se separaron aún más mediante SFC A quiral preparativo para dar **152-P1** (65,1 mg) **152-P2** (69,7 mg).

152-P1, asignado como ácido (R)-2-(((S)-3-(3-(difluorometil)fenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4R)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acético. LC/MS ESI 625,3 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,63 – 6,91 (m, 7H), 6,84 – 6,54 (m, 1H), 4,78 – 4,15 (m, 2H), 3,26 – 3,00 (m, 1H), 2,99 – 2,44 (m, 10H), 2,44 (s, 3H), 2,32 (s, 1H), 2,27 – 1,64 (m, 11H), 1,70 – 1,05 (m, 8H).

152-P2, asignado como ácido (S)-2-(((S)-3-(3-(difluorometil)fenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acético. LC/MS ESI 625,3 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,75 – 6,92 (m, 7H), 6,86 – 6,57 (m, 1H), 4,75 – 4,23 (m, 2H), 2,98 – 2,53 (m, 8H), 2,52 – 2,39 (m, 6H), 2,39 – 2,24 (m, 2H), 2,22 – 1,71 (m, 10H), 1,70 – 1,55 (m, 6H), 1,54 – 1,40 (m, 2H).



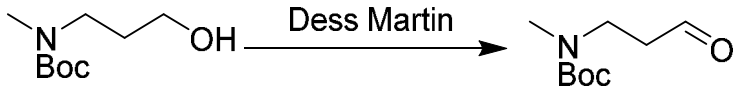
152-P1



152-P2

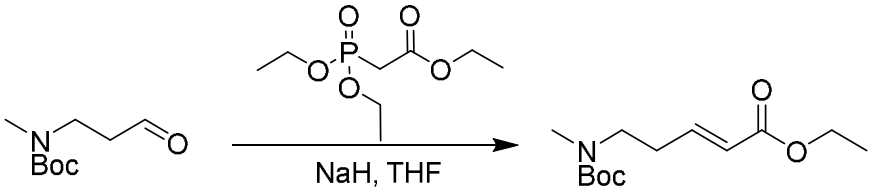
Ejemplo 22: Preparación del compuesto 171-P2

Etapa 1: metil(3-oxopropil)carbamato de terc-butilo



A una solución de (3-hidroxipropil)(metil)carbamato de terc-butilo (50 g, 264,6 mmol, 1,0 eq.) en DCM (1 l) se añadió periodinano de Dess-Martin (118 g, 278 mmol, 1,05 eq.) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó después a TA y se agitó durante 30 minutos. La reacción se inactivó mediante la adición de Na_2SO_3 acuoso saturado (800 ml) y se extrajo con DCM (2 x 500 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de Na_2CO_3 (2 x 800 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar metil(3-oxopropil)carbamato de terc-butilo como un aceite amarillo (44 g, 213,9 mmol) (ESI 210 $[M+Na]^+$). El producto crudo se usó sin purificación en la siguiente etapa.

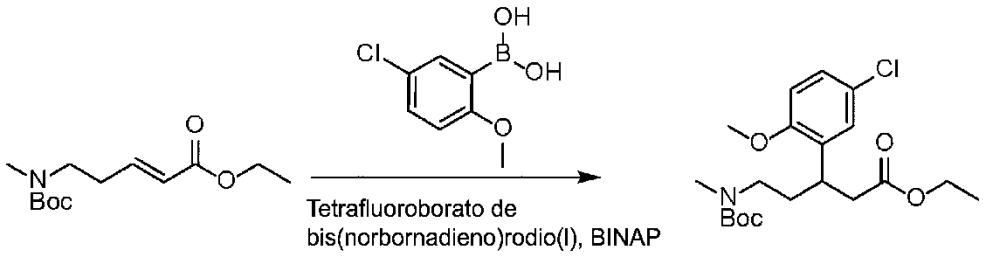
Etapa 2: (E)-5-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)pent-2-enoato de etilo



A una solución de NaH (60 % en aceite, 11,1 g, 278 mmol, 1,3 eq.) en THF (500 ml) se añadió 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (57,5 g, 256,7 mmol, 1,2 eq.) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar a 0 °C durante 30 minutos. Después se añadió una solución de (3-oxopropil)carbamato de terc-butilo (44 g, 213,9 mmol, 1,0 eq.) en THF (200 ml) durante 5 min. La mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante 30 min. La

reacción se inactivó entonces mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl (400 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 400 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (400 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo 12:1: EtOAc) para dar (E)-5-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)pent-2-enoato de etilo como un aceite amarillo (27,5 g, 41,6 %) (ESI 158,2 $(M\text{-}Boc+H)^+$).

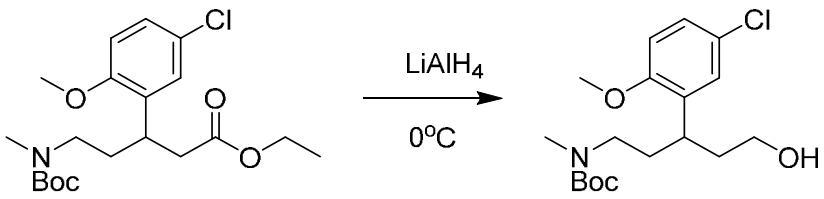
Etapa 3: 5-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-3-(5-cloro-2-metoxifenil)pentanoato de etilo



A una solución de ácido (5-cloro-2-metoxifenil)borónico (5,6 g, 30,0 mmol, 2,5 eq.), tetrafluoroborato de bis(norbornadieno)rodio(I) (360 mg, 1,0 mmol, 0,08 eq.), (E)-5-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)pent-2-enoato de etilo (3,0 g, 12,0 mmol, 1,0 eq.) y BINAP (750 mg, 1,2 mmol, 0,1 eq.) en dioxano (50 ml) se añadió una solución de KOH (1,0 g, 18,0 mmol, 1,5 eq.) en H_2O (7 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 6 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió entonces en 200 ml de agua y se extrajo con EtOAc (3 x 400 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante una columna de

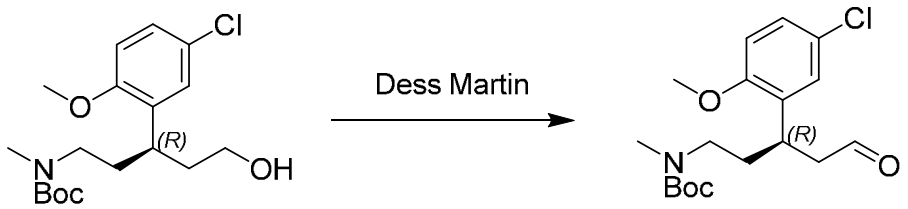
gel de sílice (éter de petróleo 7:1: EtOAc) para dar 5-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-3-(5-cloro-2-metoxifenil)pentanoato de etilo (3,2 g, 68 %) (ESI 300,2 $[M\text{-}Boc+H]^+$).

Etapa 4: (3-(5-cloro-2-metoxifenil)-5-hidroxipentil)(metil)carbamato de terc-butilo



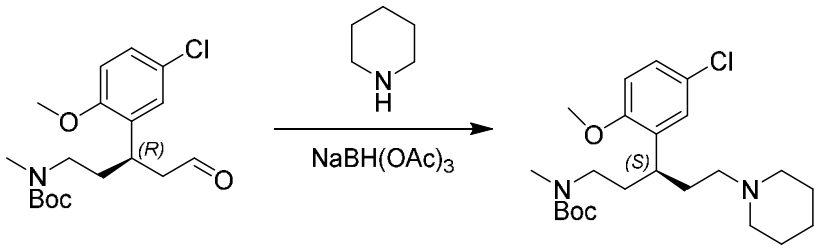
A una solución de 5-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-3-(5-cloro-2-metoxifenil)pentanoato de etilo (3,2 g, 8,0 mmol, 1,0 eq.) en THF (30 ml) a 0 °C se añadió hidruro de litio y aluminio (2,5 M en THF, 4,0 ml, 10,0 mmol, 1,3 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a 0 °C durante 1 hora y se inactivó mediante la adición de agua (0,4 ml). Se dejó que la reacción continuara en agitación a 0 °C durante otros 10 min. Se añadieron secuencialmente NaOH acuoso al 15 % (0,4 ml) y agua (1,2 ml) y la mezcla se dejó calentar a TA. Después de otros 15 min, la mezcla se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo 7:2: EtOAc) para dar (3-(5-cloro-2-metoxifenil)-5-hidroxipentil)(metil)carbamato de terc-butilo (1,2 g, 42 %). Los estereoisómeros se separaron mediante SFC J quiral preparativa para dar el pico 1, (S)-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-5-hidroxipentil)(metil)carbamato de terc-butilo (400 mg), y el pico 2, (R)-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-5-hidroxipentil)(metil)carbamato de terc-butilo (410 mg), como sólidos blancos (ESI 358,2 $[M+H]^{+)}$.

Etapa 5: (R)-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-5-oxopentil)(metil)carbamato de terc-butilo



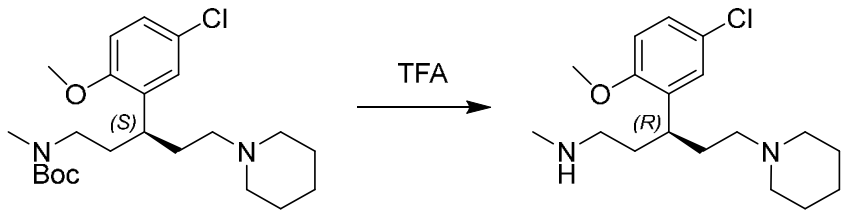
A una solución de (R)-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-5-hidroxipentil)(metil)carbamato de terc-butilo (240 mg, 0,67 mmol, 1,0 eq.) en DCM (6 ml) se añadió periodinano de Dess-Martin (370 mg, 0,87 mmol, 1,3 eq.) a 0 °C. Después, la reacción se dejó calentar después a TA y se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con Na_2SO_3 acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener (R)-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-5-oxopentil)(metil)carbamato de terc-butilo (240 mg, 100 %) (ESI 378,0 ($[M+Na]^+$). El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 6: (S)-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)-carbamato de terc-butilo



A una solución de (R)-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-5-oxopentil)(metil)carbamato de terc-butilo (240 mg, 0,67 mmol, 1,0 eq.) en dicloroetano (6 ml) se añadió piperidina (85 mg, 1,0 mmol, 1,5 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 1 hora. Después se añadió $NaBH(OAc)_3$ (285 mg, 1,34 mmol, 2,0 eq.) a la reacción. La reacción se dejó que continuara en agitación a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió entonces en agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM 9:1: metanol) para dar (S)-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)carbamato de terc-butilo como un aceite amarillo (170 mg, 60 %) (ESI 425,2 $[M+H]^+$).

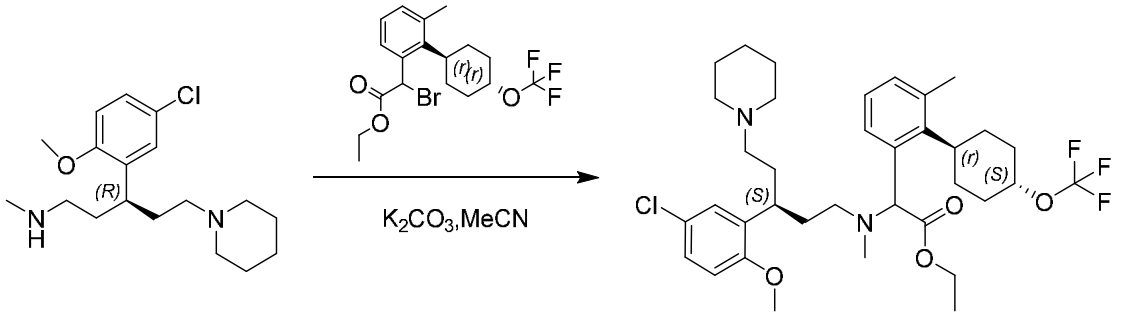
Etapa 7: (R)-3-(5-cloro-2-metoxifenil)-N-metil-5-(piperidin-1-il)pentan-1-amina



A una solución de (S)-(3-(5-cloro-2-metoxifenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)carbamato de terc-butilo (170 mg, 0,4 mmol, 1,0 eq.) en DCM (2 ml) se añadió TFA (0,2 ml, 2,8 mmol, 7,0 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 2 horas y se concentró al vacío para dar (R)-3-(5-cloro-2-metoxifenil)-N-metil-5-

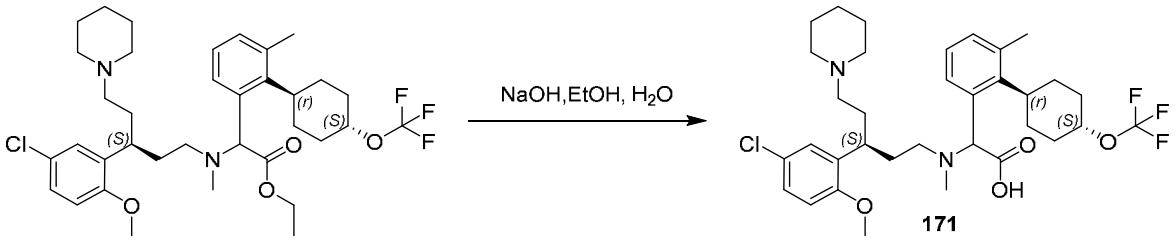
(piperidin-1-il)pentan-1-amina como un aceite incoloro (130 mg 0,4 mmol, crudo). (ESI 325,2 $[M+H]^+$). El producto crudo se usó sin purificación en la siguiente etapa.

Etapa 8: 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metoxifenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo



A una solución de (R)-3-(5-cloro-2-metoxifenil)-N-metil-5-(piperidin-1-il)pentan-1-amina (130 mg 0,4 mmol, crudo) en ACN (10 ml) se añadió K_2CO_3 (276 mg, 2,0 mmol, 5,0 eq.). La mezcla se dejó agitar a TA durante 15 min. Después se añadió 2-bromo-2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo (169 mg, 0,4 mmol, 1,0 eq.). Se dejó que la reacción continuara en agitación a 80 °C durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM 9:1: MeOH) para dar 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metoxifenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)-(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo (190 mg, 71 %) (ESI 667,3 $[M+H]^+$).

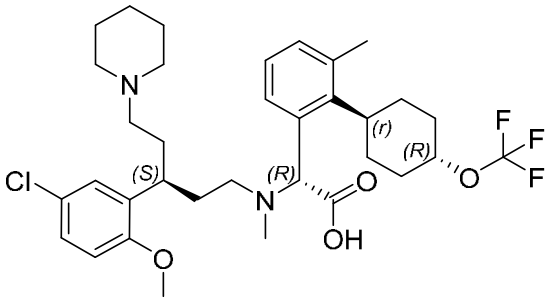
Etapa 9: ácido 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metoxifenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acético



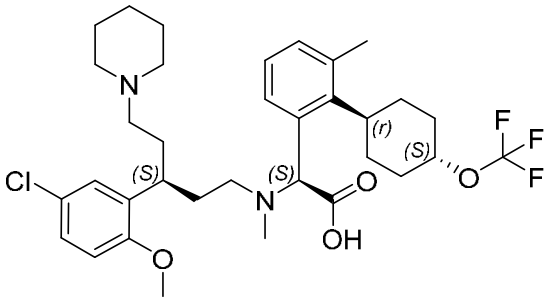
A una mezcla de 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metoxifenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)-fenil)acetato de etilo (190 mg, 0,29 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (5 ml) y H_2O (1 ml) se añadió NaOH (58 mg, 1,5 mmol, 5,0 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a 80 °C durante 1 hora y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante HPLC A preparativa (30-70 % de CH_3CN) para dar la mezcla de estereoisómeros **171** como un sólido blanco (160 mg, 88 %). Los estereoisómeros se separaron mediante SFC A quiral preparativa para dar **171-P1** (52,8 mg) y **171-P2** (47,2 mg) como sólidos blancos.

171-P1, asignado como ácido (R)-2-(((S)-3-(5-cloro-2-metoxifenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4R)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acético. LC/MS ESI 639,3 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,62 – 7,31 (m, 1H), 7,25 – 6,93 (m, 4H), 6,84 (d, 1H), 4,71 – 4,27 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,25 – 3,03 (m, 1H), 3,00 – 2,84 (m, 1H), 2,81 – 2,29 (m, 13H), 2,25 – 1,84 (m, 9H), 1,82 – 1,36 (m, 10H).

171-P2, asignado como ácido (S)-2-(((S)-3-(5-cloro-2-metoxifenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acético. LC/MS ESI 639,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,72 – 7,36 (m, 1H), 7,33 – 6,99 (m, 4H), 6,99 – 6,81 (m, 1H), 4,75 – 4,25 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,19 – 2,95 (m, 1H), 2,88 – 2,25 (m, 14H), 2,24 – 1,82 (m, 9H), 1,82 – 1,00 (m, 10H).



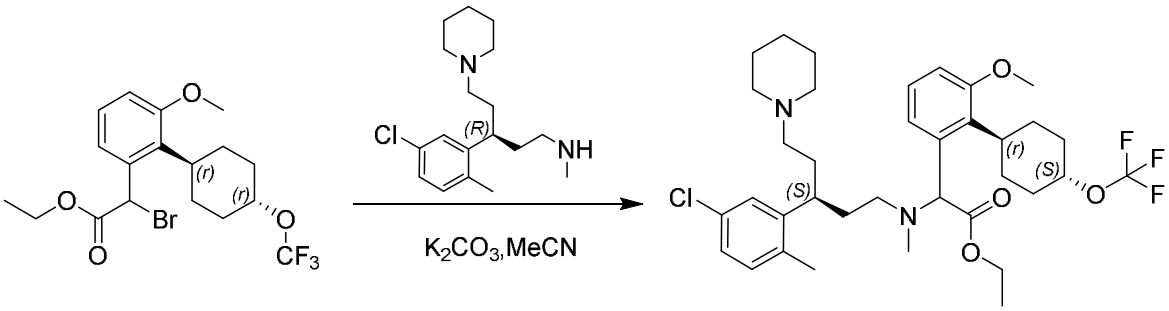
171-P1



171-P2

Ejemplo 23: Preparación del compuesto 198-P2

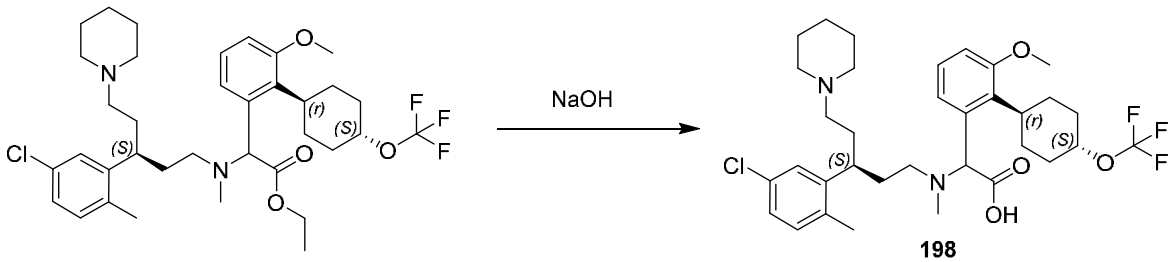
Etapa 1: 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metoxi-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo



A una solución de (R)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-N-metil-5-(piperidin-1-il)pentan-1-amina (200 mg 0,46 mmol, crudo) en ACN (10 ml) se añadió K_2CO_3 (317 mg, 2,3 mmol, 5,0 *eq*.). La mezcla se dejó agitar a TA durante 15 min. Después, se añadió 2-bromo-2-(3-metoxi-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo (140 mg, 0,46 mmol, 1,0 *eq.*). La mezcla de reacción se dejó que continuara en agitación a 80 °C durante 2 horas. La reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM 9:1: MeOH) para dar 2-(((S)-3-

(5-cloro-2-metilfenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metoxi-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo como un aceite amarillo (190 mg, 63 %) (ESI 667,3 $[M+H]^+$).

Etapa 2: ácido 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metoxi-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acético



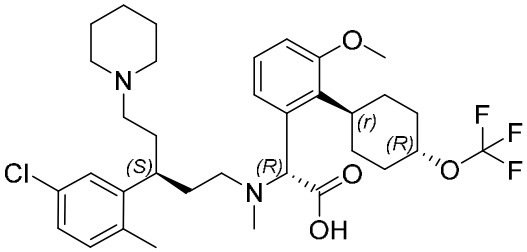
198

A una solución de 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metoxi-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)-ciclohexil)fenil)acetato de etilo (190 mg, 0,28 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (5 ml) y H_2O (1 ml) se añadió NaOH (56 mg, 1,4 mmol, 5,0 eq). La mezcla de reacción se dejó agitar a 80 °C durante 1 hora y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante HPLC A preparativa (30-70 % de CH_3CN) para dar la mezcla de estereoisómeros **198** como un sólido blanco (130 mg, 71 %). Los estereoisómeros se separaron además mediante SFC quiral preparativa para dar **198-P1** (24 mg) y **198-P2** (20 mg).

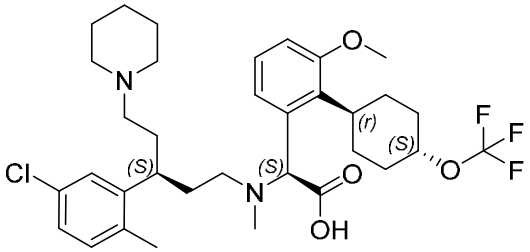
198-P1, asignado como ácido (R)-2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metoxi-2-((1r,4R)-4-(trifluorometoxi)-ciclohexil)fenil)acético. LC/MS ESI 639,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,21 – 7,02 (m, 5H), 6,98 – 6,85 (m, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,00 (s, 1H),

2,84 (d, *J* = 34,6 Hz, 2H), 2,65 – 2,15 (m, 15H), 2,06 (s, 3H), 1,91 (d, *J* = 9,9 Hz, 2H), 1,78-1,63 (m, 8H), 1,38 (d, *J* = 78,0 Hz, 3H).

198-P2, asignado como ácido (S)-2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metoxi-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)-ciclohexil)fenil)acético. LC/MS ESI 639,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,28 – 7,01 (m, 5H), 6,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,25 (t, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,19 – 2,92 (m, 2H), 2,58 (d, *J* = 48,3 Hz, 10H), 2,39 – 2,15 (m, 6H), 2,10 – 1,79 (m, 6H), 1,77 – 1,59 (m, 6H), 1,55 – 1,25 (m, 4H).



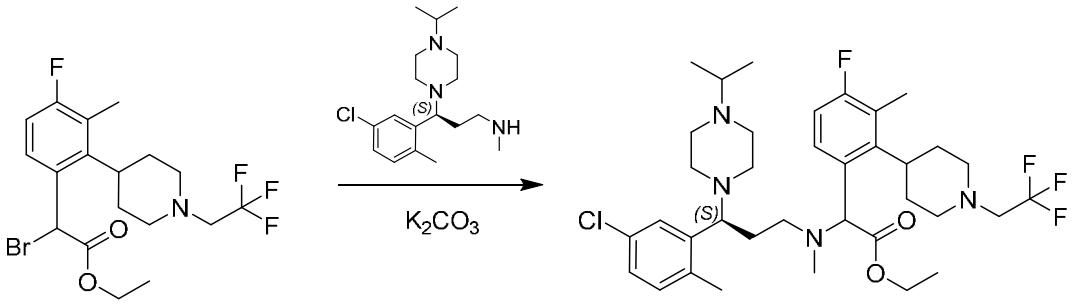
198-P1



198-P2

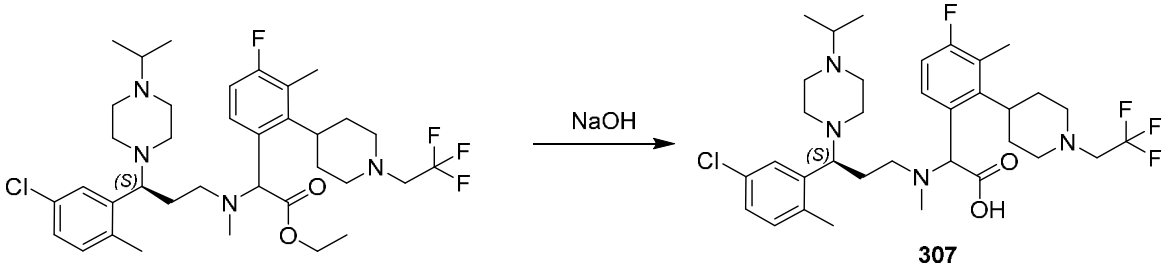
Ejemplo 24: Preparación del compuesto 307-2P2

Etapa 1: 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(4-fluoro-3-metil-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)fenil)acetato de etilo



A una solución de 2-bromo-2-(4-fluoro-3-metil-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)fenil)acetato de etilo (240 mg 0,54 mmol, 1,0 *eq.*) y (S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-N-metilpropan-1-amina (190 mg 0,6 mmol, 1,1 *eq.*) en ACN (5 ml) se añadió K_2CO_3 (224 mg, 1,62 mmol, 3,0 *eq.*). La mezcla se dejó agitar a TA durante 15 min y después a 80 °C durante otras 2 horas. La reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM 8:2: MeOH) para dar 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(4-fluoro-3-metil-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)fenil)acetato de etilo como un sólido amarillo (300 mg, 83 %) (ESI 683,3 $[M+H]^+$).

Etapa 2: ácido 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(4-fluoro-3-metil-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)fenil)acético

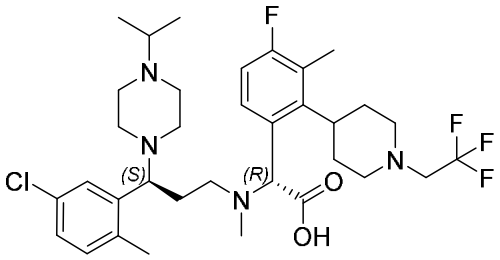


307

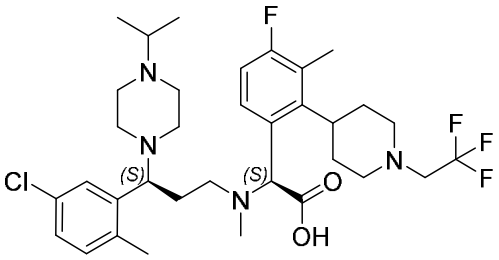
A una solución de 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(4-fluoro-3-metil-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)fenil)acetato de etilo (300 mg, 0,44 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (5 ml) y H_2O (1 ml) se añadió NaOH (71 mg, 1,76 mmol, 4,0 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a 70 °C durante 1 hora y después se dejó enfriar a TA. El pH de la mezcla se ajustó entonces a ~6-7 con 2N HCl. Los solventes se retiraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante HPLC A preparativa (30-70 % de CH_3CN) para dar **307-2P1** (80,6 mg) y **307-2P2** (70,9 mg).

307-2P1, asignado como ácido (R)-2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(4-fluoro-3-metil-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)fenil)acético. LC/MS ESI 655,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,50 (s, 1H), 7,22 – 7,15 (m, 3H), 6,97 – 6,90 (m, 1H), 5,15 – 4,62 (m, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,14 – 2,29 (m, 30H), 1,91 (s, 1H), 1,72 – 1,49 (m, 2H), 1,14 (d, *J* = 5,5 Hz, 6H).

307-2P2, asignado como ácido (S)-2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propil)(metil)amino)-2-(4-fluoro-3-metil-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)fenil)acético. LC/MS ESI 655,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,48 (s, 1H), 7,32 – 7,18 (m, 3H), 7,10 – 6,98 (m, 1H), 5,28 – 4,90 (m, 1H), 3,91– 3,80 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,47 – 3,32 (m, 3H), 3,22 – 2,94 (m, 10H), 2,76 – 2,07 (m, 18H), 1,76 – 1,41 (m, 2H), 1,34 (d, *J* = 5,8 Hz, 6H).



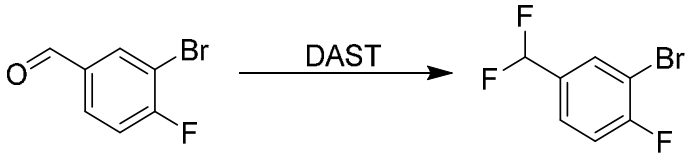
307-2P1



307-2P2

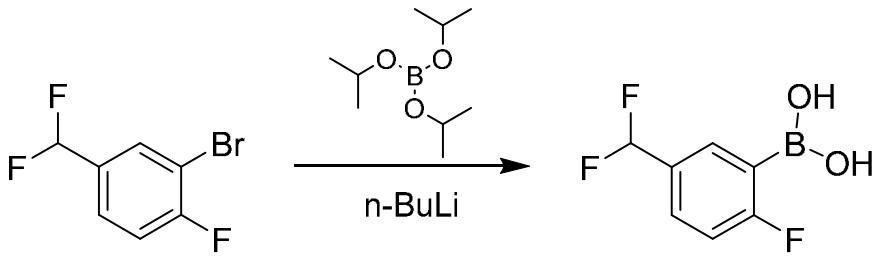
Ejemplo 25: Preparación del compuesto 308-1P2

Etapa 1: 2-bromo-4-(difluorometil)-1-fluorobenceno



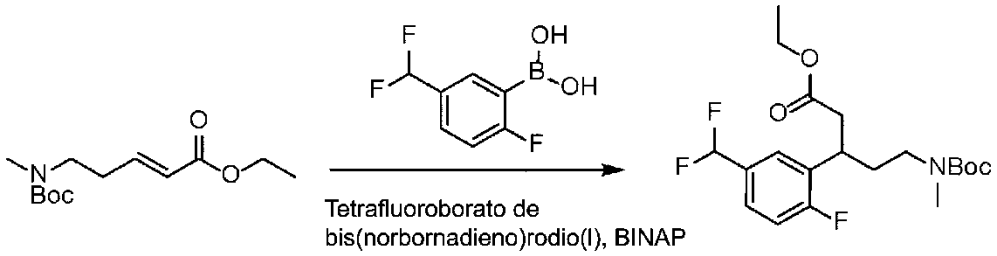
A una solución de 3-bromo-4-fluorobenzaldehído (24,0 g, 118,8 mmol, 1,0 eq.) en DCM (250 ml) se añadió DAST (57,4 g, 356,4 mmol, 3,0 eq.) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar después a TA y se agitó durante 6 horas. La mezcla se vertió entonces en 300 ml de agua y se extrajo con DCM (3 x 400 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante columna en gel de sílice (éter de petróleo 9:1: EtOAc) para dar 2-bromo-4-(difluorometil)-1-fluorobenceno (20,2 g, 76 %) (ESI 225,0 $[M+H]^+$).

Etapa 2: ácido (5-(difluorometil)-2-fluorofenil)borónico



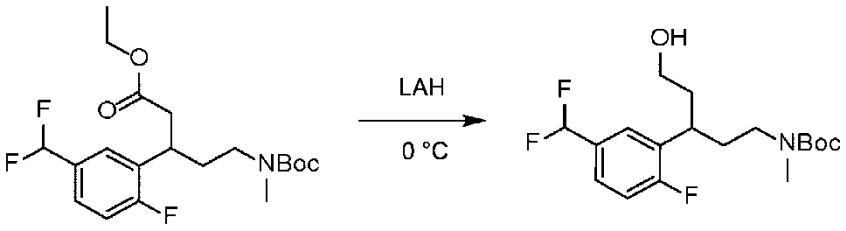
A una solución de 2-bromo-4-(difluorometil)-1-fluorobenceno (20,2 g, 90,2 mmol, 1,0 eq.) en THF (200 ml) se añadió n-BuLi (2,5 M en THF, 43,3 ml, 108,2 mmol, 1,2 eq.) a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar a -78 °C durante 1,5 horas. Después se añadió borato de triisopropilo (50,9 g, 270,6 mmol, 3,0 eq.) y la mezcla se dejó agitar a -78 °C durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se vertió entonces en 300 ml de agua y se extrajo con EtOAc (3 x 400 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 500 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna en gel de sílice (éter de petróleo 9:1: EtOAc) para dar ácido (5-(difluorometil)-2-fluorofenil)borónico (6,7 g, 39 %) (ESI 191,0 $[M+H]^+$).

Etapa 3: 5-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-3-(5-(difluorometil)-2-fluorofenil)pentanoato de etilo



A una solución de ácido (5-(difluorometil)-2-fluorofenil)borónico (5,6 g, 30,0 mmol, 2,5 eq.), tetrafluoroborato de bis(norbornadieno)rodio(I) (360 mg, 1,0 mmol, 0,08 eq.), (E)-5-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)pent-2-enoato de etilo (3,0 g, 12,0 mmol, 1 eq.) y BINAP (750 mg, 1,2 mmol, 0,1 eq.) en dioxano (50 ml) se añadió una solución de KOH (1,0 g, 18,0 mmol, 1,5 eq.) en H_2O (7 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 6 horas. La mezcla se vertió entonces en 200 ml de agua y se extrajo con EtOAc (3 x 400 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante columna en gel de sílice (éter de petróleo 7:1: EtOAc) para dar 5-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-3-(5-(difluorometil)-2-fluorofenil)pentanoato de etilo (2,0 g, 43 %) (ESI 304,2 $[M\text{-}Boc+H]^+$).

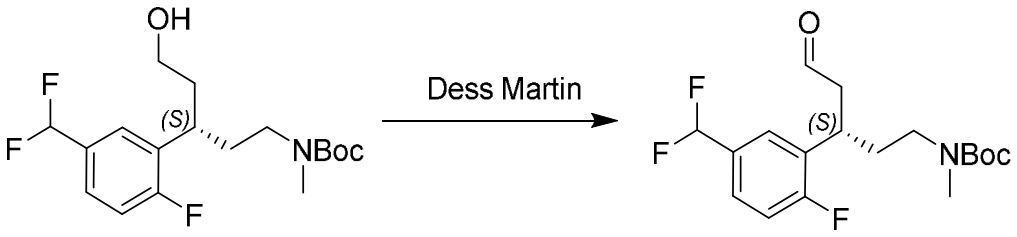
Etapa 4: (3-(5-(difluorometil)-2-fluorofenil)-5-hidroxipentil)(metil)-carbamato de terc-butilo



A una solución de 5-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-3-(5-(difluorometil)-2-fluorofenil)pentanoato de etilo (2,0 g, 4,9 mmol, 1,0 eq.) en THF (20 ml) a 0 °C se añadió LAH (2,5 M en THF, 2,6 ml, 6,5 mmol, 1,3 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a 0 °C durante 1 hora y se inactivó mediante la adición de agua (0,3 ml). Se dejó que la mezcla continuara en agitación a 0 °C durante otros 10 min. Después se

añadieron NaOH acuoso al 15 % (0,3 ml) y agua (1,0 ml) a 0 °C y la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó a TA durante otros 15 min. La mezcla se secó entonces sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró *al vacío.* El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo 7:2: EtOAc) para dar (3-(5-(difluorometil)-2-fluorofenil)-5-hidroxipentil)(metil)carbamato de terc-butilo (1,5 g, 84 %) (ESI 362,2 [M+H]+). Los enantiómeros se separaron mediante SFC I quiral preparativa para dar el pico 1, asignado como (S)-(3-(5-(difluorometil)-2-fluorofenil)-5-hidroxipentil)(metil)carbamato de terc-butilo (600 mg), y el pico 2, asignado como (R)-(3-(5-(difluorometil)-2-fluorofenil)-5-hidroxipentil)(metil)carbamato de terc-butilo (600 mg), como sólidos blancos (ESI 362,2 [M+H]+).

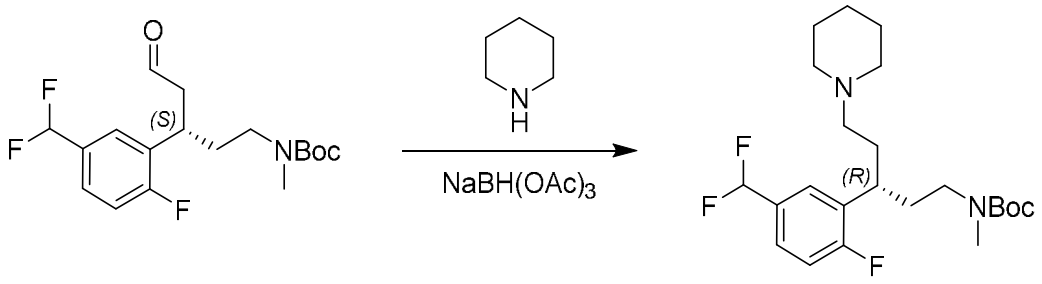
Etapa 5: (S)-(3-(5-(difluorometil)-2-fluorofenil)-5-oxopentil)(metil)-carbamato de terc-butilo



A una solución de (S)-(3-(5-(difluorometil)-2-fluorofenil)-5-hidroxipentil)(metil)carbamato de terc-butilo (240 mg, 0,67 mmol, 1,0 eq.) en DCM (6 ml) se añadió periodinano de Dess-Martin (370 mg, 0,87 mmol, 1,3 eq.) a 0 °C. Después, la reacción se dejó calentar después a TA y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con Na_2SO_3 acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera

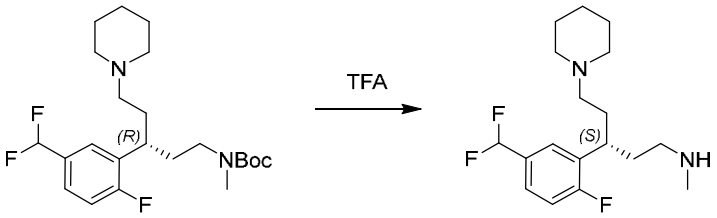
(100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener (S)-(3-(5-(difluorometil)-2-fluorofenil)-5-oxopentil)(metil)carbamato de terc-butilo como un aceite incoloro (240 mg, 100 %) (ESI 382,0 ([M+Na]$^+$). El producto crudo se usó sin purificación en la siguiente etapa.

Etapa 6: (R)-(3-(5-(difluorometil)-2-fluorofenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)carbamato de terc-butilo



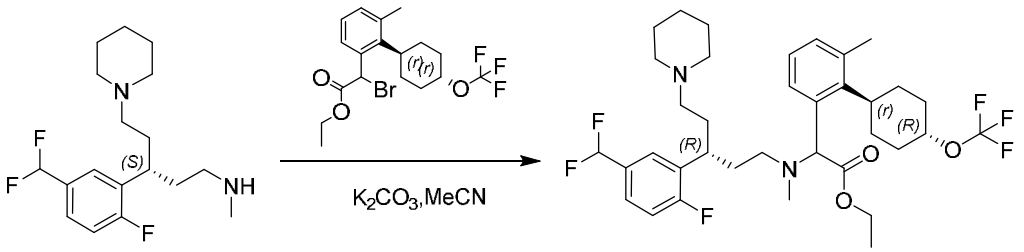
A una solución de (S)-(3-(5-(difluorometil)-2-fluorofenil)-5-oxopentil)(metil)carbamato de terc-butilo (240 mg, 0,67 mmol, 1,0 eq.) en dicloroetano (6 ml) se añadió piperidina (85 mg, 1,0 mmol, 1,5 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 1 hora. Después se añadió $NaBH(OAc)_3$ (285 mg, 1,34 mmol, 2,0 eq.) a la reacción y la mezcla se dejó agitar a TA durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM 9:1:metanol) para dar (R)-(3-(5-(difluorometil)-2-fluorofenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)carbamato de terc-butilo como un aceite amarillo (200 mg, 70 %) (ESI 429,3 [M+H]$^+$).

Etapa 7: (S)-3-(5-(difluorometil)-2-fluorofenil)-N-metil-5-(piperidin-1-il)pentan-1-amina



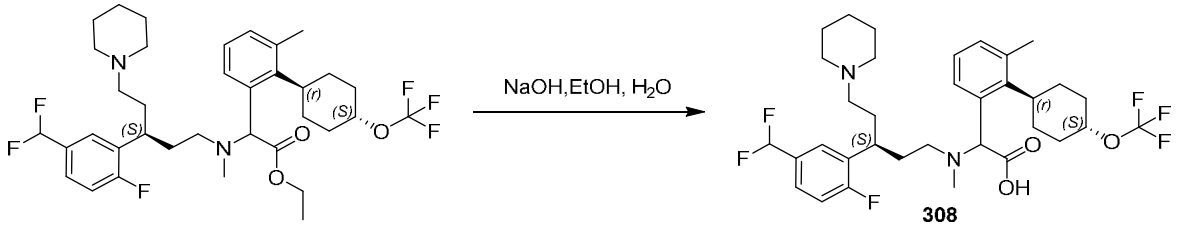
A una solución de (R)-(3-(5-(difluorometil)-2-fluorofenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)carbamato de terc-butilo (200 mg, 0,5 mmol, 1,0 eq.) en DCM (2 ml) se añadió TFA (0,2 ml, 2,8 mmol, 7,0 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 2 horas y se concentró al vacío para dar (S)-3-(5-(difluorometil)-2-fluorofenil)-N-metil-5-(piperidin-1-il)pentan-1-amina como un aceite incoloro (155 mg, 0,5 mmol, crudo). (ESI 329,2 $[M+H]^+$). El producto crudo se usó sin purificación en la siguiente etapa.

Etapa 8: 2-(((R)-3-(5-(difluorometil)-2-fluorofenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)-(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4R)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo



A una solución de (S)-3-(5-(difluorometil)-2-fluorofenil)-N-metil-5-(piperidin-1-il)pentan-1-amina (155 mg, 0,5 mmol, crudo) en ACN (10 ml) se añadió K_2CO_3 (345 mg, 2,5 mmol, 5,0 *eq.*). La mezcla se dejó agitar a TA durante 15 min. Después, se añadió 2-bromo-2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo (211 mg, 0,5 mmol, 1,0 *eq.*). Se dejó que la reacción continuara en agitación a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM 9:1: MeOH) para dar 2-(((R)-3-(5-(difluorometil)-2-fluorofenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4R)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo (190 mg, 60 %) (ESI 671,4 $[M+H]^+$).

Etapa 9: ácido 2-(((S)-3-(3-(difluorometil)fenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acético



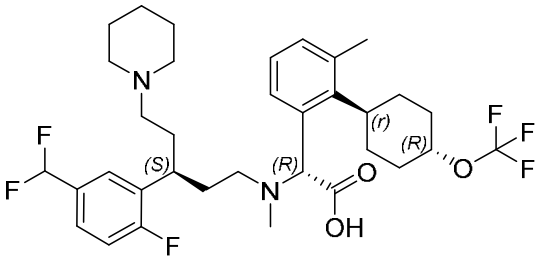
308

A una mezcla de 2-(((S)-3-(5-(difluorometil)-2-fluorofenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)-fenil)acetato de etilo (190 mg, 0,3 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (5 ml) y H_2O (1 ml) se añadió NaOH (58 mg, 1,5 mmol, 5,0 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a 80 °C durante 1 hora, se enfrió a TA y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante

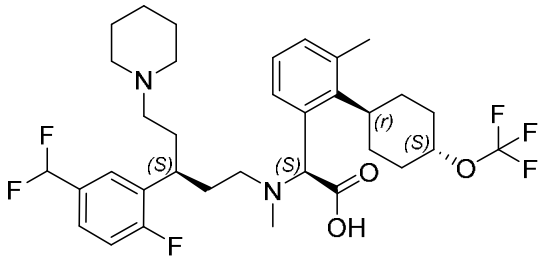
HPLC A preparativa (30-70 % de CH_3CN) para dar **308-1P1** (63,1 mg) y **308-1P2** (51,1 mg).

308-1P1, asignado como ácido (R)-2-(((S)-3-(5-(difluorometil)-2-fluorofenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4R)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)-fenil)acético. LC/MS ESI 643,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,62 – 7,30 (m, 3H), 7,26 – 6,92 (m, 3H), 6,85 – 6,57 (m, 1H), 4,75 – 4,27 (m, 2H), 3,22 – 2,76 (m, 3H), 2,73 – 2,37 (m, 11H), 2,36 – 1,85 (m, 10H), 1,85 – 1,26 (m, 10H).

308-1P2, asignado como ácido (S)-2-(((S)-3-(5-(difluorometil)-2-fluorofenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)-fenil)acético. LC/MS ESI 643,3 [M+H]+. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,72 – 7,32 (m, 3H), 7,26 – 6,97 (m, 3H), 6,89 – 6,59 (m, 1H), 4,75 – 4,23 (m, 2H), 3,46 – 3,33 (m, 1H), 3,22 – 2,99 (m, 1H), 2,94 – 2,53 (m, 7H), 2,50 – 2,40 (m, 5H), 2,39 – 2,22 (m, 2H), 2,22 – 1,72 (m, 10H), 1,71 – 1,56 (m, 6H), 1,56 – 1,40 (m, 2H).



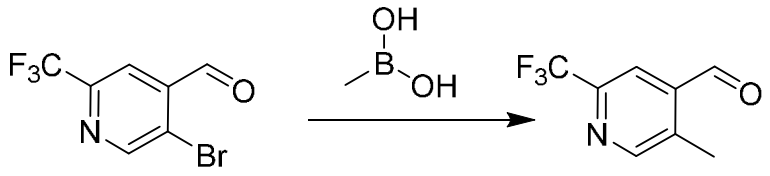
308-1P1



308-1P2

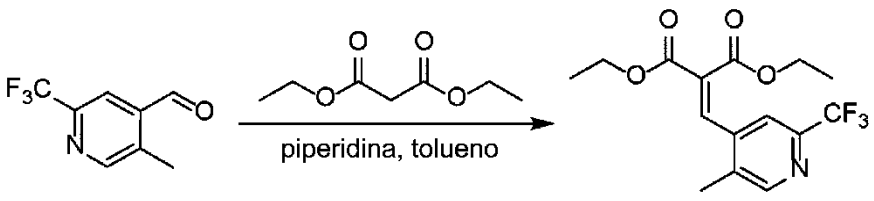
Ejemplo 26: Preparación de los Compuestos 309-2P2 y 309-2P1

Etapa 1: 5-metil-2-(trifluorometil)isonicotinaldehído



A una solución de 5-bromo-2-(trifluorometil)isonicotinaldehído (14 g, 55 mmol, 1,0 eq.) y ácido metilborónico (13,2 g, 220 mmol, 4,0 eq.) en dioxano (100 ml) y H_2O (50 ml) se añadieron K_2CO_3 (15,2 g, 110 mmol, 2,0 eq.) y $Pd(dppf)Cl_2$ (495 mg, 0,55 mmol, 0,01 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a 100 °C durante 2 horas y después se dejó enfriar a TA. La mezcla se vertió en 100 ml de agua y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 5-metil-2-(trifluorometil)isonicotinaldehído (12 g). El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12,39 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 2,76 (s, 3H).

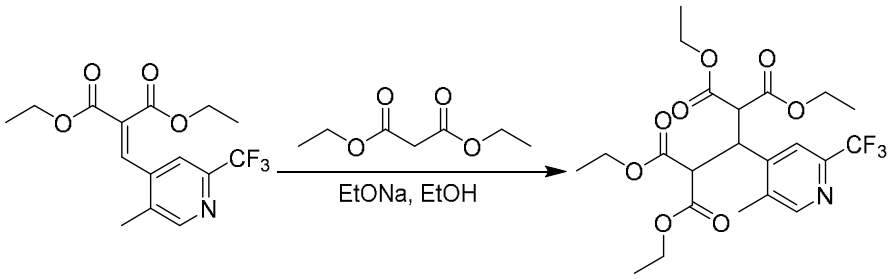
Etapa 2: 2-((5-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-il)metileno)malonato de dietilo



A una solución de 5-metil-2-(trifluorometil)isonicotinaldehído (12 g, 63 mmol, 1,0 eq.) en tolueno (110 ml) se añadió malonato de dietilo (15,1 g, 94,5 mmol, 1,5 eq.) y piperidina (807 mg, 9,5 mmol, 0,15 eq.). La mezcla se dejó agitar a 110 °C durante 16

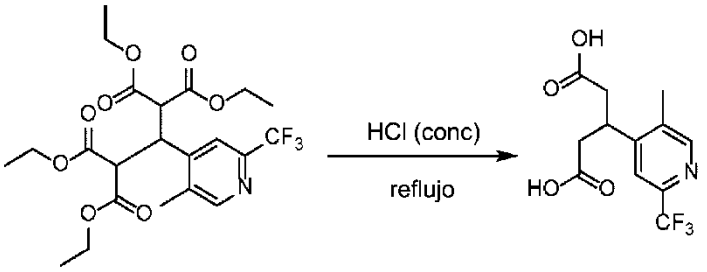
horas y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo 10:1: EtOAc) para dar 2-((5-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-il)metilen)malonato de dietilo como un sólido amarillo (12 g, 58,0 %) (ESI 332,1 $[M+H]^+$).

Etapa 3: 2-(5-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-il)propano-1,1,3,3-tetracarboxilato de tetraetilo



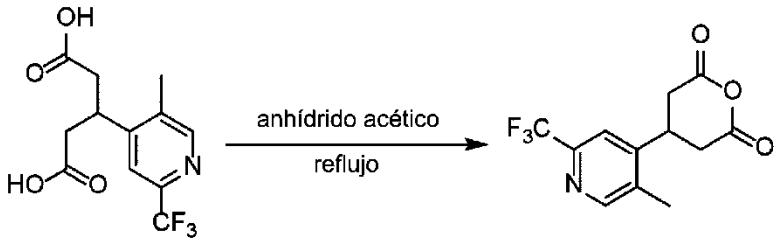
A una solución de malonato de dietilo (7,9 g, 49,5 mmol, 1,5 eq.) en EtOH (150 ml) se añadió EtONa (4,5 g, 66 mmol, 2,0 eq.) y la mezcla se dejó agitar a TA durante 2 horas. Después se añadió 2-((5-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-il)metilen)malonato de dietilo (11 g, 33 mmol, 1 eq.). La reacción se dejó que continuara en agitación a TA durante otras 2 horas. La reacción se inactivó después mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (80 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo 5:1: EtOAc) para dar 2-(5-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-il)propano-1,1,3,3-tetracarboxilato de tetraetilo como un aceite amarillo (13 g, 80 %) (ESI 492 $[M+H]^+$).

Etapa 4: ácido 3-(5-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-il)pentanodioico



Una solución de 2-(5-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-il)propano-1,1,3,3-tetracarboxilato de tetraetilo (12 g, 24,4 mmol, 1,0 eq.) en HCl acuoso al 36 % (100 ml) se dejó agitar a 110 °C durante 16 horas. La mezcla se calentó a 0 °C y se dejó agitar durante 1 hora. El precipitado que se formó se filtró y se recolectó para dar ácido 3-(5-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-il)pentanodioico. (5,5 g, 77 %) (ESI 292 $[+H]^+$).

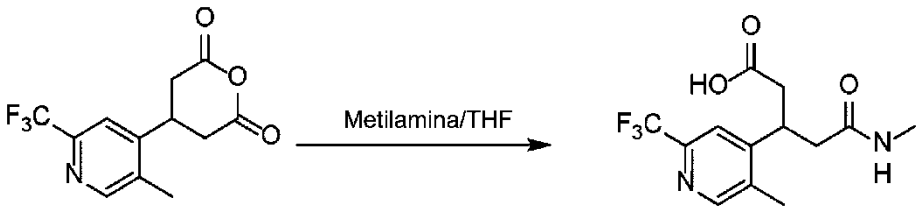
Etapa 5: 4-(5-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-il)dihidro-2H-piran-2,6(3H)-diona



Una mezcla de ácido 3-(5-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-il)pentanodioico (5,5 g, 18,9 mmol, 1,0 eq.) en anhídrido acético (50 ml) se dejó agitar a 130 °C durante 16 horas. La reacción se concentró a sequedad a presión reducida y se trituró con EtOAc (150 ml).

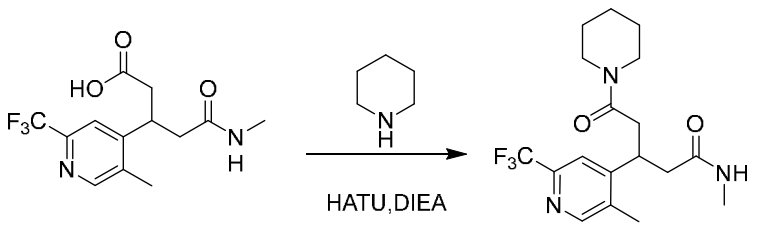
El precipitado se filtró para obtener 4-(5-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-il)dihidro-2H-piran-2,6(3H)-diona (5,0 g, 96 %) (ESI 274 $[M+H]^+$).

Etapa 6: ácido 3-(5-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-il)-5-(metilamino)-5-oxopentanoico



A una solución de 4-(5-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-il)dihidro-2H-piran-2,6(3H)-diona (4,9 g, 18 mmol, 1,0 eq.) en THF (10 ml) se añadió metilamina (1 M en THF, 36 ml, 36 mmol, 2,0 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se trituró con EtOAc (5 ml). El sólido que se formó se recogió para dar ácido 3-(5-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-il)-5-(metilamino)-5-oxopentanoico (4,9 g, 89 %) (ESI 305 $[M+H]^+$).

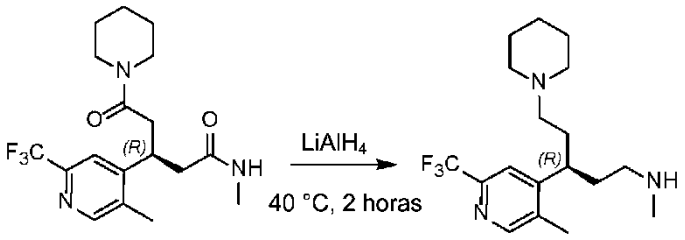
Etapa 7: N-metil-3-(5-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-il)-5-oxo-5-(piperidin-1-il)pentanamida



A una solución de ácido 3-(5-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-il)-5-(metilamino)-5-oxopentanoico (3,0 g, 10 mmol, 1,0 eq.) y piperidina (1,3 g, 15 mmol, 1,5 eq.) en

DCM (30 ml) se añadió HATU (4,2 g, 11 mmol, 1,1 eq.) seguido de TEA (3,0 g, 30 mmol, 3,0 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo 1:1: EtOAc) para dar N-metil-3-(5-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-il)-5-oxo-5-(piperidin-1-il)pentanamida como un sólido amarillo (3,0 g, 81 %). Los estereoisómeros (600 mg) se separaron además mediante SFC A quiral preparativa para dar el pico 1, asignado como (S)-N-metil-3-(5-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-il)-5-oxo-5-(piperidin-1-il)pentanamida (230 mg), y el pico 2, asignado como (R)-N-metil-3-(5-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-il)-5-oxo-5-(piperidin-1-il)pentanamida (230 mg), como sólidos blancos (ESI 372,1 $[M+H]^+$).

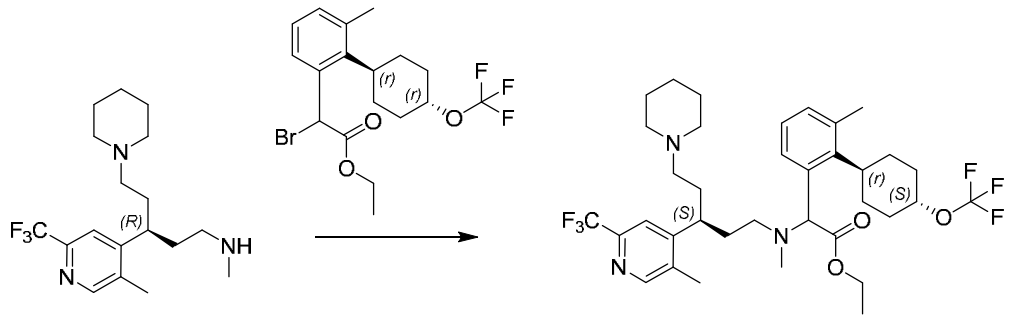
Etapa 8: (R)-N-metil-3-(5-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-il)-5-(piperidin-1-il)pentan-1-amina



A una solución de (R)-N-metil-3-(5-metil-2-(trifluorometil)-piridin-4-il)-5-oxo-5-(piperidin-1-il)pentanamida (223 mg, 0,6 mmol, 1,0 eq.) en THF anhidro (20 ml) se añadió LiAlH4 (2,5 M en THF, 1,2 ml, 3,0 mmol, 5,0 eq.) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar y se agitó a 40 °C durante 2 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (0,2 ml) y se dejó agitar a 0 °C durante 10 min. Después se añadieron secuencialmente NaOH acuoso al 15 % (0,2 ml) y agua (0,6 ml) a 0 °C.

La mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante 15 minutos, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para dar (R)-N-metil-3-(5-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-il)-5-(piperidin-1-il)pentan-1-amina como un aceite incoloro (crudo, 90 mg, 43 %) (ESI 344,1 $[M+H]^+$). El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

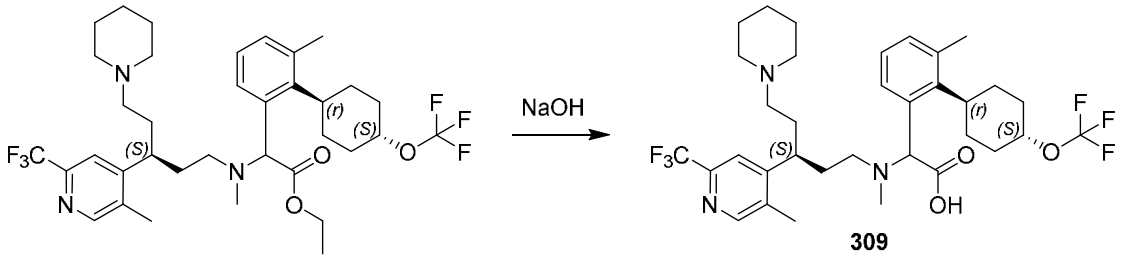
Etapa 9: 2-(metil((S)-3-(5-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-il)-5-(piperidin-1-il)pentil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo



A una solución de (R)-N-metil-3-(5-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-il)-5-(piperidin-1-il)pentan-1-amina (89 mg 0,3 mmol, 1,0 eq.) en ACN (6 ml) se añadió K_2CO_3 (124 mg, 0,9 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se dejó agitar a TA durante 15 min. Después, se añadió 2-bromo-2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)-fenil)acetato de etilo (127 mg, 0,3 mmol, 1,0 eq.). La mezcla de reacción se dejó que continuara en agitación a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM 9:1: MeOH) para dar 2-(metil((S)-3-(5-metil-2-(trifluorometil)-piridin-4-il)-5-(piperidin-1-il)pentil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-

(trifluorometoxi)-ciclohexil)fenil)acetato de etilo como un aceite amarillo (100 mg, 49 %) (ESI 686,1 [M+H]+).

Etapa 10: ácido 2-(metil((S)-3-(5-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-il)-5-(piperidin-1-il)pentil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acético

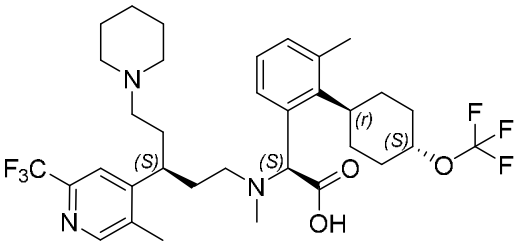


309

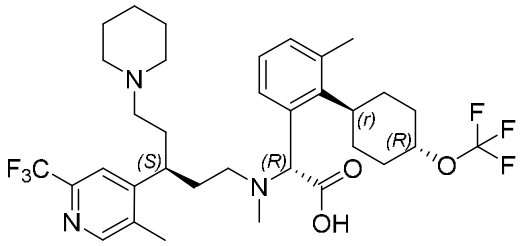
A una solución de 2-(metil((S)-3-(5-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-il)-5-(piperidin-1-il)pentil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo (100 mg, 0,15 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (5 ml) y H_2O (2 ml) se añadió NaOH (60 mg, 1,5 mmol, 10,0 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a 80 °C durante 16 horas, se enfrió a TA y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante HPLC A preparativa (30-70 % de CH_3CN) para dar **309-2P1** (13,2 mg) y **309-2P2** (13,0 mg) como sólidos blancos.

309-2P1, asignado como ácido (S)-2-(metil((S)-3-(5-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-il)-5-(piperidin-1-il)pentil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)-fenil)acético. LC/MS ESI 658,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,54 – 8,49 (m, 1H), 7,72 – 7,48 (m, 2H), 7,19 – 7,03 (m, 2H), 4,71 – 4,34 (m, 2H), 2,87 – 2,79 (m, 7H), 2,48 – 2,38 (m, 10H), 2,28 – 1,55 (m, 20H).

309-2P2, asignado como ácido (R)-2-(metil((S)-3-(5-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-il)-5-(piperidin-1-il)pentil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4R)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)-fenil)acético. LC/MS ESI 658,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 – 8,44 (m, 1H), 7,64 – 7,37 (m, 2H), 7,14 – 7,00 (m, 2H), 4,77 – 4,30 (m, 2H), 3,24 – 1,94 (m, 27H), 1,79 – 1,51 (m, 10H).



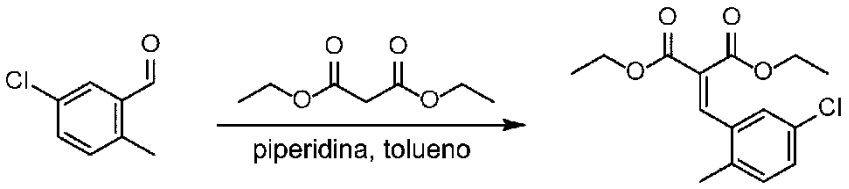
309-2P1



309-2P2

Ejemplo 27: Preparación del compuesto 310-1P2

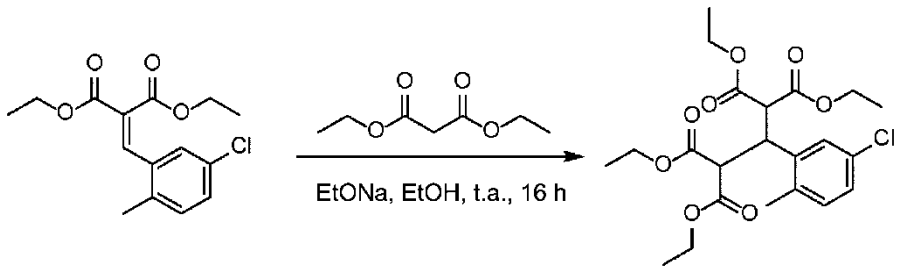
Etapa 1: 2-(5-cloro-2-metilbencilideno)malonato de dietilo



Una solución de 5-cloro-2-metilbenzaldehído (100,0 g, 0,65 mol), malonato de dietilo (155,8 g, 0,97 mol) y piperidina (8,3 g, 97,5 mmol) en tolueno (300 ml) se dejó agitar a 110 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta RT y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice

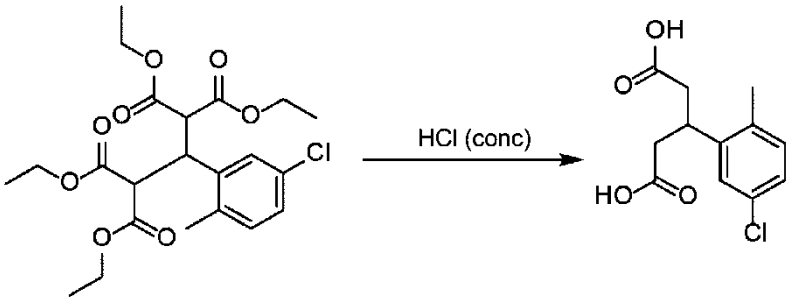
(éter de petróleo 10:1: EtOAc) para dar 2-(5-cloro-2-metilbencilideno)malonato de dietilo como un aceite incoloro (180 g, 93 %) (ESI 297,3 $[M+H]^+$).

Etapa 2: 2-(5-cloro-2-metilfenil)propano-1,1,3,3-tetracarboxilato de tetraetilo



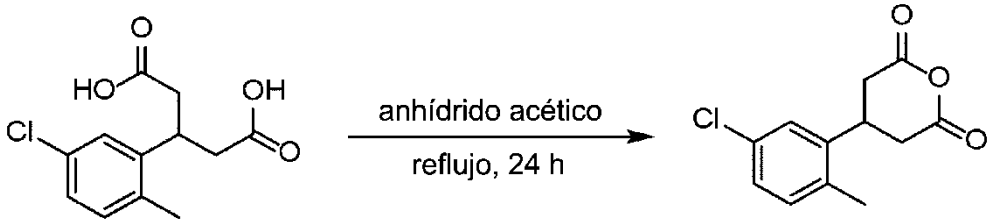
A una solución de malonato de dietilo (194,6 g, 1,22 mol) en EtOH (400 ml) a TA se añadió EtONa (88,1 g, 1,3 mmol). La mezcla se dejó agitar durante 2 horas. Después se añadió 2-(5-cloro-2-metilbencilideno)malonato de dietilo (180 g, 0,61 mol) a TA y se dejó que la reacción continuara en agitación durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se extrajo con EtOAc (3 x 400 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 4:1: EtOAc) para dar 2-(5-cloro-2-metilfenil)propano-1,1,3,3-tetracarboxilato de tetraetilo como un aceite incoloro (180,0 g, 60 %) (ESI 457,2$[M+H]^+$).

Etapa 3: ácido 3-(5-cloro-2-metilfenil)pentanodioico



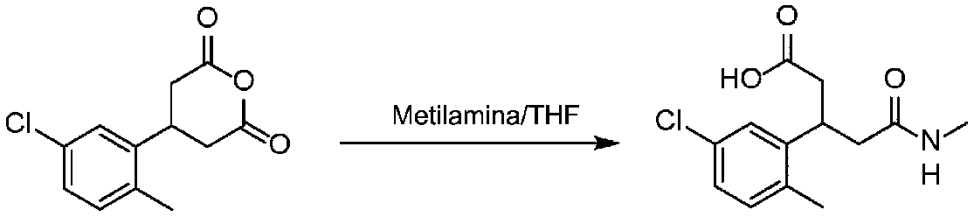
Una solución de 2-(5-cloro-2-metilfenil)propano-1,1,3,3-tetracarboxilato de tetraetilo (180,0 g, 0,39 mol) en HCl acuoso al 36 % (700 ml) se dejó agitar a 130 °C durante 36 horas. Después la mezcla se enfrió a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 1 hora. El sólido formado se filtró para dar ácido 3-(5-cloro-2-metilfenil) pentanodioico (100,2 g, 99 %) (ESI 279,0 $[M+Na]^+$). El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 4: 4-(5-cloro-2-metilfenil)dihidro-2H-piran-2,6(3H)-diona



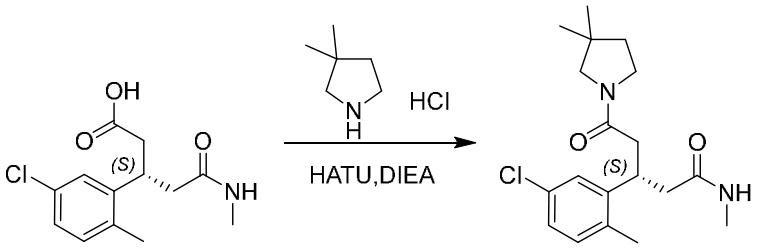
Una mezcla de ácido 3-(5-cloro-2-metilfenil) pentanodioico (100,0 g, 0,39 mol) y anhídrido acético (400 ml) se dejó agitar a 130 °C durante 40 horas. La mezcla se concentró a sequedad y se trituró con EtOAc (150 ml). El sólido que se formó se filtró para dar 4-(5-cloro-2-metilfenil) dihidro-2H-piran-2,6(3H)-diona (91,2 g, 97 %) (ESI 239,1 $[M+H]^+$). El producto se usó sin purificación en la siguiente etapa.

Etapa 5: ácido 3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(metilamino)-5-oxopentanoico



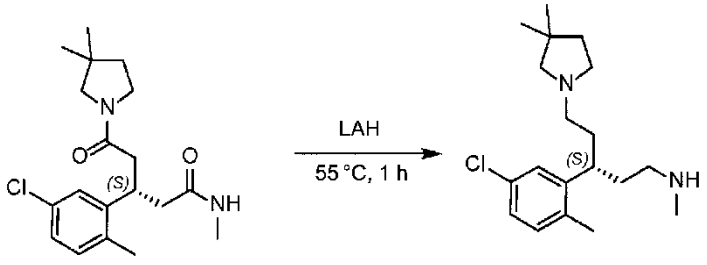
A una solución de ácido 3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(metilamino)-5-oxopentanoico (91,2 g, 0,38 mol, 1,0 eq.) en THF (300 ml) se añadió metilamina (1 M en THF, 1,15 l, 1,15 mol, 3,0 eq.) y la mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 3 horas. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y se trituró con EtOAc (120 ml). El sólido que se formó se filtró para dar 3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(metilamino)-5-oxopentanoico como un sólido blanco (75,0 g, 73 %). Los productos isoméricos se separaron mediante SFC K quiral preparativa para dar el pico 1, asignado como ácido (S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(metilamino)-5-oxopentanoico (31,0 g), y el pico 2, asignado como ácido (R)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(metilamino)-5-oxopentanoico (31,0 g), como sólidos blancos (ESI 270,1 $[M+H]^+$).

Etapa 6: (S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-N-metil-5-oxopentanamida



A una solución de ácido (S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(metilamino)-5-oxopentanoico (15,0 g, 55,7 mmol, 1,0 *eq.*) y 3,3-dimetilpirrolidina (5,5 g, 55,7 mmol, 1,0 *eq.*) en DMF (60 ml) se añadió HATU (25,4 g, 66,8 mmol, 1,2 *eq.*) y DIPEA (14,4 g, 111,4 mmol, 2,0 *eq.*). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 2 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM 20:1: MeOH) para dar (S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-N-metil-5-oxopentanamida como un aceite incoloro (16,6 g, 85 %) (ESI 351,1 $[M+H]^+$).

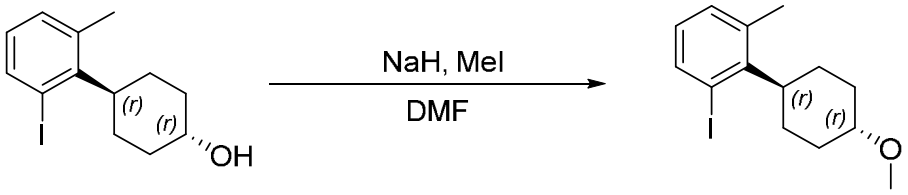
Etapa 7: (S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-N-metilpentan-1-amina



A una solución de (S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-N-metil-5-oxo-5-(piperidin-1-il) pentanamida (16,6 g, 47,4 mmol, 1,0 *eq.*) en THF (200 ml), se añadió gota a gota $LiAlH_4$ (56,9 ml, 142,3 mmol, 3,0 *eq.*) a TA. Después, la reacción se dejó agitar a 55 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (5,5 ml) a

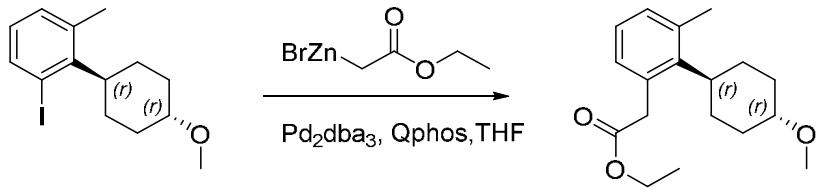
0 °C y la mezcla se dejó agitar durante 10 min. Después, se añadieron secuencialmente NaOH acuoso al 15 % (5,5 ml) y agua (16,5 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante otros 15 min, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para dar (S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-N-metilpentan-1-amina como un sólido blanco (13,1 g, 85 %) (ESI 323,3 $[M+H]^+$). El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 8: 1-yodo-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)-3-metilbenceno



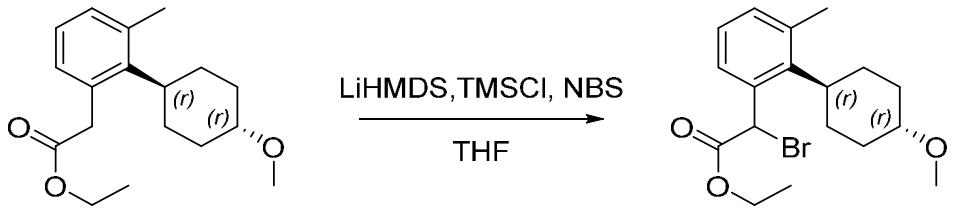
A una solución de (1r,4r)-4-(2-yodo-6-metilfenil)ciclohexan-1-ol (3 g, 9,5 mmol, 1,0 eq.) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) a 0 °C se añadió hidruro de sodio (684 mg, 28,5 mmol, 1,5 eq., 60 % en aceite). La mezcla de reacción se dejó agitar a 0 °C durante 1 hora. Después se añadió yodometano (2,7 g, 19 mmol, 2,0 eq.). La mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante 16 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de agua helada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 60 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo 4:1: EtOAc) para dar 1-yodo-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)-3-metilbenceno como un sólido blanco (2,4 g, 76,7 %) (ESI 299,1 $[M-OMe]^+$).

Etapa 9: 2-(2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)-3-metilfenil)acetato de etilo



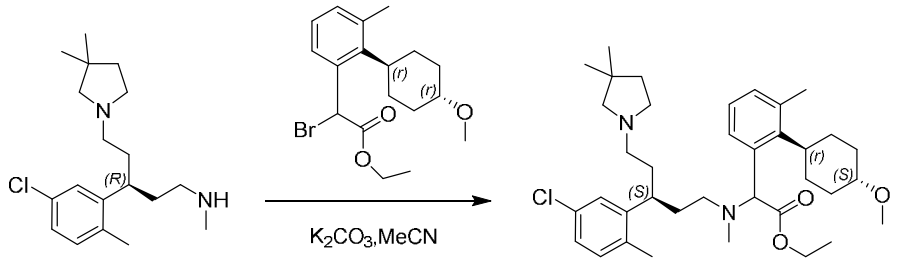
A una suspensión de 1-yodo-2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)-3-metilbenceno (2,4 g, 7,3 mmol, 1,0 eq.) en THF (30 ml) se añadieron Pd_2dba_3 (200 mg, 0,22 mmol, 0,03 eq.), Q-phos (156 mg, 0,22 mmol, 0,03 eq.) y bromuro de (2-etoxi-2-oxoetil)zinc(II) (1 M en THF, 21,9 ml, 21,9 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se dejó agitar a 65 °C bajo una atmósfera de N_2 durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en 80 ml de solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo 20:1: EtOAc) para dar 2-(2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)-3-metilfenil)acetato de etilo como un aceite incoloro (1,9 g, 90,4 %) (ESI 291,3 $[M+H]^+$).

Etapa 10: 2-bromo-2-(2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)-3-metilfenil)acetato de etilo



A una solución de LiHMDS (1 M en THF, 19,6 ml, 19,6 mmol, 3,0 eq.) a -78 °C se añadió gota a gota 2-(2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)-3-metilfenil)acetato de etilo (1,9 g, 6,5 mmol, 1,0 eq.) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar a -78 °C durante 0,5 horas. Después se añadió TMSCl (1,4 g, 13 mmol, 2,0 eq.), y la mezcla de reacción se dejó que continuara en agitación a -78 °C durante 15 min. Después se añadió gota a gota una solución de NBS (2,3 g, 13 mmol, 2,0 eq.) en THF (15 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar a -78 °C durante 1 hora más. La mezcla se dejó calentar a 0 °C, se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de NH_4Cl (60 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo 10:1: EtOAc) para dar 2-bromo-2-(2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)-3-metilfenil)acetato de etilo como un aceite incoloro (1,6 g, 66,3 %) (ESI 369,3 $[M+H]^+$).

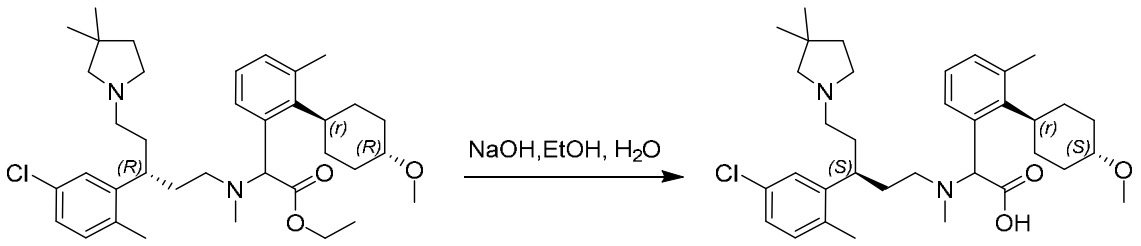
Etapa 11: 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)-3-metilfenil)acetato de etilo



A una solución de (R)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-N-metilpentan-1-amina (200 mg, 0,62 mmol, crudo) en ACN (10 ml) se añadió K_2CO_3

(427 mg, 3,1 mmol, 5,0 eq.). La mezcla se dejó agitar a TA durante 15 min. Después, se añadió 2-bromo-2-(2-((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)-3-metilfenil)acetato de etilo (228 mg, 0,62 mmol, 1,0 *eq.*). La reacción se dejó que continuara en agitación a 60 °C durante otras 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM 9:1: MeOH) para dar 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)-3-metilfenil)acetato de etilo como un aceite amarillo (220 mg, 58 %) (ESI 611,3 $[M+H]^+$).

Etapa 12: ácido 2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)-3-metilfenil)acético



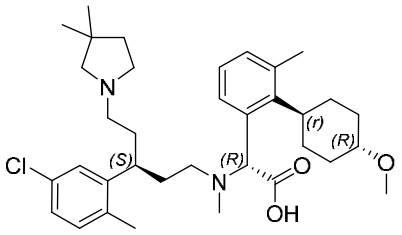
310

A una solución de 2-(((R)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexil)-3-metil-fenil)acetato de etilo (220 mg, 0,36 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (5 ml) y H_2O (1 ml) se añadió NaOH (72 mg, 1,8 mmol, 5,0 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a 60 °C durante 16 horas y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante HPLC A preparativa (30-70 % de CH_3CN) para dar una mezcla de estereoisómeros **310** como un sólido blanco

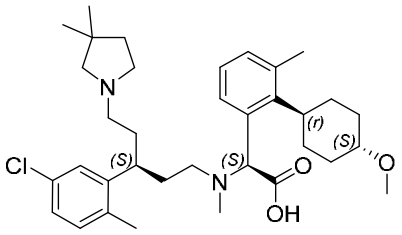
(160 mg, 76 %). Los estereoisómeros se separaron mediante SFC A quiral preparativa para dar **310-1P1** (78,96 mg) y **310-1P2** (79,9 mg).

310-1P1, ácido (R)-2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(2-((1r,4R)-4-metoxiciclohexil)-3-metilfenil)acético. LC/MS ESI 583,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,54 – 7,38 (m, 1H), 7,14 – 7,01 (m, 5H), 4,66 (d, *J* = 38,5 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,27 – 2,97 (m, 2H), 2,90 – 2,59 (m, 6H), 2,50 – 2,27 (m, 8H), 2,20 – 1,75 (m, 12H), 1,63 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,55 – 1,21 (m, 4H), 1,07 (s, 6H).

310-1P2, ácido (S)-2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(2-((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)-3-metilfenil)acético. LC/MS ESI 583,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,65 – 7,41 (m, 1H), 7,27 – 7,00 (m, 5H), 4,62 (d, *J* = 60,7 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,28 – 3,20 (m, 1H), 2,97 (s, 1H), 2,89 – 2,53 (m, 6H), 2,52 – 2,30 (m, 8H), 2,18 – 1,77 (m, 12H), 1,70 – 1,61 (m, 2H), 1,51 – 1,25 (m, 4H), 1,09 (s, 6H).



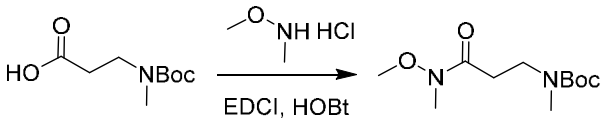
310-1P1



310-1P2

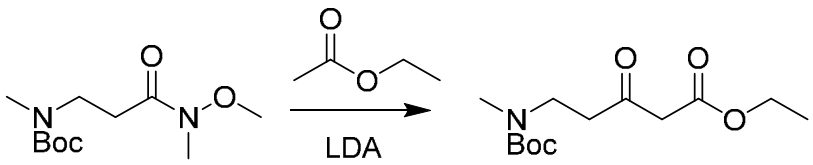
Ejemplo 28: Preparación del compuesto 311-2P2

Etapa 1: (3-(metoxi(metil)amino)-3-oxopropil)(metil)carbamato de terc-butilo



A una solución de ácido 3-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)propanoico (15 g, 73,9 mmol, 1,0 eq.), clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (7,6 g, 77,6 mmol, 1,05 eq.), HOBt (10,0 g, 73,9 mmol, 1,0 eq.) y TEA (16,4 g, 162,5 mmol, 2,2 eq.) en cloroformo (100 ml) se añadió EDCI (15,6 g, 81,3 mmol, 1,1 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a 50 °C durante 1 hora, después se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con DCM (2 x 200 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM 95:5: MeOH) para dar (3-(metoxi(metil)amino)-3-oxopropil)(metil)carbamato de terc-butilo como un sólido amarillo (13,6 g, 74,7 %) (ESI 147,2 [M-Boc+H]+).

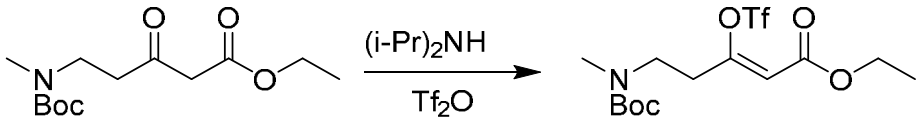
Etapa 2: 5-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-3-oxopentanoato de etilo



A una solución de acetato de etilo (7,57 g, 86 mmol, 2,0 eq.) en THF anhidro (100 ml) a -78 °C se añadió LDA (2 M en THF y hexano, 54 ml, 108 mmol, 2,5 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a -78 °C durante 30 min. Después se añadió una

solución de (3-(metoxi(metil)-amino)-3-oxopropil)(metil)carbamato de terc-butilo (10,6 g, 43 mmol, 1,0 eq.) en THF (50 ml). La mezcla de reacción se dejó que continuara en agitación a -78 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo 10:1: EtOAc) para dar 5-((terc-butoxicarbonil)(metil)-amino)-3-oxopentanoato de etilo como un sólido amarillo (8,6 g, 73,2 %) (ESI 296,2 $[M+Na]^+$).

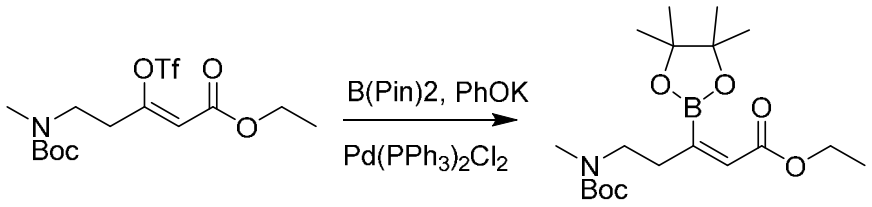
Etapa 3: (Z)-5-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-3-(((trifluorometil)sulfonil)-oxi)pent-2-enoato de etilo



A una solución de 5-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-3-oxopentanoato de etilo (6,4 g, 23,4 mmol, 1,0 eq.) en THF anhidro (80 ml) a -78 °C se añadió diisopropilamina (7,1 g, 70,2 mmol, 3,0 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a -78 °C durante 30 min. Después, se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (19,8 g, 70,2 mmol, 3,0 eq.). Se dejó que la mezcla de reacción continuara en agitación a -78 °C durante 30 min. Después, la reacción se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado (300 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El

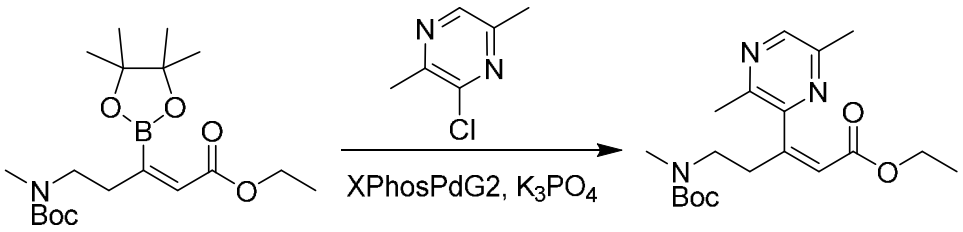
residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo 10:1: EtOAc) para dar (Z)-5-((terc-butoxicarbonil)(metil)-amino)-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)pent-2-enoato de etilo como un sólido amarillo (5,3 g, 56,0 %) (ESI 406,1 $[M+H]^+$).

Etapa 4: (E)-5-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pent-2-enoato de etilo



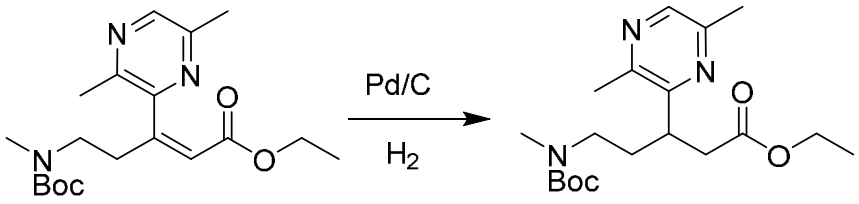
Se suspendieron (Z)-5-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-3-(((trifluorometil)sulfonil)-oxi)pent-2-enoato de etilo (5,3 g, 13,1 mmol, 1,0 eq.), bis(pinacolato)diboro (5,05 g, 19,9 mmol, 1,2 eq.), fenolato de potasio (2,6 g, 19,7 mmol, 1,5 eq.) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (276 mg, 0,39 mmol, 0,03 eq.) en tolueno (60 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 2 horas a 60 °C bajo una atmósfera de N_2. Después se eliminaron los solventes al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo 10:1: EtOAc) para dar (E)-5-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pent-2-enoato de etilo como un sólido amarillo (2,5 g, 49,8 %) (ESI 384,2 $[M+H]^+$).

Etapa 5: (Z)-5-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-3-(3,6-dimetilpirazin-2-il)pent-2-enoato de etilo



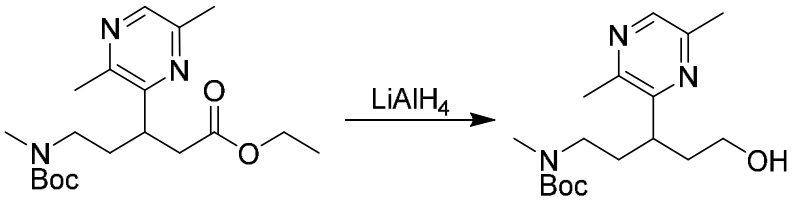
Se suspendieron (E)-5-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pent-2-enoato de etilo (1,6 g, 4,2 mmol, 1,0 eq.), 3-cloro-2,5-dimetilpirazina (653 mg, 4,6 mmol, 1,1 eq.), K_3PO_4 (1,77 g, 8,3 mmol, 2,0 eq.) y XPhosPdG2 (99 mg, 0,13 mmol, 0,03 eq.) en una mezcla de dioxano (15 ml) y agua (3 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 2 horas a 100 °C bajo una atmósfera de N_2. La mezcla se vertió en 100 ml de agua y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo 2:1: EtOAc) para dar (Z)-5-((terc-butoxicarbonil)-(metil)amino)-3-(3,6-dimetilpirazin-2-il)pent-2-enoato de etilo como un sólido amarillo (880 mg, 57,6 %) (ESI 364,2 $[M+H]^+$).

Etapa 6: 5-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-3-(3,6-dimetilpirazin-2-il)pentanoato de etilo



A una solución de (Z)-5-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-3-(3,6-dimetilpirazin-2-il)pent-2-enoato de etilo (880 mg, 2,4 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (20 ml) se añadió Pd/C al 10 % (148 mg, 0,07 mmol, 0,03 eq). La mezcla de reacción se dejó agitar a 70 °C bajo una atmósfera de H_2 (1 atm, 3 l) durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró al vacío para dar 5-((terc-butoxicarbonil)-(metil)amino)-3-(3,6-dimetilpirazin-2-il)pentanoato de etilo como un aceite amarillo (680 mg, 1,67 mmol) (ESI 366,2 $[M+H]^+$). El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

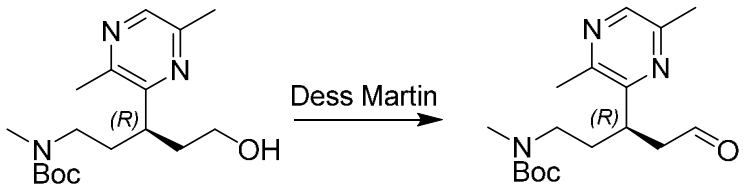
Etapa 7: (3-(3,6-dimetilpirazin-2-il)-5-hidroxipentil)(metil)carbamato de terc-butilo



A una solución de 5-((terc-butoxicarbonil)-(metil)amino)-3-(3,6-dimetilpirazin-2-il)pentanoato de etilo (680 mg, 1,67 mmol, crudo, 1,0 eq.) en THF (10 ml) a 0 °C se añadió LAH (1 M en THF, 3,3 ml, 3,3 mmol, 2,0 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a 0 °C durante 30 min y después se inactivó cuidadosamente con agua (0,12 ml). Se dejó que la mezcla continuara en agitación a 0 °C durante otros 10 min. Después se añadieron secuencialmente NaOH acuoso al 15 % (0,12 ml) y agua (0,36 ml). La mezcla se dejó calentar a TA y se agita durante otros 15 min, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para dar (3- (3,6-dimetilpirazin-2-

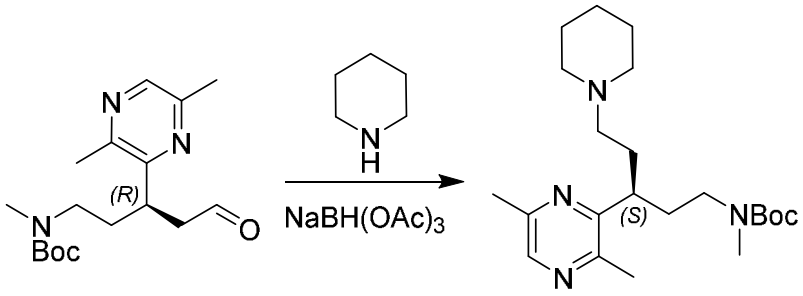
il) -5-hidroxipentil) (metil) carbamato de terc-butilo como un aceite amarillo (450 mg, 83,1 %) (ESI 324,2 [M+H] +). El racemato se separó mediante SFC G quiral preparativa para dar el pico 1, asignado como (S)-(3-(3,6-dimetilpirazin-2-il)-5-hidroxipentil)(metil)carbamato de terc-butilo (190 mg), y el pico 2, asignado como (R)-(3-(3,6-dimetilpirazin-2-il)-5-hidroxipentil)(metil)carbamato de terc-butilo (160 mg).

Etapa 8: (R)-(3-(3,6-dimetilpirazin-2-il)-5-oxopentil)(metil)carbamato de terc-butilo



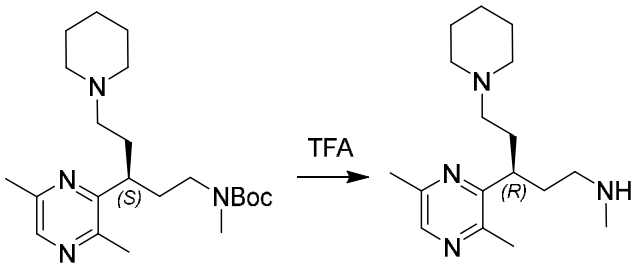
A una solución de (R)-(3-(3,6-dimetilpirazin-2-il)-5-hidroxipentil)(metil)carbamato de terc-butilo (160 mg, 0,5 mmol, 1,0 eq.) en DCM (5 ml) se añadió periodinano de Dess-Martin (254 mg, 0,6 mmol, 1,2 eq.) a 0 °C. Después, la reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con Na_2CO_3 acuoso saturado (3 x 50 ml). La solución orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar (R)-(3-(3,6-dimetilpirazin-2-il)-5-oxopentil)(metil)carbamato de terc-butilo como un aceite amarillo (160 mg, 0,5 mmol, crudo) (ESI 322,2 $[M+H]^+$). El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 9: (S)-(3-(3,6-dimetilpirazin-2-il)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)-carbamato de terc-butilo



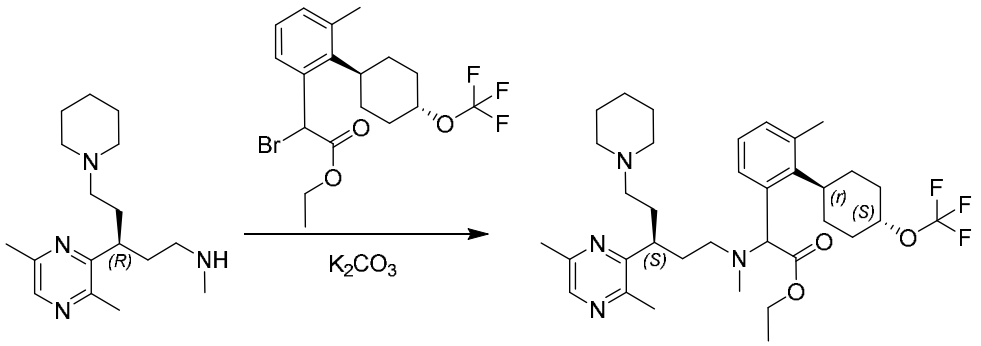
A una solución de (R)-(3-(3,6-dimetilpirazin-2-il)-5-oxopentil)(metil)carbamato de terc-butilo (160 mg, 0,5 mmol, crudo, 1,0 eq.) en dicloroetano (5 ml) se añadió piperidina (85 mg, 1,0 mmol, 2 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 1 hora. Después se añadió $NaBH(OAc)_3$ (318 mg, 1,5 mmol, 3,0 eq.) a la reacción. La mezcla de reacción se dejó que continuara en agitación a TA durante 1 hora más. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM 9:1: MeOH) para dar (S)-(3-(3,6-dimetilpirazin-2-il)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)carbamato de terc-butilo como un aceite amarillo (140 mg, 71,7 %) (ESI 391,3 $[M+H]^+$).

Etapa 10: (R)-3-(3,6-dimetilpirazin-2-il)-N-metil-5-(piperidin-1-il)pentan-1-amina



A una solución de (S)-(3-(3,6-dimetilpirazin-2-il)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)carbamato de terc-butilo (140 mg, 0,36 mmol, 1,0 eq.) en DCM (1 ml) se añadió TFA (0,5 ml, 6,5 mmol, 18,1 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 2 horas y se concentró al vacío para obtener (R)-3-(3,6-dimetilpirazin-2-il)-N-metil-5-(piperidin-1-il)pentan-1-amina (140 mg, 0,36 mmol, crudo) (ESI 291,3 $[M+H]^+$). El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa.

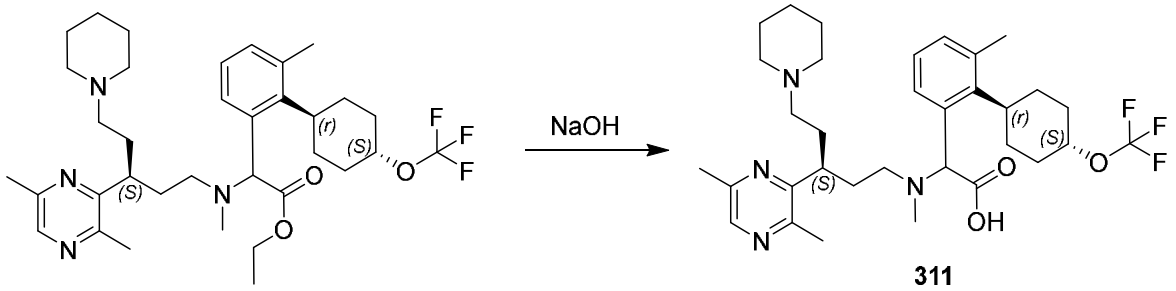
Etapa 11: 2-(((S)-3-(3,6-dimetilpirazin-2-il)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo



A una solución de (R)-3-(3,6-dimetilpirazin-2-il)-N-metil-5-(piperidin-1-il)pentan-1-amina (140 mg, 0,36 mmol, crudo, 1,0 eq.) en ACN (5 ml) se añadió K_2CO_3 (248 mg, 1,8 mmol, 5,0 *eq.*). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 15 min. Después, se añadió 2-bromo-2-(3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo (152 mg, 0,36 mmol, 1,0 *eq.)*. La reacción se dejó que continuara en agitación a 80 °C durante 1 hora más. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó

mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM 95:5: MeOH) para dar 2-(((S)-3-(3,6-dimetilpirazin-2-il)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)-amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo como un aceite amarillo (150 mg, 65,8 %) (ESI 633,4 $[M+H]^+$).

Etapa 12: ácido 2-(((S)-3-(3,6-dimetilpirazin-2-il)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acético

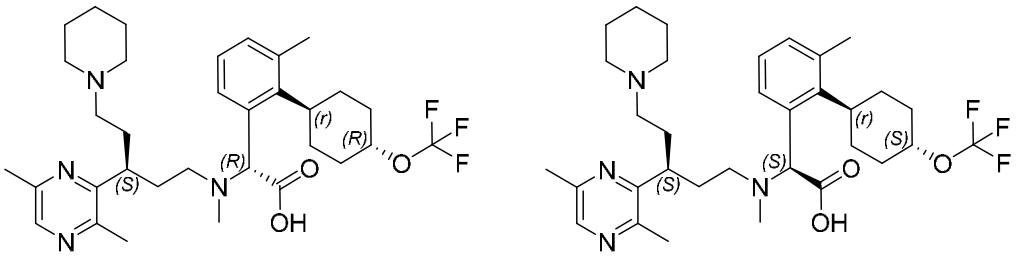


A una solución de 2-(((S)-3-(3,6-dimetilpirazin-2-il)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)-fenil)acetato de etilo (150 mg, 0,24 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (4 ml) y H_2O (1 ml) se añadió NaOH (48 mg, 1,2 mmol, 5,0 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a 80 °C durante 16 horas y después se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por HPLC A preparativa (30-70 % CH_3CN) para dar **311** como un sólido blanco (130 mg, 89,5 %). Los estereoisómeros se separaron además mediante SFC A quiral preparativa para dar **311-2P1** (52 mg) y **311-2P2** (46 mg).

311-2P1, asignado como ácido (R)-2-(((S)-3-(3,6-dimetilpirazin-2-il)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4R)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acético. LC/MS ESI 605,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz,

CD_3OD) δ 8,25 – 7,98 (m, 1H), 7,57 – 7,26 (m, 1H), 7,20 – 6,89 (m, 2H), 4,73 – 4,17 (m, 2H), 3,27 – 3,01 (m, 2H), 2,87 (s, 1H), 2,74 – 2,38 (m, 17H), 2,36 (s, 1H), 2,15 (d, *J* = 10,5 Hz, 5H), 2,09 – 1,94 (m, 3H), 1,91 – 1,64 (m, 4H), 1,57 (s, 5H), 1,46 (s, 2H).

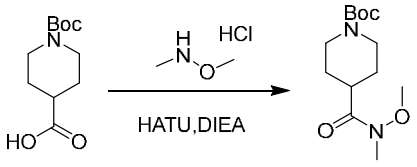
311-2P2, asignado como ácido (S)-2-(((S)-3-(3,6-dimetilpirazin-2-il)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acético. LC/MS ESI 605,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 – 8,04 (m, 1H), 7,71 – 7,24 (m, 1H), 7,27 – 6,81 (m, 2H), 4,74 – 4,23 (m, 2H), 3,40 (s, 1H), 3,22 (s, 1H), 2,94 – 2,53 (m, 7H), 2,52 – 2,40 (m, 12H), 2,38 (s, 1H), 2,30 – 2,06 (m, 5H), 2,05 – 1,86 (m, 4H), 1,80 – 1,56 (m, 7H), 1,51 (s, 2H).



311-2P1 **311-2P2**

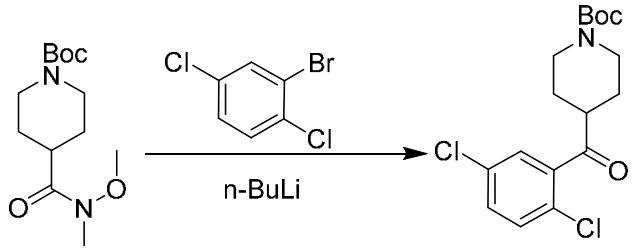
Ejemplo 29: Preparación del compuesto 312-2P2

Etapa 1: 4-(metoxi(metil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)piperidina-4-carboxílico (15 g, 65,5 mmol, 1,0 eq.), clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (7,0 g, 72,0 mmol, 1,1 eq.) y DIEA (21 g, 163,8 mmol, 2,5 eq.) en DCM (100 ml) se añadió HATU (30 g, 78,6 mmol, 1,2 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 3 horas y después se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con DCM (2 x 300 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo 3:2: EtOAc) para dar 4-(metoxi(metil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro (15 g, 84 %) (ESI 217,1 $[M\text{-}tButyl+H]^+$).

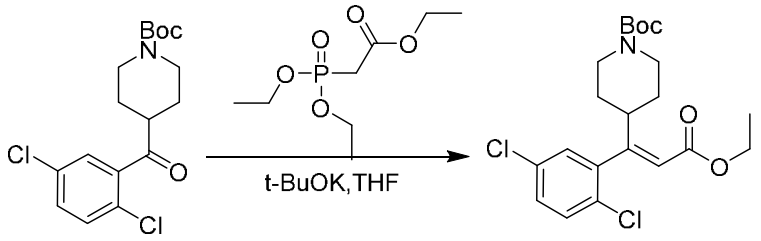
Etapa 2: 4-(2,5-diclorobenzoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 2-bromo-1,4-diclorobenceno (7,5 g, 33,1 mmol, 1,2 eq.) en THF anhidro (60 ml) a -78 °C se añadió n-BuLi (1,6 M en hexano, 24 ml, 38,6 mmol, 1,4 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a -78 °C durante 1 hora. Después se añadió 4-(metoxi(metil)-carbamoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (7,5 g, 27,6 mmol, 1,0 eq.) en THF (15 ml). La reacción se dejó que continuara en agitación a -78 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Las soluciones

orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo 85:15: EtOAc) para dar 4-(2,5-diclorobenzoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo (7,4 g, 76 %) (ESI 380,0 $[M+Na]^+$).

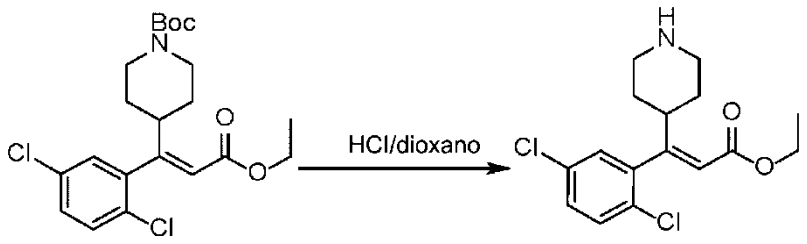
Etapa 3: (E)-4-(1-(2,5-diclorofenil)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (13,2 g, 58,8 mmol, 3,0 eq.) en THF anhidro (100 ml) a 0 °C se añadió t-BuOK (6,6 g, 58,8 mmol, 3,0 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 3 horas. Después se añadió una solución de 4-(2,5-diclorobenzoil)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (7,0 g, 19,6 mmol, 1,0 eq.) en THF (20 ml) y se dejó que la mezcla de reacción continuara en agitación a 0 °C durante otras 12 horas. La reacción se inactivó después mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo 85:15: EtOAc) para dar

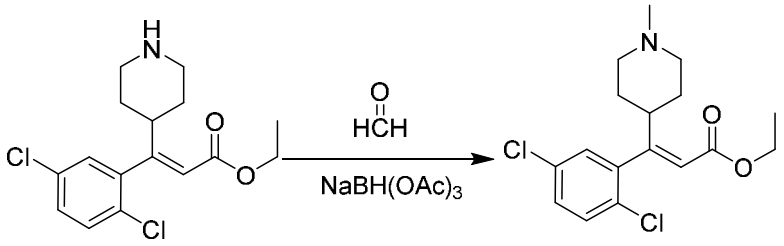
(E)-4-(1-(2,5-diclorofenil)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro (7,0 g, 83 %) (ESI 450,1 $[M+Na]^+$).

Etapa 4: clorhidrato de (E)-3-(2,5-diclorofenil)-3-(piperidin-4-il)acrilato de etilo



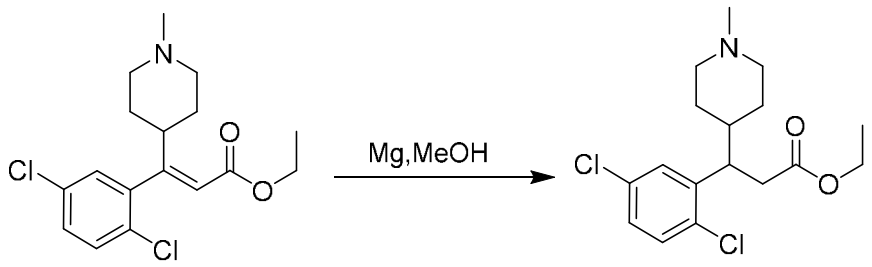
A una solución de (E)-4-(1-(2,5-diclorofenil)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,0 g, 9,4 mmol, 1,0 *eq.*) en DCM (30 ml) se añadió HCl-dioxano 4M (11,8 ml, 47,0 mmol, 5,0 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 2 horas y después se concentró al vacío para obtener clorhidrato de (E)-3-(2,5-diclorofenil)-3-(piperidin-4-il)acrilato de etilo como un sólido blanco (4,0 g, 9,4 mmol, crudo) (ESI 328,1 $[M+H]^+$). El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 5: (E)-3-(2,5-diclorofenil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)acrilato de etilo



A una solución de clorhidrato de (E)-3-(2,5-diclorofenil)-3-(piperidin-4-il)acrilato de etilo (4,0 g, 9,4 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (30 ml) se añadió HCHO acuoso al 33 % (4,7 g, 47 mmol, 5,0 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 1 hora. Después se añadió $NaBH(OAc)_3$ (4,0 g, 18,8 mmol, 2,0 eq.) y la reacción se dejó que continuara en agitación a TA durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con DCM (3 x 200 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM 90:10: MeOH) para dar (E)-3-(2,5-diclorofenil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)acrilato de etilo como aceite incoloro (2,7 g, 84 %) (ESI 342,1 $[M+H]^+$).

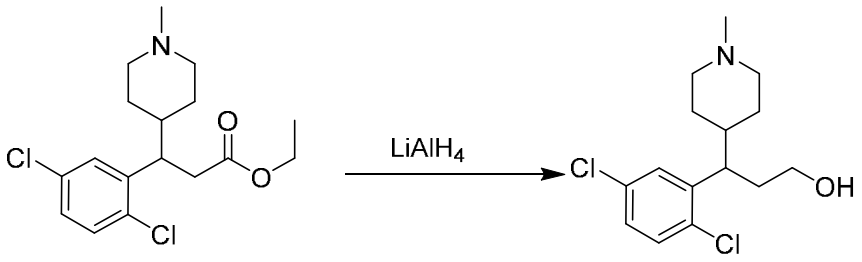
Etapa 6: 3-(2,5-diclorofenil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)propanoato de etilo



A una solución de (E)-3-(2,5-diclorofenil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)acrilato de etilo (2,4 g, 7,0 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (40 ml) a 0 °C se añadió Mg (1,0 g, 42 mmol, 6,0 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 3 horas. La reacción se inactivó después mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con

salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM 90:10: MeOH) para dar 3-(2,5-diclorofenil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)propanoato de etilo como un aceite incoloro (2,1 g, 88 %) (ESI 344,0 $[M+H]^+$).

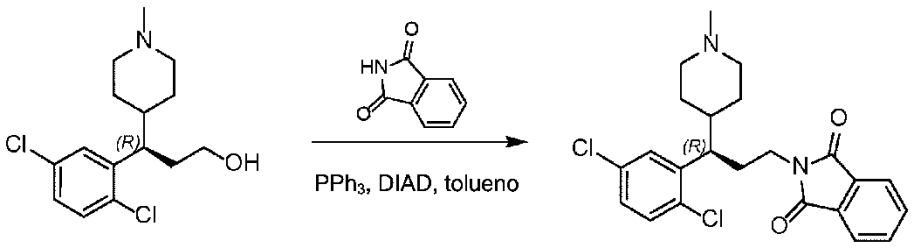
Etapa 7: (S)-3-(2,5-diclorofenil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)propan-1-ol



A una solución de 3-(2,5-diclorofenil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)propanoato de etilo (2,1 g, 6,1 mmol, 1,0 eq.) en THF (20 ml) a 0 °C se añadió LAH (2,5 M en THF, 3,2 ml, 7,9 mmol, 1,3 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a 0 °C durante 1 hora y después se inactivó mediante la adición de agua (0,23 ml). Se dejó que la mezcla continuara agitando a 0 °C durante otros 10 min. Después se añadieron secuencialmente NaOH acuoso al 15 % (0,23 ml) y agua (0,69 ml). La mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante otros 15 min. La mezcla se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM 90:10: MeOH) para dar 3-(2,5-diclorofenil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)propan-1-ol racémico (1,5 g, 83 %) como un aceite incoloro. Los enantiómeros se separaron mediante SFC O quiral preparativa para dar el pico 1, asignado como (S)-3-(2,5-diclorofenil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)propan-1-ol (700 mg), y

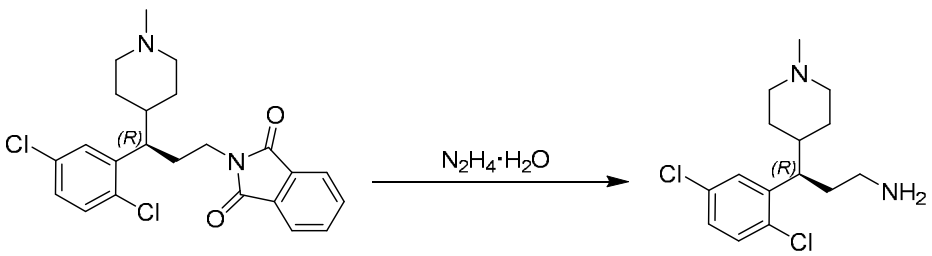
el pico 2, asignado como (R)-3-(2,5-diclorofenil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)propan-1-ol como un aceite incoloro (650 mg). (ESI 302,1 [M+H]+).

Etapa 8: (R)-2-(3-(2,5-diclorofenil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona



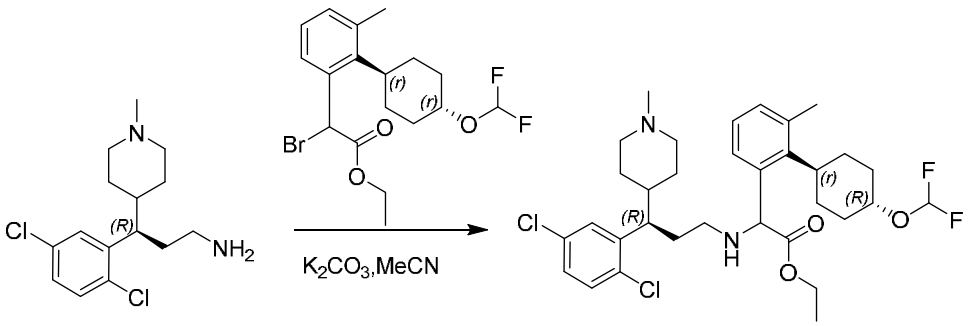
A una solución de (R)-3-(2,5-diclorofenil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)propan-1-ol (650 mg, 2,2 mmol, 1,0 eq) e isoindolina-1,3-diona (420 mg, 2,9 mmol, 1,3 eq.) en tolueno (20 ml) a 0 °C se añadió trifenilfosfina (750 mg, 2,9 mmol, 1,3 eq.) y DIAD (580 mg, 2,9 mmol, 1,3 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a 70 °C durante 3 horas. Después de enfriar a TA, la reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM 90:10: MeOH) para dar (R)-2-(3-(2,5-diclorofenil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona como un aceite incoloro (800 g, 87 %) (ESI 431,1 $[M+H]^+$).

Etapa 9: (R)-3-(2,5-diclorofenil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)propan-1-amina



A una solución de (R)-2-(3-(2,5-diclorofenil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)propil)isoindolina-1,3-diona (800 mg, 1,9 mmol, 1,0 eq) en EtOH (30 ml) a temperatura ambiente se añadió hidrato de hidrazina al 98 % (480 g, 9,5 mmol, 5,0 eq). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se dejó agitar durante 1 hora. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para obtener (R)-3-(2,5-diclorofenil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)propan-1-amina como un aceite incoloro (560 mg, 1,9 mmol, crudo) (ESI 301,1 $[M+H]^+$). El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa.

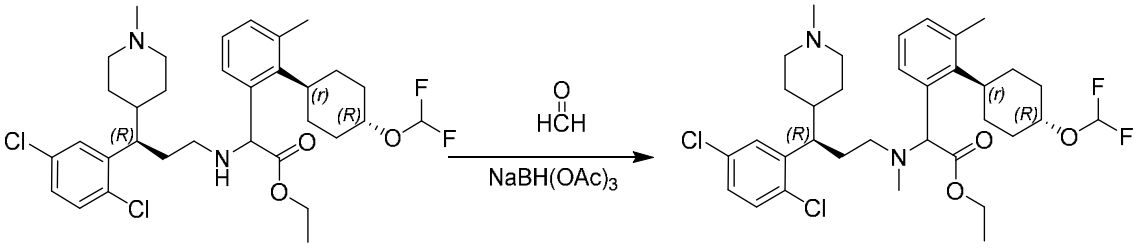
Etapa 10: 2-(((R)-3-(2,5-diclorofenil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)propil)amino)-2-(2-((1r,4R)-4-(difluorometoxi)ciclohexil)-3-metilfenil)acetato de etilo



A una solución de (R)-3-(2,5-diclorofenil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)propan-1-amina (200 mg, 0,7 mmol, crudo) en ACN (6 ml) se añadió K_2CO_3 (210 mg, 1,5 mmol, 3,0 *eq.*). La mezcla se dejó agitar a TA durante 15 min. Después se añadió 2-bromo-2-(2-((1r,4r)-4-(difluorometoxi)ciclohexil)-3-metilfenil)acetato de etilo (200 mg, 0,5 mmol, 1,0 *eq.*) y la mezcla se calentó a 80 °C y se dejó agitar durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM 9:1: MeOH) para dar 2-

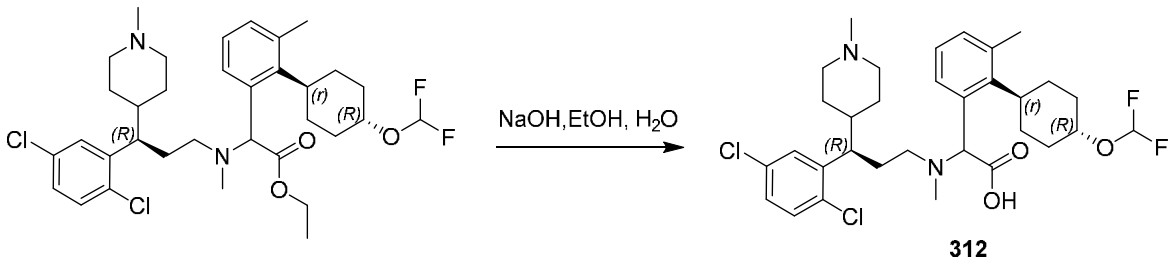
(((R)-3-(2,5-diclorofenil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)propil)amino)-2-(2-((1r,4R)-4-(difluorometoxi)ciclohexil)-3-metilfenil)acetato de etilo como un aceite incoloro (210 mg, 68 %) (ESI 625,3 $[M+H]^+$).

Etapa 11: 2-(((R)-3-(2,5-diclorofenil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)propil)(metil)amino)-2-(2-((1r,4R)-4-(difluorometoxi)ciclohexil)-3-metilfenil)acetato de etilo



A una solución de 2-(((R)-3-(2,5-diclorofenil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)propil)amino)-2-(2-((1r,4R)-4-(difluorometoxi)ciclohexil)-3-metilfenil)acetato de etilo (210 mg, 0,34 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (6 ml) se añadió HCHO acuoso al 33 % (170 mg, 1,7 mmol, 5,0 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 1 hora. Después se añadió $NaBH(OAc)_3$ (220 g, 1,02 mmol, 3,0 eq.) y la mezcla de reacción se dejó que continuara en agitación a TA durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (80 ml) y se extrajo con DCM (3 x 80 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM 90:10: MeOH) para dar 2-(((R)-3-(2,5-diclorofenil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)propil)(metil)amino)-2-(2-((1r,4R)-4-(difluorometoxi)ciclohexil)-3-metilfenil)acetato de etilo como un aceite incoloro (190 mg, 90 %) (ESI 639,2 $[M+H]^+$).

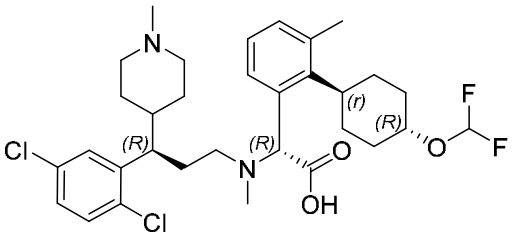
Etapa 12: ácido 2-(((R)-3-(2,5-diclorofenil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)propil)(metil)amino)-2-(2-((1r,4R)-4-(difluorometoxi)ciclohexil)-3-metilfenil)acético



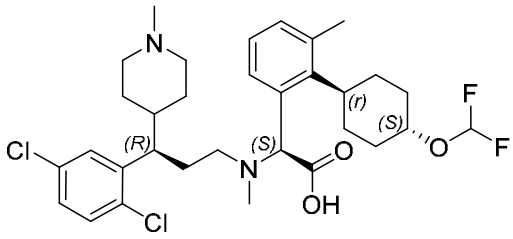
A una mezcla de 2-(((R)-3-(2,5-diclorofenil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)propil)(metil)amino)-2-(2-((1r,4R)-4-(difluorometoxi)ciclohexil)-3-metilfenil)acetato de etilo (190 mg, 0,3 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (3 ml) y H_2O (1 ml) se añadió NaOH (120 mg, 3,0 mmol, 10,0 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a 60 °C durante 16 horas y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante HPLC A preparativa (30-70 % de CH_3CN) para dar una mezcla de productos estereoisoméricos **312** como un sólido blanco (130 mg, 70 %). Los estereoisómeros se separaron además mediante SFC I quiral preparativa para dar **312-P1** (65 mg) y **312-P2** (60 mg).

312-2P1, asignado como ácido (R)-2-(((R)-3-(2,5-diclorofenil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)propil)(metil)amino)-2-(2-((1r,4R)-4-(difluorometoxi)ciclohexil)-3-metilfenil)acético. LC/MS ESI 583,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,72 – 6,64 (m, 5H), 6,61 – 6,16 (m, 1H), 4,80 – 4,58 (m, 1H), 4,28 – 3,96 (m, 1H), 3,57 – 3,36 (m, 1H), 3,25 – 2,97 (m, 2H), 2,95 – 2,28 (m, 14H), 2,30 – 1,89 (m, 7H), 1,85 – 1,26 (m, 7H), 1,18 – 0,95 (m, 1H).

312-2P2, asignado como ácido (S)-2-(((R)-3-(2,5-diclorofenil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)propil)(metil)amino)-2-(2-((1r,4S)-4-(difluorometoxi)ciclohexil)-3-metilfenil)acético. LC/MS ESI 583,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,55 – 6,94 (m, 5H), 6,66 – 6,01 (m, 1H), 4,84 – 4,74 (m, 1H), 4,35 – 4,05 (m, 1H), 3,43 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,29 – 3,19 (m, 1H), 3,16 – 2,98 (m, 1H), 2,96 – 2,57 (m, 10H), 2,55 – 2,41 (m, 3H), 2,39 – 2,26 (m, 2H), 2,22 – 1,73 (m, 8H), 1,72 – 1,42 (m, 5H), 1,37 – 1,23 (m, 1H).



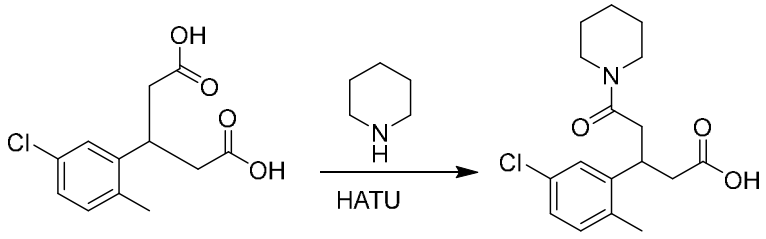
312-2P1



312-2P2

Ejemplo 30: Preparación del compuesto 313-1P2

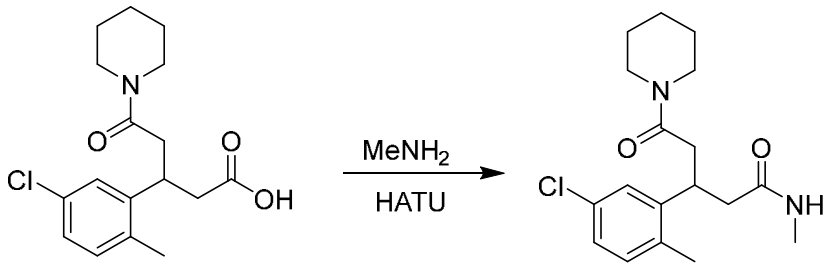
Etapa 1: ácido 3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-oxo-5-(piperidin-1-il)pentanoico



A una solución de ácido 3-(5-cloro-2-metilfenil)pentanodioico (4,2 g, 16,4 mmol, 1,0 eq.), DIEA (4,23 g, 32,8 mmol, 2,0 eq.) y HATU (7,49 g, 19,7 mmol, 1,2

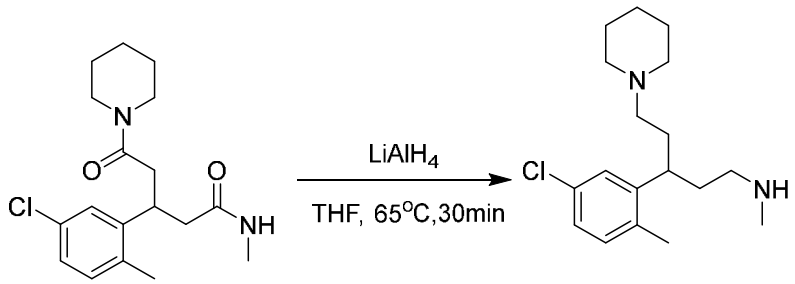
eq.) en DCM (50 ml) se añadió piperidina (1,67 g, 19,7 mmol, 1,2 eq.) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 3 horas. La mezcla se diluyó después con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM 9:1: metanol) para dar ácido 3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-oxo-5-(piperidin-1-il)pentanoico como un sólido amarillo (1,3 g, 24,5 %) (ESI 324,1 $[M+H]^+$).

Etapa 2: 3-(5-cloro-2-metilfenil)-N-metil-5-oxo-5-(piperidin-1-il)pentanamida



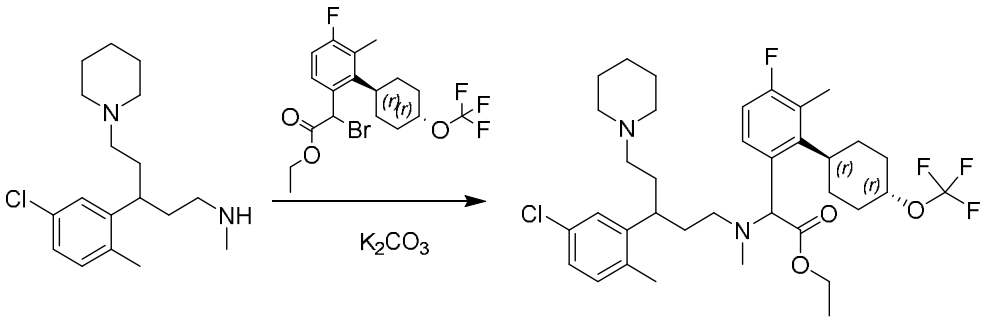
Se añadió HATU (1,82 g, 4,8 mmol, 1,2 eq.) a una solución de ácido 3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-oxo-5-(piperidin-1-il)pentanoico (1,3 g, 4,0 mmol, 1,0 eq.), DIEA (1,55 g, 12,0 mmol, 3,0 eq.) y clorhidrato de metilamina (405 mg, 6,0 mmol, 1,5 eq.) en DCM (20 ml). Después de agitar a TA durante 3 horas, la mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM 9:1: metanol) para dar 3-(5-cloro-2-metilfenil)-N-metil-5-oxo-5-(piperidin-1-il)pentanamida como un sólido amarillo (930 mg, 69,0 %) (ESI 337,2 $[M+H]^+$).

Etapa 3: 3-(5-cloro-2-metilfenil)-N-metil-5-(piperidin-1-il)pentan-1-amina



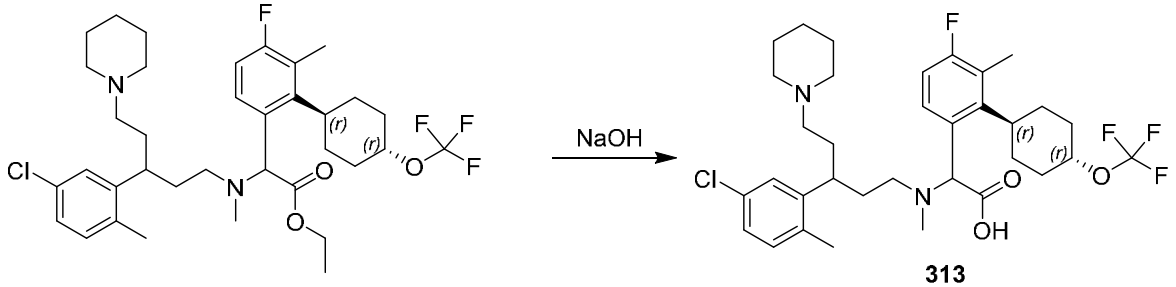
A una solución de 3-(5-cloro-2-metilfenil)-N-metil-5-oxo-5-(piperidin-1-il)pentanamida (930 mg, 2,8 mmol, 1,0 eq.) en THF (25 ml) a 0 °C se añadió LAH (2,5 M en THF, 2,2 ml, 5,5 mmol, 2,0 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a 65 °C durante 0,5 h y después se inactivó mediante la adición de agua (0,3 ml). Se dejó que la mezcla continuara en agitación a 0 °C durante otros 10 min. Después se añadieron secuencialmente NaOH al 15 % acuoso (0,3 ml) y agua (1,0 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante otros 15 min, después se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para dar 3-(5-cloro-2-metilfenil)-N-metil-5-(piperidin-1-il)pentan-1-amina como un aceite amarillo (450 mg) (ESI 309,2 $[M+H]^{+)}$. El producto crudo se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 4: 2-((3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)-amino)-2-(4-fluoro-3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)-fenil)acetato de etilo



A una solución de 3-(5-cloro-2-metilfenil)-N-metil-5-(piperidin-1-il)pentan-1-amina (450 mg, 1,5 mmol) en ACN (10 ml) se añadió K_2CO_3 (607 mg, 4,4 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se dejó agitar a TA durante 15 min. Después se añadió 2-bromo-2-(4-fluoro-3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acetato de etilo (528 mg, 1,2 mmol, 0,8 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a 70 °C durante otras 16 horas y después se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM 6:1:metanol) para dar 2-((3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(4-fluoro-3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)-fenil)acetato de etilo como un aceite marrón (410 mg, 51 %) (ESI 669,3 $[M+H]^+$).

Etapa 5: ácido 2-((3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)amino)-2-(4-fluoro-3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acético



313

A una solución de 2-((3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)-(metil)amino)-2-(4-fluoro-3-metil-2-((1r,4r)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)-fenil)acetato de etilo (410 mg, 0,61 mmol, 1,0 eq.) en etanol (4 ml) y agua (1 ml) se añadió NaOH (122 mg, 3,0 mmol, 5,0 eq.). La mezcla de reacción se dejó agitar a 60 °C durante 16 horas. El pH de la mezcla se ajustó a ~ 6 con 1 N HCl. Después se eliminaron los disolventes al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC A preparativa (30-70 % de CH_3CN) para dar una mezcla de estereoisómeros **313** como un sólido blanco (350 mg, 90 %). Los estereoisómeros se separaron además mediante SFC G quiral preparativa para dar **313-1** (120 mg) y **313-2** (120 mg). **313-1** se separó adicionalmente mediante SFC A quiral preparativa para dar **313-1P1** (40 mg) y **313-1P2** (38 mg). **313-2** se separó mediante SFC A quiral preparativa para dar **313-2P1** (407 mg) y **313-2P2** (40 mg).

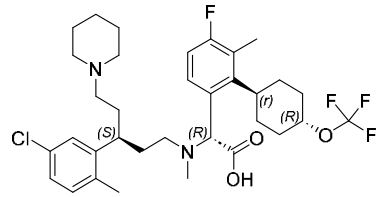
313-1P1, ácido (R)-2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)-amino)-2-(4-fluoro-3-metil-2-((1r,4R)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acético, LC/MS ESI 641,3 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,57 – 7,42 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,14 – 7,05 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,41 (d, *J* = 34,8 Hz, 2H), 3,43 (d, *J* = 36,3 Hz, 1H), 3,04 (t, *J* = 40,9 Hz, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,43 (s, 4H), 2,34 (d, *J* = 2,5 Hz, 3H), 2,24 (d, *J* = 20,4 Hz, 4H), 2,17 – 2,07 (m, 4H), 2,00 – 1,80 (m, 4H), 1,76 – 1,50 (m, 8H).

313-1P2, ácido (S)-2-(((S)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)-amino)-2-(4-fluoro-3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acético, LC/MS ESI 641,3 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,60 (d, *J* = 89,3 Hz, 1H), 7,26 – 7,05 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 4,40 (d, *J* =

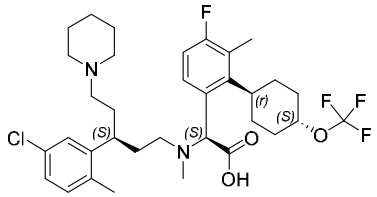
29,4 Hz, 2H), 3,42 (d, *J* = 46,2 Hz, 1H), 3,25 – 2,94 (m, 1H), 2,94 – 2,57 (m, 7H), 2,42 (s, 4H), 2,30 (d, *J* = 29,4 Hz, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,18 – 2,02 (m, 4H), 1,99 – 1,76 (m, 5H), 1,76 – 1,49 (m, 8H).

313-2P1, ácido (R)-2-(((R)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)-amino)-2-(4-fluoro-3-metil-2-((1r,4R)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acético, LC/MS ESI 641,3 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,59 – 7,39 (m, 1H), 7,10 (d, *J* = 23,7 Hz, 3H), 6,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,50 (t, *J* = 60,9 Hz, 2H), 3,26 – 2,96 (m, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,81 – 2,52 (m, 9H), 2,42 – 2,26 (m, 5H), 2,24 – 1,95 (m, 10H), 1,92 – 1,73 (m, 4H), 1,71 – 1,49 (m, 8H).

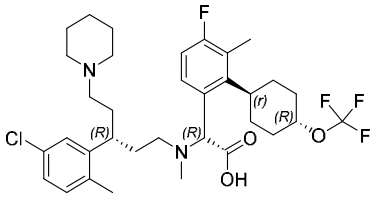
313-2P2, ácido (S)-2-(((R)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(piperidin-1-il)pentil)(metil)-amino)-2-(4-fluoro-3-metil-2-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)fenil)acético, LC/MS ESI 641,3 [M+H]+. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,35 (d, *J* = 33,7 Hz, 1H), 11,06 (d, *J* = 24,3 Hz, 3H), 10,83 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,62 – 8,26 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,92 – 6,49 (m, 10H), 6,26 (d, *J* = 2,5 Hz, 5H), 6,21 – 6,01 (m, 8H), 5,78 (d, *J* = 41,7 Hz, 5H), 5,71 – 5,44 (m, 9H).



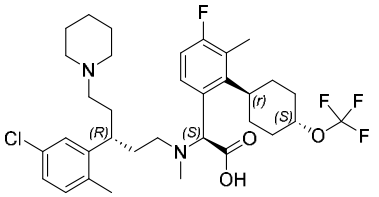
313-1P1



313-1P2



313-2P1



313-2P2

Se prepararon compuestos adicionales de la invención usando rutas sintéticas similares a las descritas en los Ejemplos 1-30, sustituyendo los reactivos, las condiciones de purificación y las condiciones de separación apropiados.

Caracterización de LCMS de compuestos adicionales:

Ident. de patente	MW exacto	ESI (M+H)+		Ident. de patente	MW exacto	ESI (M+H)+		Ident. de patente	MW exacto	ESI (M+H)+
1-P2	595,28	596,3		**69-P1**	600,35	601,5		**137-P2**	634,31	635,1
2-P2	613,27	614,3		**70-P2**	642,33	643,3		**138-P2**	620,3	621,2
3-P2	585,31	586,3		**71-P2**	629,38	630,5		**139-P2**	612,35	613,2
4-P2	599,25	600,3		**72-P2**	656,3	657,0		**140-P1**	624,35	625,5
5-P1	621,29	622,3		**73-P2**	644,38	645,0		**141-P2**	606,34	607,3
6-P1	567,32	568,3		**74-P2**	626,29	627,3		**142-P1**	632,36	633,3
7-P2	541,31	542,3		**75-P2**	641,3	642,3		**143-P2**	618,42	619,2
8-P2	595,28	596,3		**76-P2**	641,3	642,3		**144-P2**	673,31	674,3
9-P2	613,27	614,3		**77-P2**	630,34	631,1		**145-P2**	675,33	676,3
10-P2	609,29	610,3		**78-P2**	614,37	615,2		**146-P1**	637,33	638,3
11-P2	640,31	641,2		**79-P2**	626,29	627,3		**147-P1**	652,31	653,2
12-P2	583,35	584,3		**80-P2**	669,33	670,2		**148-P2**	610,33	611,2
13-P2	601,34	602,3		**81-P2**	659,25	660,0		**149-P2**	632,36	633,4
14-P2	629,31	630,2		**82-P2**	626,29	627,0		**150-P2**	612,27	613,3
15-P2	623,31	624,2		**83-P1**	622,31	623,3		**151-P2**	620,3	621,3
16-P2	594,29	595,3		**84-P2**	614,37	615,3		**152-P2**	624,34	625,3
17-P2	612,29	613,0		**85-P2**	626,29	627,0		**153-P2**	642,4	643,3
18-P2	619,34	620,3		**86-P2**	633,35	634,1		**154-P2**	628,27	629,3
19-P2	665,32	666,3		**87-P2**	633,35	634,0		**155-P2**	628,38	629,4
20-P2	629,31	630,3		**88-P2**	628,38	629,4		**156-P1**	630,26	631,2
21-P1	647,3	648,2		**89-P2**	639,32	640,2		**157-P2**	654,32	655,2
22-P2	622,33	623,3		**90-P1**	645,28	646,3		**158-P2**	626,37	627,4
23-P2	647,3	648,3		**91-P1**	641,3	642,1		**159-P2**	598,33	599,3

24-P2	626,3	627,3		**92-P2**	655,32	656,2		**160-P2**	616,32	617,3
25-P2	637,33	638,3		**93-P2**	629,38	630,3		**161-P2**	640,31	641,2
26-P2	623,31	624,3		**94-P2**	645,28	646,2		**162-P2**	636,33	637,2
27-P2	608,31	609,2		**95-P1**	610,39	611,4		**163-P2**	654,32	655,2
28-P2	621,29	622,3		**96-P2**	618,34	619,3		**164-P2**	650,35	651,2
29-P1	640,32	641,3		**97-P2**	644,28	645,0		**165-P1**	646,38	647,2
30-P2	631,26	632,2		**98-P2**	661,31	662,3		**166-P1**	612,35	613,3
31-P2	641,3	642,3		**99-P2**	609,29	610,3		**167-P2**	624,41	625,3
32-P2	659,29	660,3		**100-P2**	627,29	628,3		**168-P2**	653,34	654,2
33-P2	621,29	622,3		**101-P2**	633,35	634,2		**169-P2**	657,31	658,2
34-P1	621,29	622,3		**102-P2**	659,37	660,3		**170-P2**	610,39	611,4
35-P2	614,37	615,4		**103-P2**	667,32	668,3		**171-P2**	638,31	639,3
36-P2	596,37	597,3		**104-P2**	660,32	661,1		**172-P2**	608,3	609,2
37-P2	626,29	627,3		**105-P2**	626,29	627,3		**173-P2**	602,37	603,3
38-P2	608,3	609,3		**106-P2**	622,31	623,3		**174-P2**	588,43	589,3
39-P2	625,31	626,3		**107-P2**	637,33	638,2		**175-P2**	644,28	645,3
40-P2	632,36	633,3		**108-P2**	637,33	638,1		**176-P2**	629,38	630,3
41-P2	659,33	660,3		**109-P2**	644,28	645,0		**177-P2**	642,4	643,3
42-P2	643,3	644,3		**110-P2**	636,33	637,3		**178-P2**	643,39	644,3
43-P2	616,32	617,3		**111-P2**	609,29	610,3		**179-P2**	598,33	599,2
44-P2	632,36	633,3		**112-P2**	627,29	628,3		**180-P2**	626,29	627,1
45-P2	598,33	599,2		**113-P2**	615,36	616,3		**181-P2**	612,35	613,3
46-P2	622,31	623,3		**114-P2**	641,3	642,3		**182-P2**	659,29	660,3
47-P2	628,39	629,4		**115-P1**	637,33	638,2		**183-P2**	655,32	656,2
48-P2	657,31	658,3		**116-P2**	626,29	627,2		**184-P2**	622,31	623,2
49-P2	671,33	672,3		**117-P2**	637,33	638,4		**185-P2**	668,34	669,2
50-P2	620,3	621,3		**118-P2**	638,29	639,1		**186-P2**	608,3	609,2
51-P2	636,33	637,3		**119-P2**	626,37	627,5		**187-P2**	612,27	613,2
52-P2	626,37	627,2		**120-P2**	624,35	625,3		**188-P2**	628,38	629,4
53-P2	614,37	615,3		**121-P2**	628,32	629,2		**189-P2**	669,33	670,2
54-P1	612,35	613,4		**122-P2**	655,32	656,3		**190-P2**	640,31	641,3

55-P2	639,32	640,3		**123-P1**	666,32	667,3		**191-P2**	687,36	688,3
56-P2	612,35	613,3		**124-P2**	602,33	603,3		**192-P2**	671,33	672,3
57-P2	612,35	613,3		**125-P2**	608,37	609,3		**193-P2**	630,26	630,7
58-P2	632,36	633,3		**126-P2**	651,32	652,2		**194-P2**	641,3	641,7
59-P2	618,34	619,3		**127-P2**	606,34	607,3		**195-P2**	628,32	628,7
60-P4	629,38	630,2		**128-P2**	627,29	628,3		**196-P2**	647,35	648,2
61-P2	661,29	662,3		**129-P2**	629,38	630,4		**197-P2**	665,34	666,2
62-P2	630,34	631,3		**130-P2**	666,32	667,3		**198-P2**	638,31	639,3
63-P2	614,37	615,3		**131-P2**	624,34	625,2		**199-P2**	626,29	627,2
64-P2	616,32	617,1		**132-P2**	622,39	623,3		**200-P2**	626,29	627,2
65-P2	634,31	635,3		**133-P2**	610,33	611,3		**201-P2**	640,31	641,3
66-P2	632,36	633,2		**134-P2**	594,42	595,3		**202-P2**	627,29	628,3
67-P1	630,34	631,3		**135-P2**	652,31	653,3		**203-P2**	628,31	629,2
				136-P2	608,37	609,3		**204-P2**	651,34	652,3

Caracterización de LCMS de compuestos adicionales:

Ident. de patente	MW exacto	ESI (M+H)+		Ident. de patente	MW exacto	ESI (M+H)+		Ident. de patente	MW exacto	ESI (M+H)+
080-P2	670,2	670,2		**358-1P2**	638,8	639,3		**384-2P2**	601,1	601,3
99-P2*	609,3	610,3		**359-1P2**	656,7	657,3		**385-1P2**	587,2	587,3
132-P2	623,3	623,3		**360-1P2**	662,3	662,3		**386-1P2**	631,7	631,4
152-P2	624,7	625,3		**361-2P2**	660,2	660,3		**387-2P2**	611,3	611,3
171-P2	639,2	639,3		**362-1P2**	605,2	605,2		**388-2P2**	579,1	579,2
198-P2	639,2	639,3		**363-1P2**	609,2	609,3		**389-2P2**	569,2	569,3
300-P3	613,1	613,2		**364-2P2**	624,7	625,2		**390-2P2**	614,1	614,1
301-P2	624,2	624,2		**365-2P2**	637,2	637,3		**391-1P2**	629,6	629,1
302-P2	624,2	623,8		**366-2P2**	659,2	659,3		**392-1P2**	677,7	678,3
303-1P2	623,2	623,3		**367-2P2**	641,2	641,3		**393-1P2**	677,7	678,2
304-P2	660,7	661,3		**368-1P2**	622,2	622,3		**394-1P2**	624,7	625,3
305-2P1	601,2	601,5		**369-1P2**	644,2	644,3		**395-1P2**	624,7	625
307-2P2	655,2	655,3		**370-1P2**	640,2	640,2		**396-1P2**	673,7	674,3

308-1P2	642,7	643,2		**371-1P2**	659,2	659,2		**399-1P2**	662,3	662,4
309-2P1	657,7	658,3		**372-1P2**	655,2	655,2		**400-1P1**	606,7	607,4
310-1P2	583,2	583,3		**373-2P2**	674,2	674,3		**401-P3**	642,7	643,2
311-2P2	604,7	605,4		**374-2P2**	670,2	670,4		**402-1P1**	589,6	589,3
312-2P2	611,6	611,2		**375-2P2**	659,2	659,3		**403-1P2**	597,3	597,2
313-1P2	640,3	641,3		**376-2P2**	655,2	655,3		**404-2P2**	643,7	644,2
350-1P1	641,2	641,3		**377-2P1**	656,2	656,3		**405-2P2**	625,7	626,3
351-2P2	616,2	616,4		**378-1P2**	730,3	730,3		**406-2P2**	603,8	604,3
352-1P2	631,1	631,2		**379-1P2**	609,2	609,3		**407-2P2**	602,8	603,4
353-1P2	630,1	630,3		**380-1P2**	623,2	623,3		**408-1P2**	616,8	617,4
354-1P2	613,1	613,1		**381-2P2**	642,2	642,3		**409-1P1**	619,2	619,3
355-P2	621,3	621,3		**382-P2**	643,7	644,4		**410-1P2**	603,7	603,3
356-1P2	643,2	643,2		**383-2P2**	604,7	605,4		**411-1P2**	620,8	621,5
357-2P2	638,2	638,2								

Condiciones de ensayo

Se usaron ensayos de polarización de fluorescencia (FP) para medir la actividad del compuesto a través de la competencia de unión con el péptido marcado con fluoresceína CRSDTLCGE {Lys (FITC)}. En el ensayo, se incubaron 6,5 nM de integrina a4b7 con el compuesto de prueba en 2 mM de cloruro de manganeso, 0,1 mM de cloruro de calcio, 20 mM de regulador HEPES a pH 7,3, 150 mM de cloruro de sodio, 0,01 % de Triton X-100, 2 % de DMSO y 3 nM del péptido etiquetado con fluoresceína. Ejecutando los ensayos en placas de 384 pocillos, la proteína integrina se preincubó con los compuestos de prueba durante 15 minutos a 22 °C antes de que se añadiera el péptido marcado con fluoresceína. Después de añadir el péptido marcado con fluoresceína, el ensayo se incubó a 22 °C durante 1 hora y se midió la polarización de fluorescencia. Los valores de IC50 se determinaron mediante regresión no lineal,

ajuste de curva de 4 parámetros. Los valores de IC_{50} de la Tabla 1 determinados por el ensayo de polarización de fluorescencia se clasifican como:

A: < 5 nM;

B: 5-500 nM; y

C: >500 nm.

Tabla 1. Tabla de datos de potencia

Compuesto	***a4b7 IC_{50}***		***Compuesto***	***a4b7 IC_{50}***		***Compuesto***	***a4b7 IC_{50}***
1-P2	B		**69-P1**	B		**137-P2**	A
2-P2	A		**70-P2**	A		**138-P2**	A
3-P2	B		**71-P2**	B		**139-P2**	A
4-P2	B		**72-P2**	A		**140-P1**	B
5-P1	A		**73-P2**	B		**141-P2**	A
6-P1	B		**74-P2**	A		**142-P1**	B
7-P2	C		**75-P2**	A		**143-P2**	A
8-P2	B		**76-P2**	A		**144-P2**	A
9-P2	A		**77-P2**	B		**145-P2**	B
10-P2	A		**78-P2**	A		**146-P1**	A
11-P2	A		**79-P2**	B		**147-P1**	B
12-P2	B		**80-P2**	B		**148-P2**	B
13-P2	B		**81-P2**	A		**149-P2**	A
14-P2	B		**82-P2**	A		**150-P2**	A
15-P2	A		**83-P1**	A		**151-P2**	B
16-P2	B		**84-P2**	A		**152-P2**	A
17-P2	B		**85-P2**	A		**153-P2**	A
18-P2	B		**86-P2**	B		**154-P2**	A
19-P2	A		**87-P2**	B		**155-P2**	B
20-P2	A		**88-P2**	A		**156-P1**	B
21-P1	B		**89-P2**	A		**157-P2**	A
22-P2	B		**90-P1**	B		**158-P2**	A

23-P2	B		**91-P1**	A		**159-P2**	B
24-P2	B		**92-P2**	A		**160-P2**	B
25-P2	A		**93-P2**	B		**161-P2**	B
26-P2	B		**94-P2**	B		**162-P2**	A
27-P2	B		**95-P1**	B		**163-P2**	A
28-P2	B		**96-P2**	B		**164-P2**	A
29-P1	B		**97-P2**	A		**165-P1**	B
30-P2	A		**98-P2**	B		**166-P1**	B
31-P2	A		**99-P2**			**167-P2**	B
32-P2	B		**100-P2**	B		**168-P2**	A
33-P2	B		**101-P2**	B		**169-P2**	B
34-P1	A		**102-P2**	B		**170-P2**	B
35-P2	B		**103-P2**	A		**171-P2**	A
36-P2	B		**104-P2**	A		**172-P2**	A
37-P2	A		**105-P2**	A		**173-P2**	A
38-P2	A		**106-P2**	A		**174-P2**	B
39-P2	B		**107-P2**	B		**175-P2**	A
40-P2	B		**108-P2**	A		**176-P2**	B
41-P2	B		**109-P2**	A		**177-P2**	B
42-P2	B		**110-P2**	A		**178-P2**	B
43-P2	A		**111-P2**	A		**179-P2**	A
44-P2	B		**112-P2**	A		**180-P2**	A
45-P2	A		**113-P2**	B		**181-P2**	A
46-P2	B		**114-P2**	A		**182-P2**	B
47-P2	B		**115-P1**	A		**183-P2**	B
48-P2	B		**116-P2**	A		**184-P2**	A
49-P2	B		**117-P2**	A		**185-P2**	B
50-P2	A		**118-P2**	A		**186-P2**	A
51-P2	A		**119-P2**	B		**187-P2**	A
52-P2	B		**120-P2**	A		**188-P2**	B
53-P2	B		**121-P2**	B		**189-P2**	A

54-P1	B		**122-P2**	A		**190-P2**	A
55-P2	A		**123-P1**	B		**191-P2**	B
56-P2	B		**124-P2**	B		**192-P2**	B
57-P2	A		**125-P2**	B		**193-P2**	A
58-P2	B		**126-P2**	A		**194-P2**	A
59-P2	A		**127-P2**	B		**195-P2**	A
60-P4	A		**128-P2**	A		**196-P2**	B
61-P2	B		**129-P2**	B		**197-P2**	B
62-P2	B		**130-P2**	A		**198-P2**	A
63-P2	B		**131-P2**	A		**199-P2**	A
64-P2	A		**132-P2**	B		**200-P2**	A
65-P2	B		**133-P2**	A		**201-P2**	A
66-P2	B		**134-P2**	B		**202-P2**	A
67-P1	B		**135-P2**	A		**203-P2**	B
68-P1	B		**136-P2**	A		**204-P2**	A

Tabla 1a. Tabla de datos de potencia adicional

Compuesto	***a4b7 IC_{50}***		***Compuesto***	***a4b7 IC_{50}***		***Compuesto***	***a4b7 IC_{50}***
080-P2	B		**358-1P2**	A		**384-2P2**	A
99-P2	A		**359-1P2**	A		**385-1P2**	B
132-P2	B		**360-1P2**	B		**386-1P2**	B
152-P2	A		**361-2P2**	B		**387-2P2**	A
171-P2	A		**362-1P2**	A		**388-2P2**	A
198-P2	A		**363-1P2**	B		**389-2P2**	B
300-P3	A		**364-2P2**	A		**390-2P2**	B
301-P2	A		**365-2P2**	B		**391-1P2**	A
302-P2	A		**366-2P2**	B		**392-1P2**	B
303-1P2	A		**367-2P2**	B		**393-1P2**	B
304-P2	B		**368-1P2**	B		**394-1P2**	B
305-2P1	B		**369-1P2**	A		**395-1P2**	B
307-2P2	B		**370-1P2**	A		**396-1P2**	B

308-1P2	A		**371-1P2**	A		**399-1P2**	B
309-2P1	B		**372-1P2**	A		**400-1P1**	B
310-1P2	A		**373-2P2**	A		**401-P3**	A
311-2P2	B		**374-2P2**	A		**402-1P1**	A
312-2P2	A		**375-2P2**	B		**403-1P2**	A
313-1P2	A		**376--2P2**	A		**404-2P2**	B
350-1P1	A		**377-2P1**	B		**405-2P2**	A
351-2P2	C		**378-1P2**	B		**406-2P2**	B
352-1P2	A		**379-1P2**	A		**407-2P2**	A
353-1P2	B		**380-1P2**	A		**408--1P2**	B
354-1P2	A		**381-2P2**	B		**409-1P1**	B
355-P2	B		**382-P2**	B		**410-1P2**	A
356-1P2	A		**383-2P2**	B		**411-1P2**	B
357-2P2	A						

De la descripción anterior, un experto en la técnica puede determinar fácilmente las características esenciales de esta invención, y sin apartarse del espíritu y alcance de esta, puede hacer varios cambios y modificaciones de la invención para adaptarla a varios usos y condiciones.

Todas las referencias, patentes o solicitudes, estadounidenses o extranjeras, citadas en la solicitud se incorporan en la presente como referencia en su totalidad como si estuvieran escritas. En caso de que surja alguna inconsistencia, prevalecerá el material literalmente descrito en la presente.

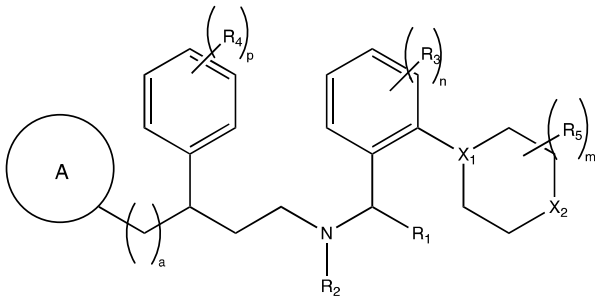
Equivalentes y alcance

La invención no debe limitarse en su alcance a las modalidades específicas descritas en los ejemplos que pretenden ilustrar algunos aspectos de la invención y cualquier modalidad que sea funcionalmente equivalente está dentro del alcance de esta

invención. De hecho, diversas modificaciones de la invención además de las que se muestran y describen en la presente serán evidentes para los expertos en la técnica y se pretende que caigan dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Se han citado varias referencias, cuyas descripciones completas se incorporan en la presente como referencia para todos los propósitos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I),

en donde:



es una estructura de anillo heterociclilo de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo C_{1-5} o alquiloxi C_{1-4}, en donde el alquilo C_{1-4} y alquiloxi C_{1-4} se sustituyen opcionalmente con uno o más halógenos;

a es 0, 1, 2 o 3;

X_1 es N o CR_a;

R_a es H, halógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

X_2 es NR_b o $CR_b´R_b´´$;

R_b es H, halógeno, alquilo C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}, OH, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, cicloalquiloxi C_{3-6}, o alquilo C_{1-4}-cicloalquiloxi C_{3-6}, y cada alquilo C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-

alquiloxi C_{1-4}, cicloalquiloxi C_{3-6}, o alquilo C_{1-4}-cicloalquiloxi C_{3-6} se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos, alquilo C_{1-4} o alquiloxi C_{1-4};

R_b' y R_b'' son cada uno independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}, OH, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4} alquiloxi C_{1-4}, cicloalquiloxi C_{3-6}, o alquilo C_{1-4}-cicloalquiloxi C_{3-6}, y cada alquilo C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquiloxi-C_{1-4}, cicloalquiloxi C_{3-6}, o alquilo C_{1-4}-cicloalquiloxilo C_{3-6} se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos, alquilo C_{1-4} o alquiloxi C_{1-4};

R_1 es H o -$COOR_{1b}$;

R_{1b} es H o alquilo C_{1-4};

R_2 es H o alquilo C_{1-4};

R_3 es H, alquilo C_{1-4}, o halógeno;

n es 0, 1, 2, 3, o 4;

R_4 es H, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, o halógeno;

p es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

R_5 es H, alquilo C_{1-4}, halógeno, alquiloxi C_{1-4}, OH, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, y cada uno alquilo C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi, C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, se sustituye opcionalmente con 1 a 4 R_7;

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8; y

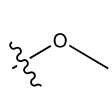
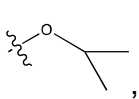
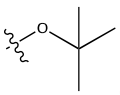
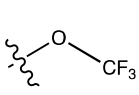
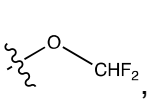
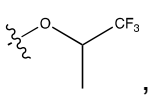
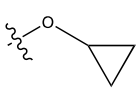
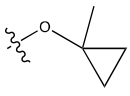
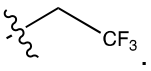
cada R_7 es independientemente halógeno.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_1 es COOH.

3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde R_2 es metilo.
4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R_b'' es H.
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde X_1 es CR_a.
6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde R_a es H.
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde X_2 es NR_b.
8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde R_b es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.
9. El compuesto de la reivindicación 8, en donde R_b es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más fluoro.
10. El compuesto de la reivindicación 9, en donde R_b es $-CH_2CF_3$.
11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde X_2 es $CR_b'R_b''$.
12. El compuesto de la reivindicación 11, en donde R_b'' es H.
13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 11-12, en donde R_b' es -O-alquilo C_{1-4}, en donde el alquilo C_{1-4} se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos.
14. El compuesto de la reivindicación 13, en donde R_b' es -O-alquilo C_{1-4} o -O-cicloalquilo C_{3-6}, en donde el alquilo C_{1-4} se sustituye opcionalmente con uno o más fluoro.
15. El compuesto de la reivindicación 14, en donde R_b' es $-O-CF_3$.
16. El compuesto de la reivindicación 14, en donde R_b' es $-O-CH_3$.
17. El compuesto de la reivindicación 14, en donde R_b' es alquilo -O-cicloalquilo C_3 opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4}.

18. El compuesto de la reivindicación 14, en donde R_b' es -O-cicloalquilo C_3 opcionalmente sustituido con metilo.

19. El compuesto de la reivindicación 13, en donde R_b' es -O-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más fluoro.

20. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde X_1 es CH y X_2 es CHR_b' y R_b' es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  .

21. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde m es 0.

22. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en donde R_3 y R_4 son cada uno independientemente halógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

23. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en donde R_3 y R_4 son cada uno independientemente fluoro, cloro o metilo opcionalmente sustituido con uno o más fluoro.

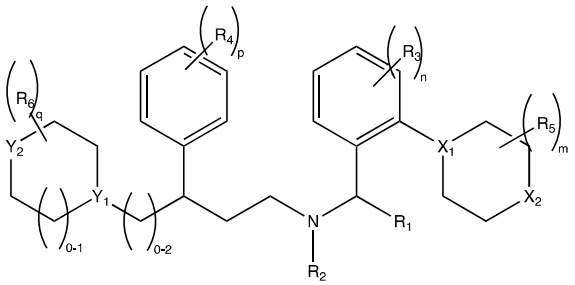
24. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde n y p son cada uno independientemente 1 o 2.

25. El compuesto de la reivindicación 24, en donde n es 1.

26. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-25, en donde m es 1.

27. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-25, en donde m es 2.

28. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable de este,



(IV)

en donde

Y_1 es N o CR_c;

R_c es H, halógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

Y_2 es NR_d o $CR_d´R_d´´$;

R_d es H, halógeno, alquilo C_{1-4} o heterocicloalquilo de 3-6 miembros, en donde el alquilo C_{1-4} o heterocicloalquilo de 3-6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos;

$R_d´$ y $R_d´´$ son cada uno independientemente H, halógeno, o alquilo C_{1-4}, y cada alquilo C_{1-4} se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos, alquilo C_{1-4} o alquiloxi C_{1-4};

R_6 es H, alquilo C_{1-5}, halógeno, alquiloxi C_{1-4}, OH, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, y cada alquilo C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquiloxilo C_{1-4}, se sustituye opcionalmente con 1 a 4 R_8;

q es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8; y

cada R_8 es independientemente halógeno.

29. El compuesto de la reivindicación 28, en donde Y_1 es N y Y_2 es NR_d.

30. El compuesto de la reivindicación 29, en donde R_d es alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6} o heterocicloalquilo de 3-6 miembros.

31. El compuesto de la reivindicación 30, en donde R_d es metilo.

32. El compuesto de la reivindicación 30, en donde R_d es isopropilo.

33. El compuesto de la reivindicación 30, en donde R_d es ciclopropilo.

34. El compuesto de la reivindicación 30, en donde R_d es tetrahidrofurano.

35. El compuesto de la reivindicación 28, en donde Y_2 es $CR_d´R_d´´$.

36. El compuesto de la reivindicación 35, en donde $R_d´´$ es H.

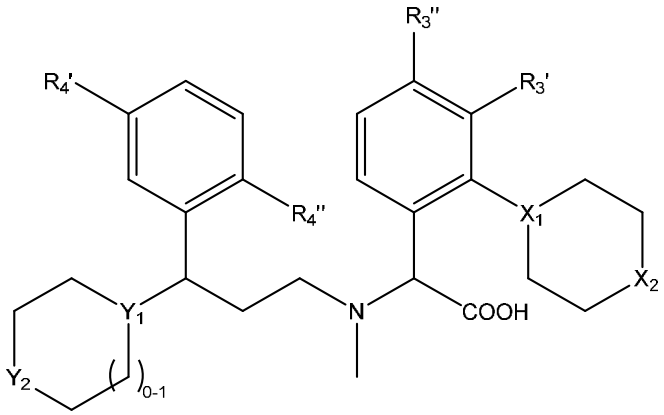
37. El compuesto de la reivindicación 36, en donde $R_d´$ es fluoro.

38. El compuesto de la reivindicación 36, en donde $R_d´$ es metoxi.

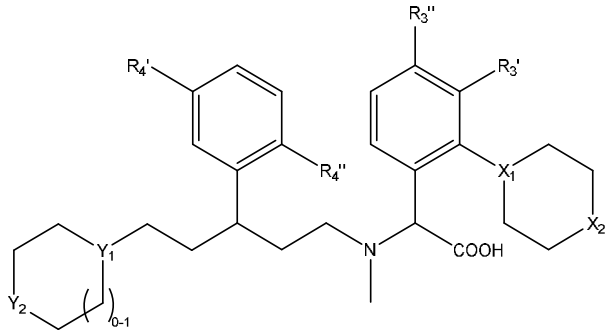
39. El compuesto de la reivindicación 36, en donde $R_d´$ es metilo.

40. El compuesto de la reivindicación 35, en donde $R_d´´$ es metilo.

41. El compuesto de la reivindicación 28, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (II), Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este,



(II)



(III)

en donde

$R_{3'}$, $R_{3''}$, $R_{4'}$, y $R_{4''}$ son cada uno independientemente H, halógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

42. El compuesto de la reivindicación 41, en donde X_1 es N.

43. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 41-42, en donde X_2 es NR_b.

44. El compuesto de la reivindicación 43, en donde R_b es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

45. El compuesto de la reivindicación 43, en donde R_b es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más fluoro.

46. El compuesto de la reivindicación 43, en donde R_b es $-CH_2CF_3$.

47. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 41-42, en donde X_2 es $CR_{b'}R_{b''}$.

48. El compuesto de la reivindicación 47, en donde $R_{b''}$ es H.

49. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 47-48, en donde $R_{b'}$ es -O-alquilo C_{1-4}, en donde el alquilo C_{1-4} se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos.
50. El compuesto de la reivindicación 49, en donde $R_{b'}$ es -O-alquilo C_{1-4} o -O-cicloalquilo C_{3-6}, en donde el alquilo C_{1-4} se sustituye opcionalmente con uno o más fluoro.
51. El compuesto de la reivindicación 50, en donde $R_{b'}$ es -O-CF_3.
52. El compuesto de la reivindicación 50, en donde $R_{b'}$ es -O-CH_3.
53. El compuesto de la reivindicación 50, en donde $R_{b'}$ es -O-cicloalquilo C_3 opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4}.
54. El compuesto de la reivindicación 50, en donde $R_{b'}$ es -O-cicloalquilo C_3 opcionalmente sustituido con metilo.
55. El compuesto de la reivindicación 50, en donde $R_{b'}$es -O-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más fluoro.
56. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 41-55, en donde Y_1 es N.
57. El compuesto de la reivindicación 56, en donde Y_2 es NR_d.
58. El compuesto de la reivindicación 57, en donde R_d es alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6} o heterocicloalquilo de 3-6 miembros.
59. El compuesto de la reivindicación 58, en donde R_d es metilo.
60. El compuesto de la reivindicación 58, en donde R_d es isopropilo.
61. El compuesto de la reivindicación 58, en donde R_d es ciclopropilo.
62. El compuesto de la reivindicación 58, en donde R_d es tetrahidrofurano.

63. El compuesto de la reivindicación 56, en donde Y_2 es $CR_d´R_d´´$.

64. El compuesto de la reivindicación 63, en donde $R_d´´$ es H.

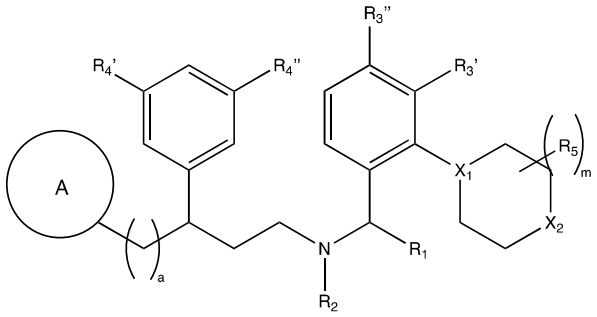
65. El compuesto de la reivindicación 63, en donde $R_d´$ es fluoro.

66. El compuesto de la reivindicación 63, en donde $R_d´$ es metoxi.

67. El compuesto de la reivindicación 63, en donde $R_d´$ es metilo.

68. El compuesto de la reivindicación 63, en donde $R_d´´$ es metilo.

69. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (V)



(V),

en donde,

a es 1 o 2;

$R_3´$, $R_3´´$, $R_4´$, y $R_4´´$ son cada uno independientemente H, halógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

R_5 es H, alquilo C_{1-4}, halógeno, alquiloxi C_{1-4}, OH, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, y cada uno alquilo C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi, C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, se sustituye opcionalmente con 1 a 4 R_7;

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8; y

cada R_7 es independientemente halógeno.

70. El compuesto de la reivindicación 69, en donde  es una estructura de anillo heterociclilo de 5 a 10 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen de uno a cuatro heteroátomos, opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo C_{1-5} o alquiloxi C_{1-4}, en donde el alquilo C_{1-4} y alquiloxi C_{1-4} se sustituyen opcionalmente con uno o más halógenos.

71. El compuesto de la reivindicación 70, en donde  es una estructura de anillo heterociclilo de 5 a 10 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen uno o dos heteroátomos, opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo C_{1-5} o alquiloxi C_{1-4}, en donde el alquilo C_{1-4} y alquiloxi C_{1-4} se sustituyen opcionalmente con uno o más halógenos.

72. El compuesto de la reivindicación 71, en donde  es una estructura de anillo heterociclilo monocíclico de 5 a 6 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen uno o dos heteroátomos, opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo C_{1-5} o alquiloxi C_{1-4}, en donde el alquilo C_{1-4} y alquiloxi C_{1-4} se sustituyen opcionalmente con uno o más halógenos.

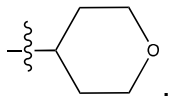
73. El compuesto de la reivindicación 71, en donde  es una estructura de anillo heterociclilo con puente bicíclico de 7 a 8 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen uno o dos heteroátomos, opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo

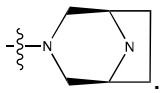
C_{1-5} o alquiloxi C_{1-4}, en donde el alquilo C_{1-4} y alquiloxi C_{1-4} se sustituyen opcionalmente con uno o más halógenos.

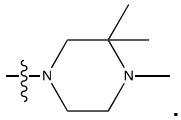
74. El compuesto de la reivindicación 71, en donde  es una estructura de anillo heterociclilo espirocíclico de 7 a 8 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen uno o dos heteroátomos, opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo C_{1-5} o alquiloxi C_{1-4}, en donde el alquilo C_{1-4} y alquiloxi C_{1-4} se sustituyen opcionalmente con uno o más halógeno.

75. El compuesto de cualquiera de la reivindicación 70-74, en donde la estructura de anillo heterociclilo está saturada.

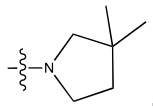
76. El compuesto de la reivindicación 69, en donde  es tetrahidrofurano.

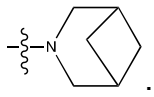
77. El compuesto de la reivindicación 69, en donde  es  .

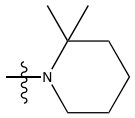
78. El compuesto de la reivindicación 69, en donde  es  .

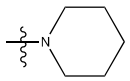
79. El compuesto de la reivindicación 69, en donde  es  .

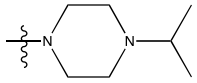
80. El compuesto de la reivindicación 69, en donde  es  .

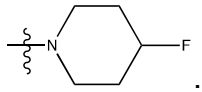
81. El compuesto de la reivindicación 69, en donde  es  .

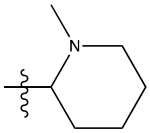
82. El compuesto de la reivindicación 69, en donde  es  .

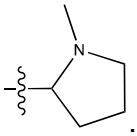
83. El compuesto de la reivindicación 69, en donde  es  .

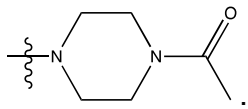
84. El compuesto de la reivindicación 69, en donde  es  .

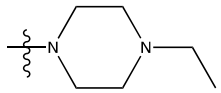
85. El compuesto de la reivindicación 69, en donde  es  .

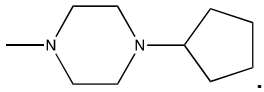
86. El compuesto de la reivindicación 69, en donde  es  .

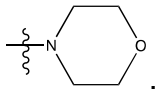
87. El compuesto de la reivindicación 69, en donde  es  .

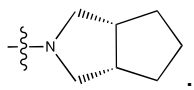
88. El compuesto de la reivindicación 69, en donde  es  .

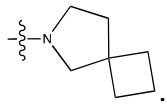
89. El compuesto de la reivindicación 69, en donde  es  .

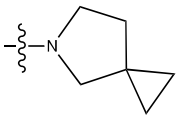
90. El compuesto de la reivindicación 69, en donde  es  .

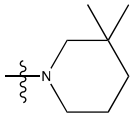
91. El compuesto de la reivindicación 69, en donde  es  .

92. El compuesto de la reivindicación 69, en donde  es  .

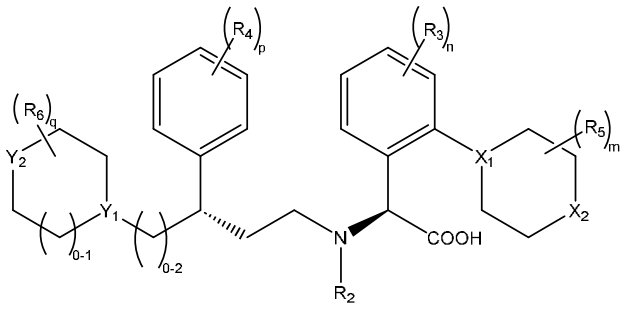
93. El compuesto de la reivindicación 69, en donde  es  .

94. El compuesto de la reivindicación 69, en donde  es  .

95. El compuesto de la reivindicación 69, en donde  es  .

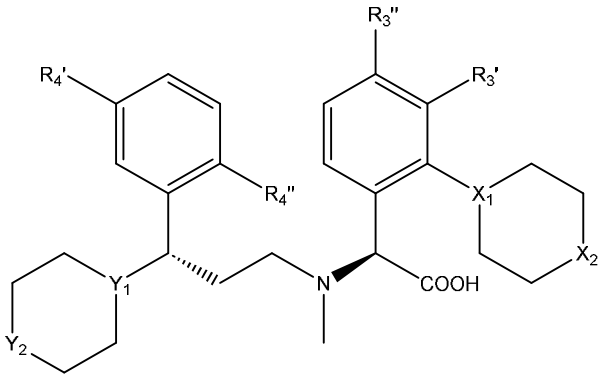
96. El compuesto de la reivindicación 69, en donde  es  .

97. El compuesto de una cualquiera de la reivindicación 28-40, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (IV-A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

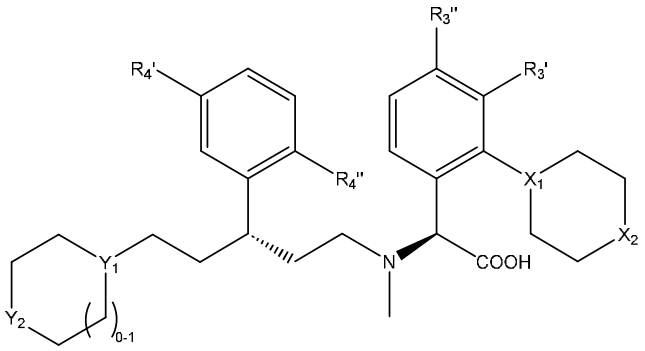


(IV-A).

98. El compuesto de una cualquiera de la reivindicación 41-68, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (II-A), Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este,



(II-A)

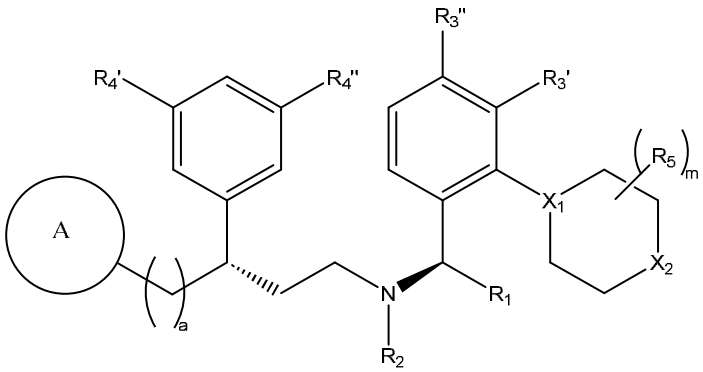


(III-A)

en donde

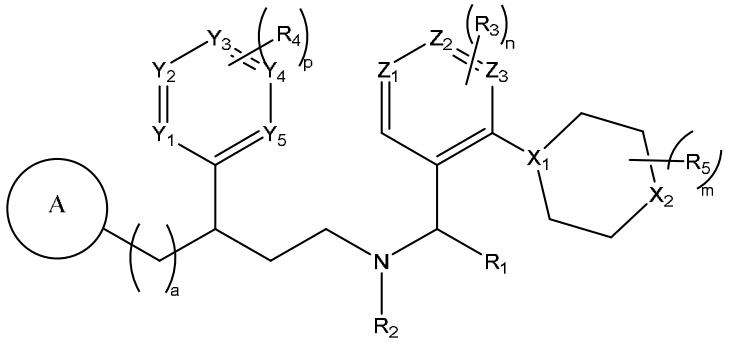
R_{3}', R_{3}'', R_{4}', y R_{4}'' son cada uno independientemente H, halógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

99. El compuesto de una cualquiera de la reivindicación 69-96, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (V-A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este



(V-A).

100. Un compuesto de la Fórmula (VI) o una sal farmacéuticamente aceptable de este,



(VI),

en donde

Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, Y_5 y Z_1, Z_2 y Z_3 son cada uno CH o N, siempre que al menos tres de Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, y Y_5 sean CH y al menos uno de Z_1, Z_2 y Z_3 es CH;

 es una estructura de anillo heterociclilo de 3 a 12 miembros (que incluyen estructuras de anillo heterocíclico monocíclico, bicíclico con puente y espirocíclico bicíclico) opcionalmente sustituida con halógeno, alquilo C_{1-5} o alquiloxi C_{1-4}, en donde el alquilo C_{1-4} (p. ej., metilo) y el alquiloxi C_{1-4} (p. ej., metoxi) se sustituyen opcionalmente con uno o más halógenos (p. ej., uno o más fluoro);

a es 0, 1, 2 o 3;

X_1 es N o CR_a;

R_a es H, halógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

X_2 es NR_b o $CR_b´R_b´´$;

R_b es H, halógeno, alquilo C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}, OH, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, cicloalquiloxi C_{3-6}, o alquilo C_{1-4}-cicloalquiloxi C_{3-6},

y cada alquilo C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, cicloalquiloxi C_{3-6}, o alquilo C_{1-4}-cicloalquiloxi C_{3-6} se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos, alquilo C_{1-4} o alquiloxi C_{1-4};

R_b' y R_b'' son cada uno independientemente H, halógeno, alquilo C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}, OH, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4} alquiloxi C_{1-4}, cicloalquiloxi C_{3-6}, o alquilo C_{1-4}-cicloalquiloxi C_{3-6}, y cada alquilo C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquiloxi-C_{1-4}, cicloalquiloxi C_{3-6}, o alquilo C_{1-4}-cicloalquiloxilo C_{3-6} se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos, alquilo C_{1-4} o alquiloxi C_{1-4};

R_1 es H o -$COOR_{1b}$;

R_{1b} es H o alquilo C_{1-4};

R_2 es H o alquilo C_{1-4};

R_3 es H, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, o halógeno;

n es 0, 1, 2, 3, o 4;

R_4 es H, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, o halógeno;

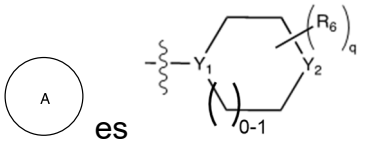
p es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

R_5 es H, alquilo C_{1-4}, halógeno, alquiloxi C_{1-4}, OH, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, y cada uno alquilo C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi, C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, se sustituye opcionalmente con 1 a 4 R_7;

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8; y

cada R_7 es independientemente halógeno.

101. El compuesto de la reivindicación 97, en donde



, y

Y_1 es N o CR_c;

R_c es H, halógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

Y_2 es NR_d o $CR_d´R_d´´$;

R_d es H, halógeno, alquilo C_{1-4} o heterocicloalquilo de 3-6 miembros, en donde el alquilo C_{1-4} o heterocicloalquilo de 3-6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos;

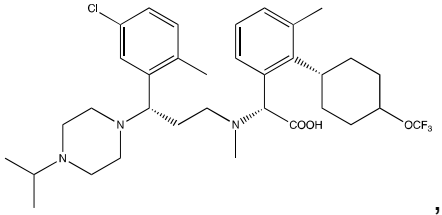
$R_d´$ y $R_d´´$ son cada uno independientemente H, halógeno, o alquilo C_{1-4}, y cada alquilo C_{1-4} se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos, alquilo C_{1-4} o alquiloxi C_{1-4};

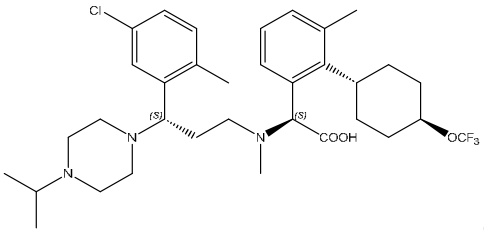
q es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8;

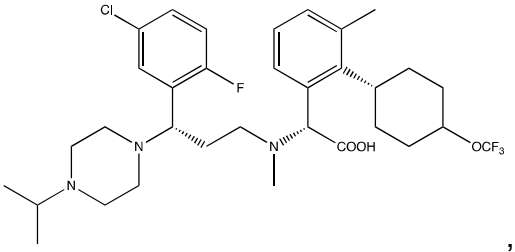
R_6 es H, alquilo C_{1-5}, halógeno, alquiloxi C_{1-4}, OH, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, y cada alquilo C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}-OH, alquilo C_{1-4}-alquiloxi C_{1-4}, alquiloxi C_{1-4}-alquiloxilo C_{1-4}, se sustituye opcionalmente con 1 a 4 R_8; y

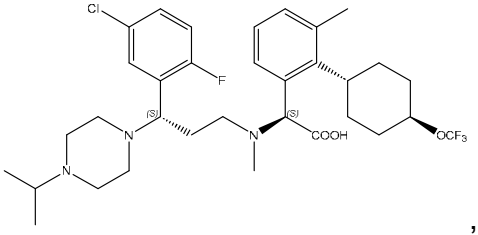
cada R_8 es independientemente halógeno.

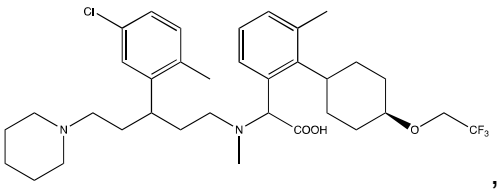
102. El compuesto de la reivindicación 98, en donde Y_1 es N e Y_2 es CH_2 o $C(CH_3)_2$.

103. Un compuesto de la fórmula química  , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

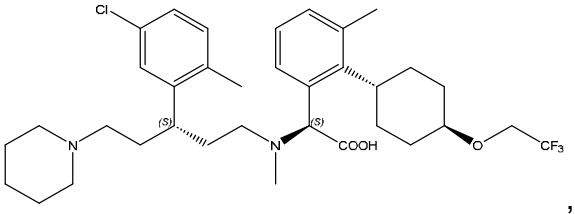
104. Un compuesto de la fórmula química  , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

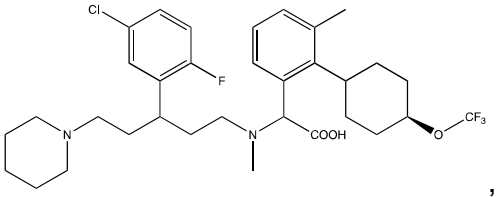
105. Un compuesto de la fórmula química  , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

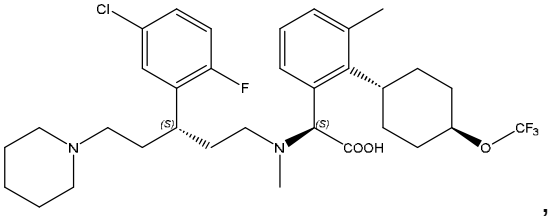
106. Un compuesto de la fórmula química  , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

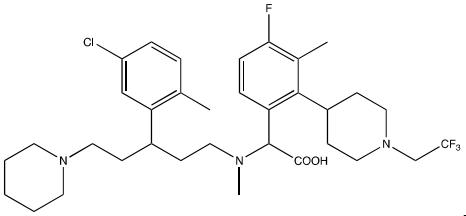
107. Un compuesto de la fórmula química  , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

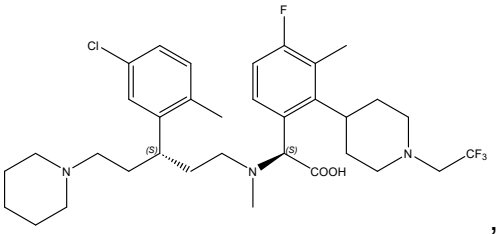
108. Un compuesto de la fórmula química

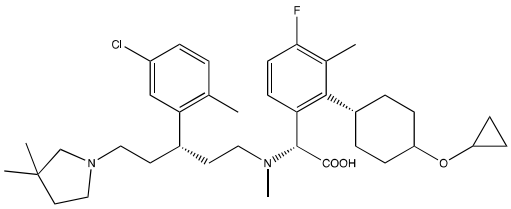
 , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

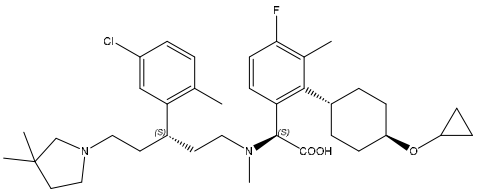
109. Un compuesto de la fórmula química  , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

110. Un compuesto de la fórmula química  , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

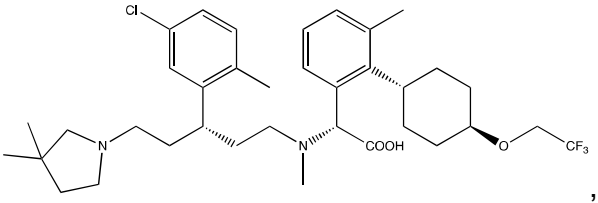
111. Un compuesto de la fórmula química  , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

112. Un compuesto de la fórmula química  , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

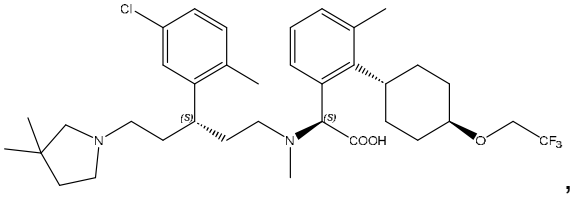
113. Un compuesto de la fórmula química  , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

114. Un compuesto de la fórmula química  , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

115. Un compuesto de la fórmula química

 , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

116. Un compuesto de la fórmula química

 , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

117. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de la Figura 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

118. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos en la Tabla 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

119. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos en la Tabla 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

120. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos en la Tabla 4, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

121. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-120, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

122. Un método para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal, la colitis ulcerosa, o la enfermedad de Crohn, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-120, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o la composición farmacéutica de la reivindicación 121.

RESUMEN

Se describen compuestos y métodos para tratar o prevenir una enfermedad o afección que responde a la inhibición de la integrina α4β7 humana mediante la administración a un paciente que lo necesita de un compuesto descrito en la presente, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o Fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Muchas enfermedades y afecciones pueden tratarse mediante la administración de los compuestos descritos en la presente, tales como los compuestos de la Fórmula (I), que incluyen, por ejemplo, la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), la colitis ulcerosa, o la enfermedad de Crohn.

FIGURA 1

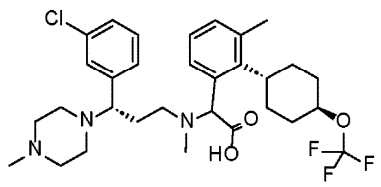
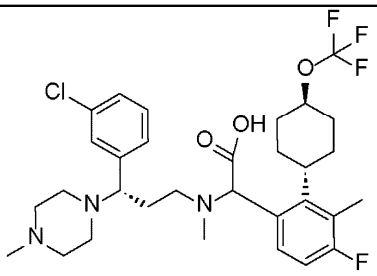
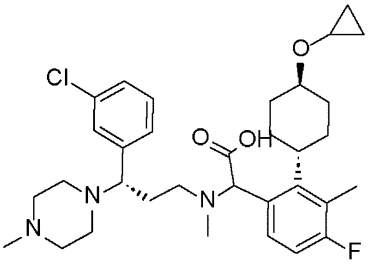
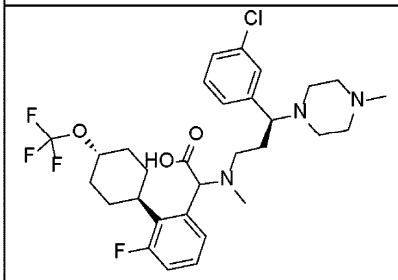
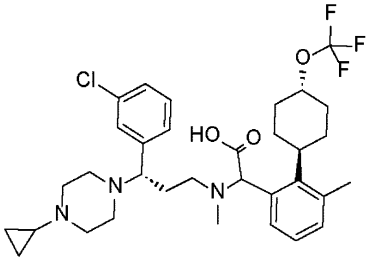
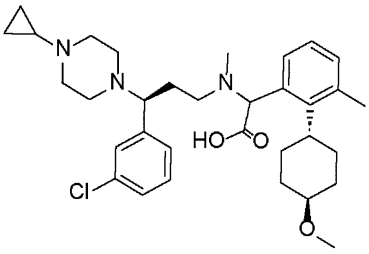
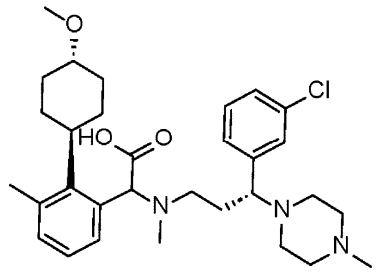
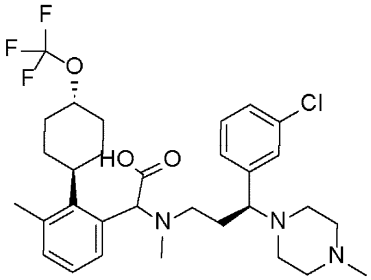
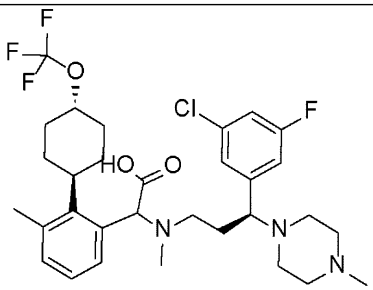
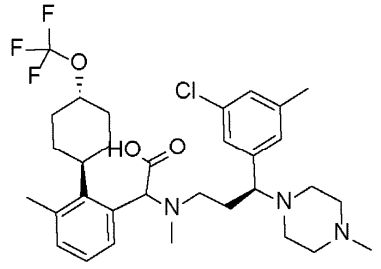
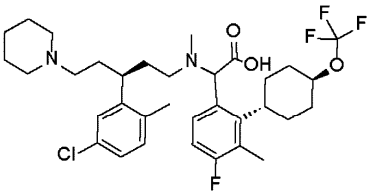
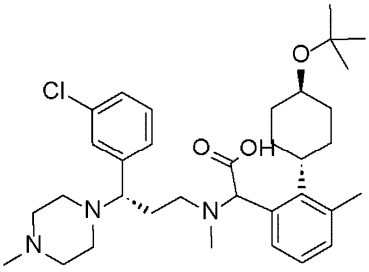
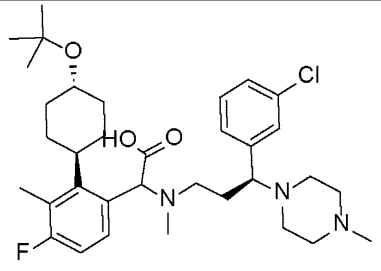
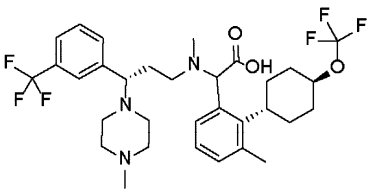
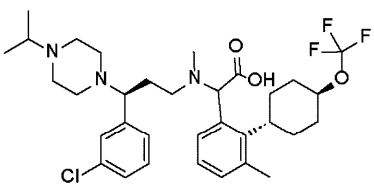
 **1**	 **2**	 **3**
 **4**	 **5**	 **6**
 **7**	 **8**	 **9**
 **10**	 **11**	 **12**
 **13**	 **14**	 **15**

FIGURA 1 (CONT.)

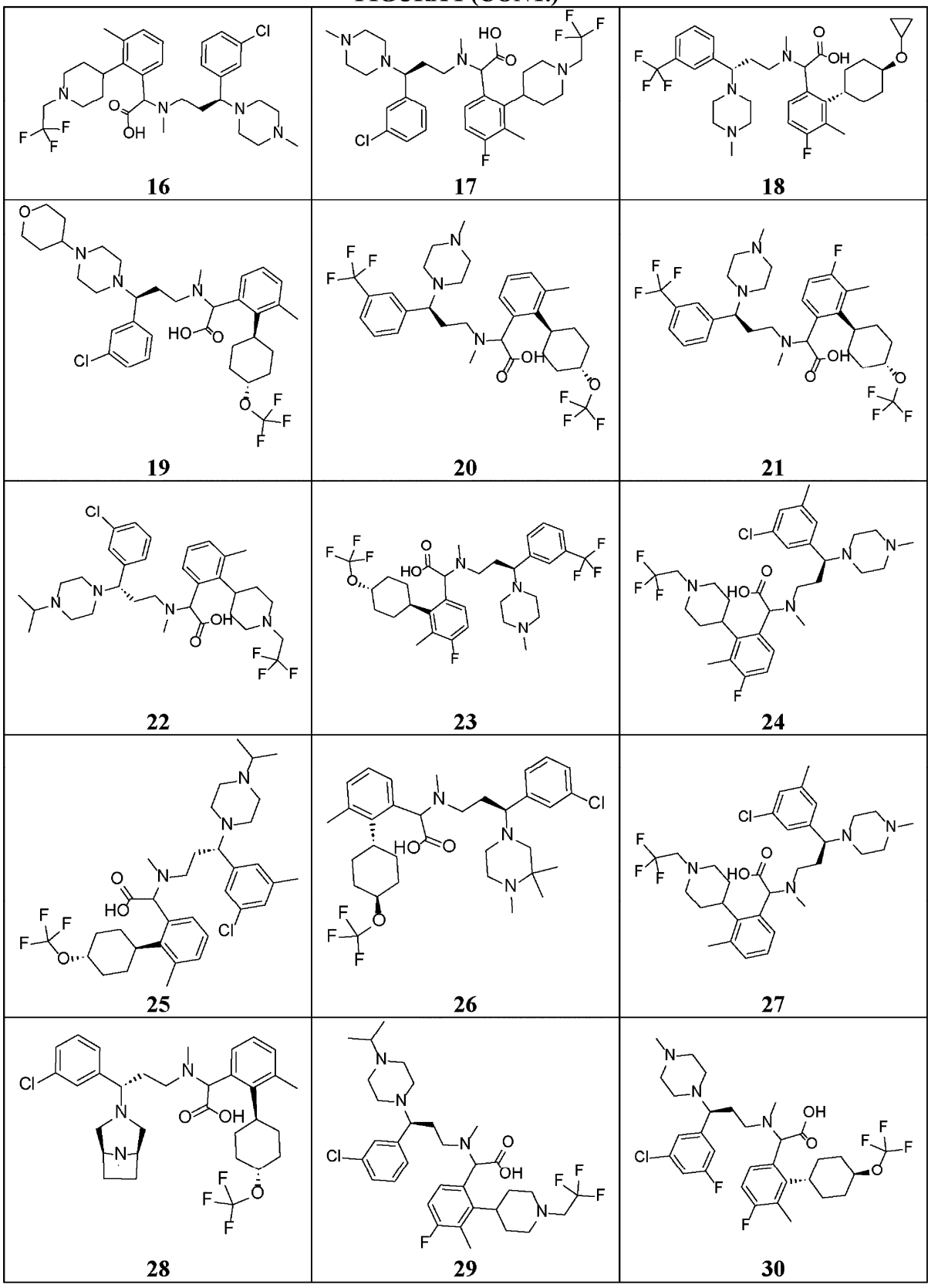


FIGURA 1 (CONT.)

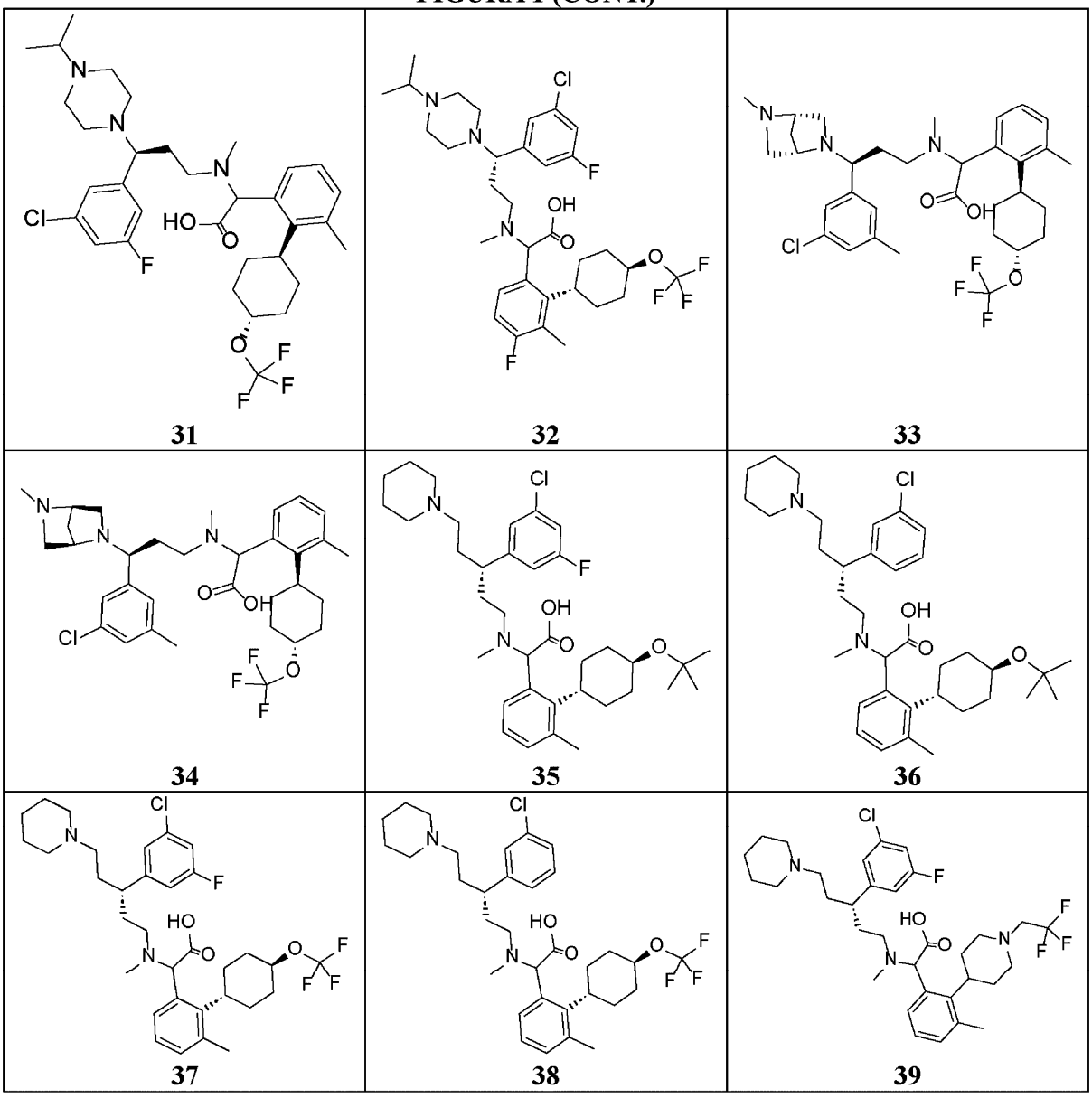


FIGURA 1 (CONT.)

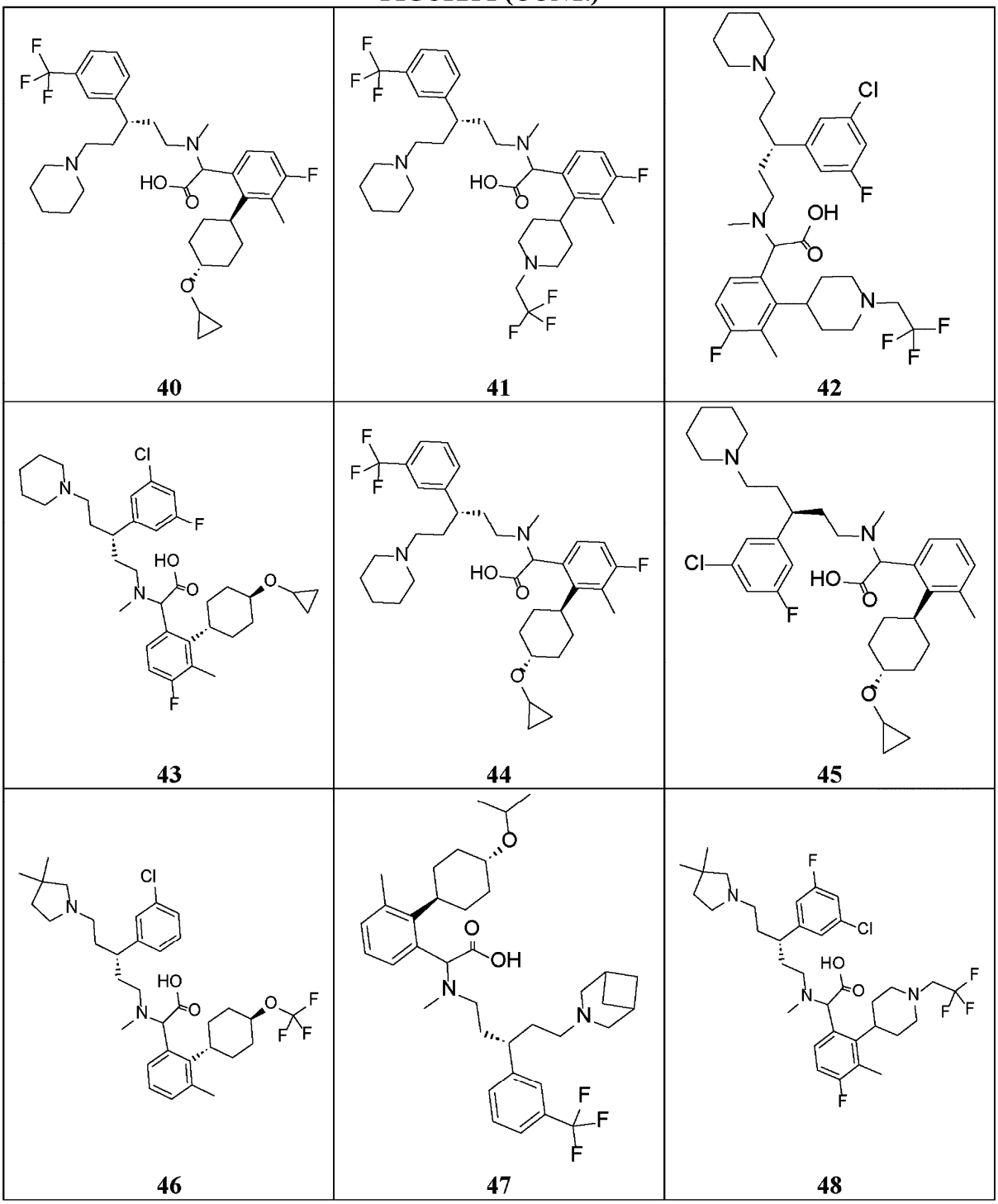


FIGURA 1 (CONT.)

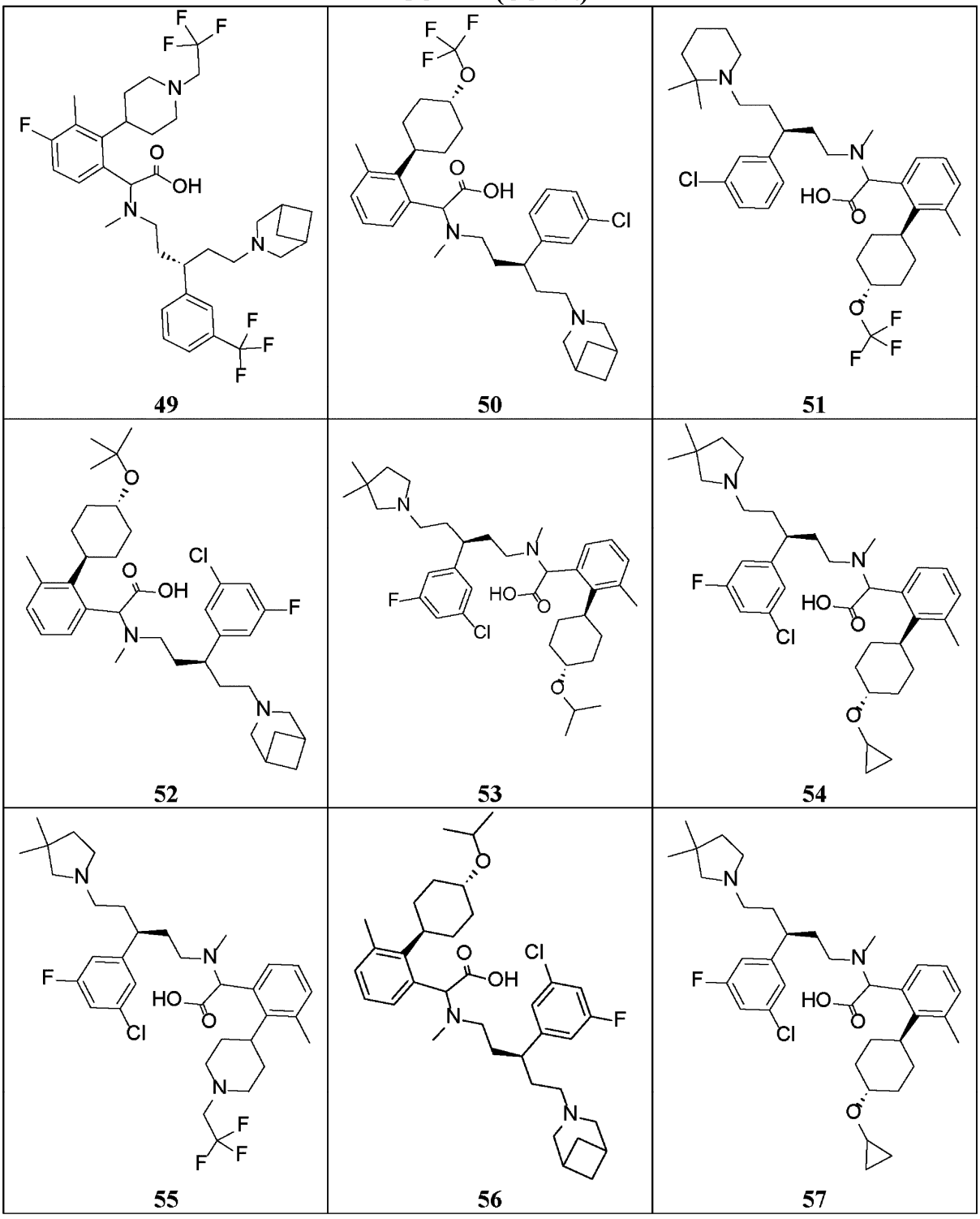


FIGURA 1 (CONT.)

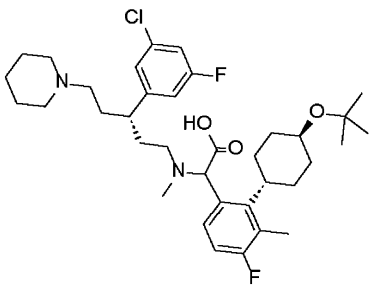
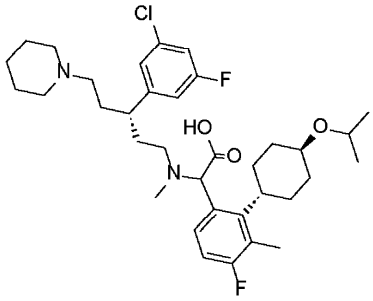
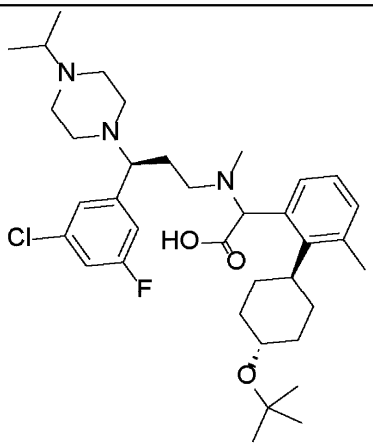
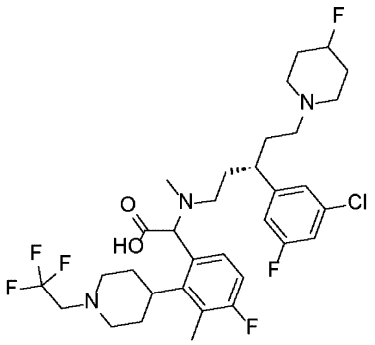
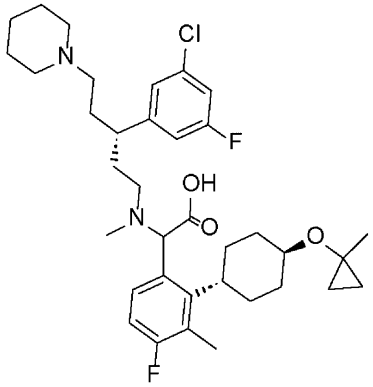
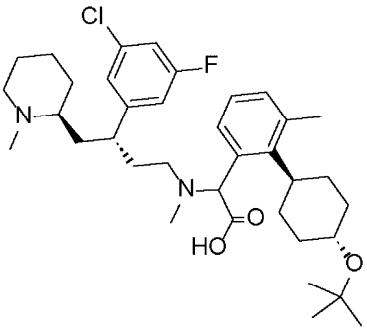
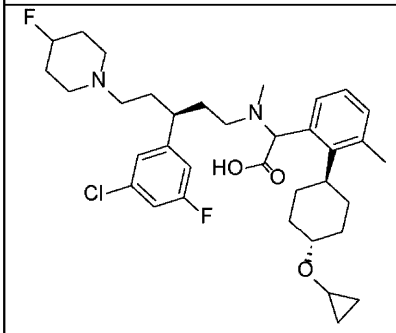
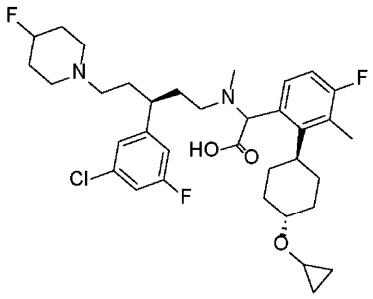
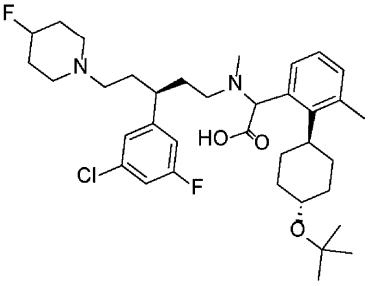
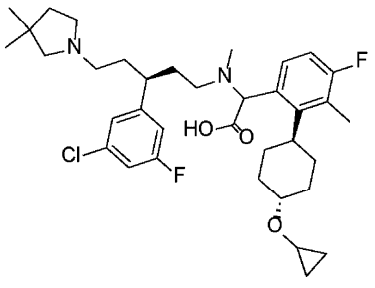
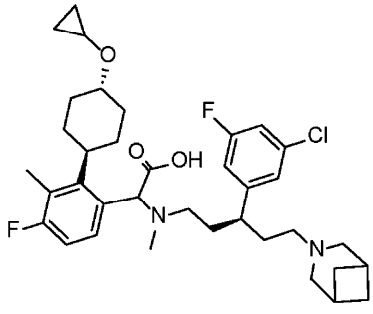
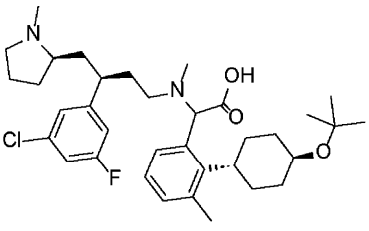
 **58**	 **59**	 **60**
 **61**	 **62**	 **63**
 **64**	 **65**	 **66**
 **67**	 **68**	 **69**

FIGURA 1 (CONT.)

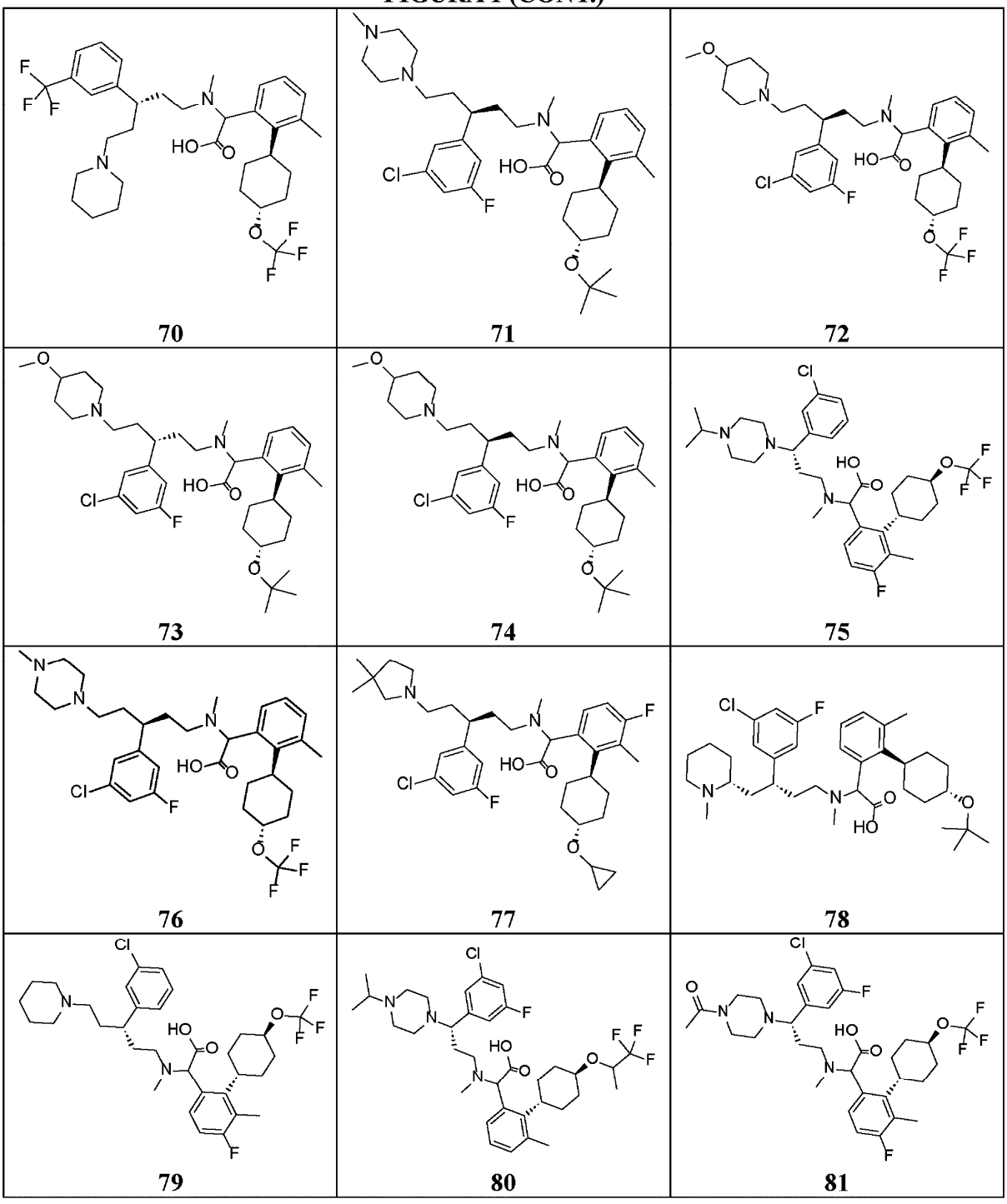


FIGURA 1 (CONT.)

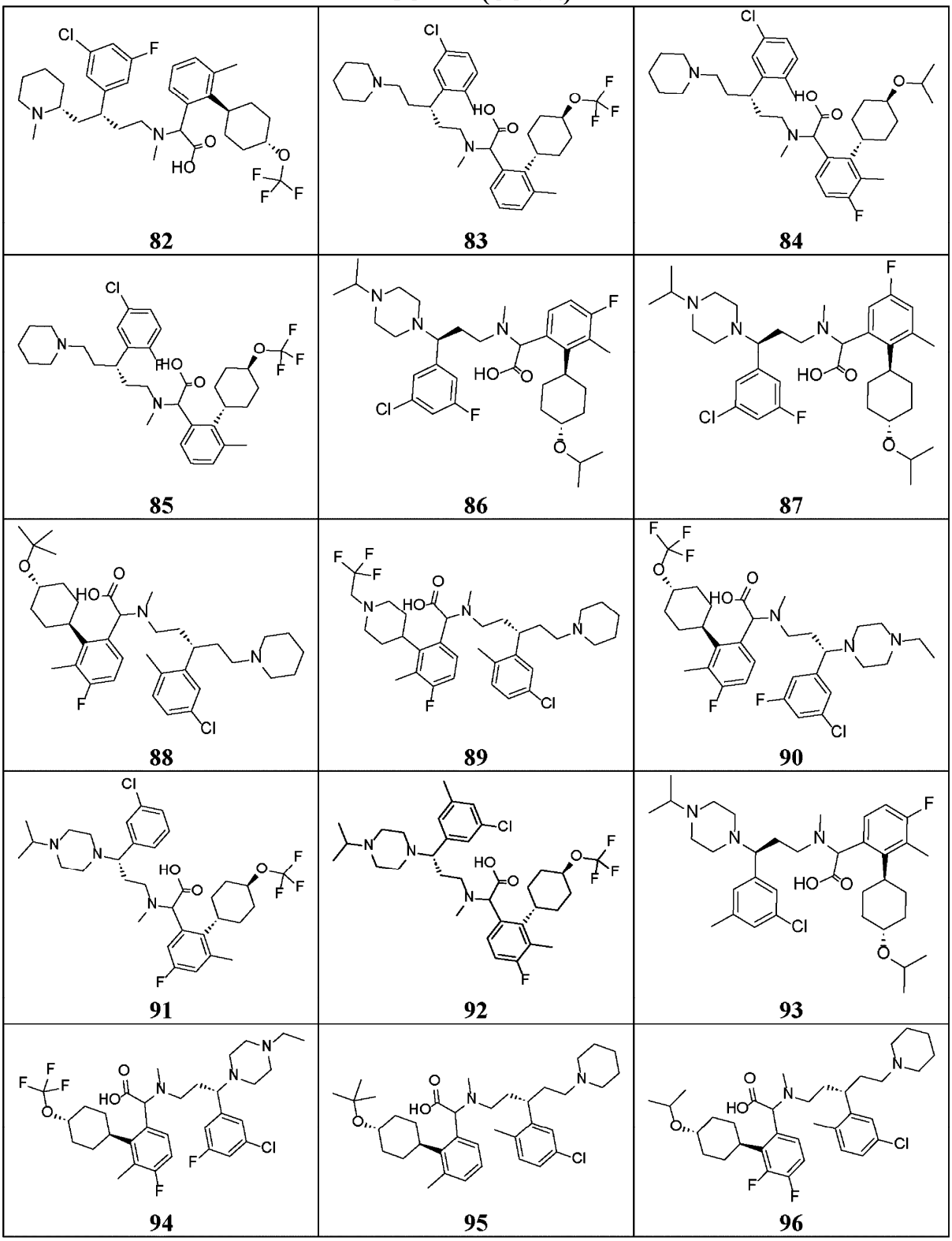


FIGURA 1 (CONT.)

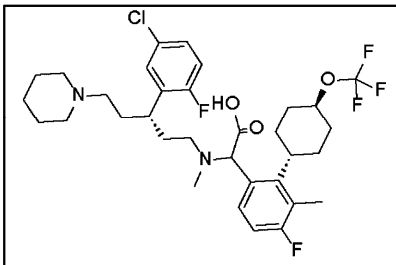
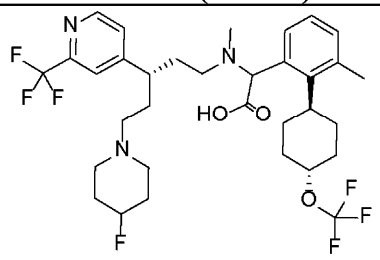
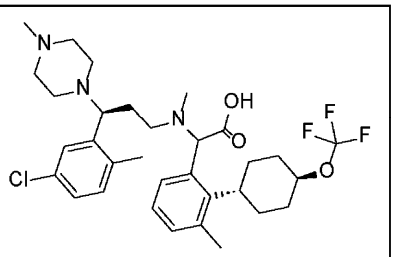
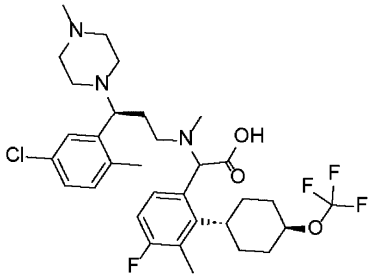
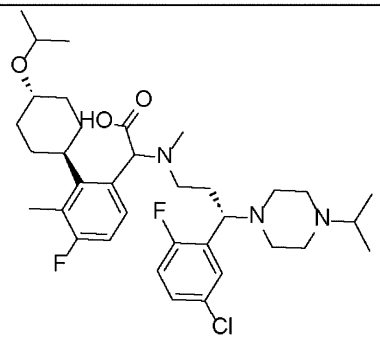
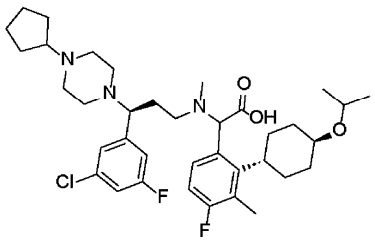
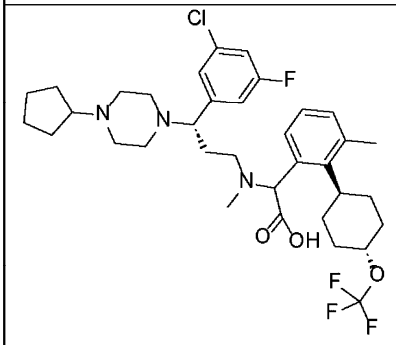
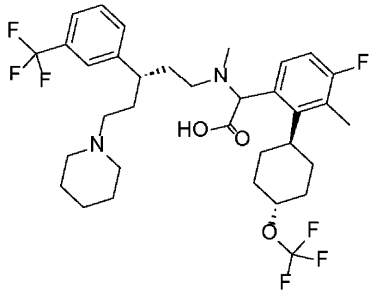
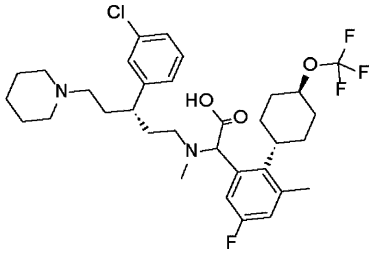
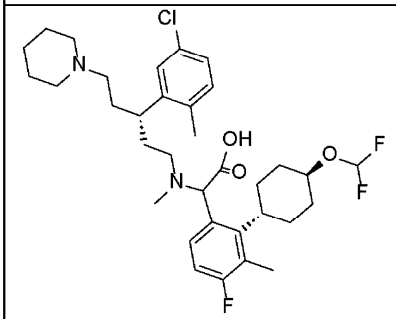
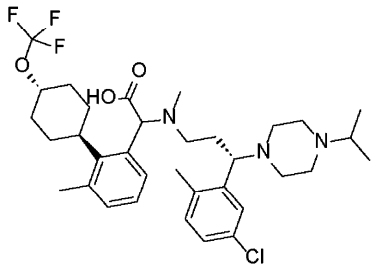
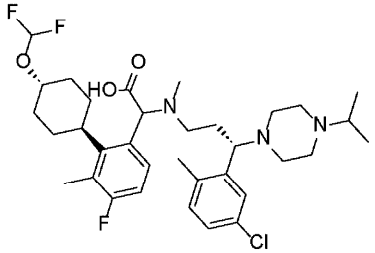
 **97**	 **98**	 **99**
 **100**	 **101**	 **102**
 **103**	 **104**	 **105**
 **106**	 **107**	 **108**

FIGURA 1 (CONT.)

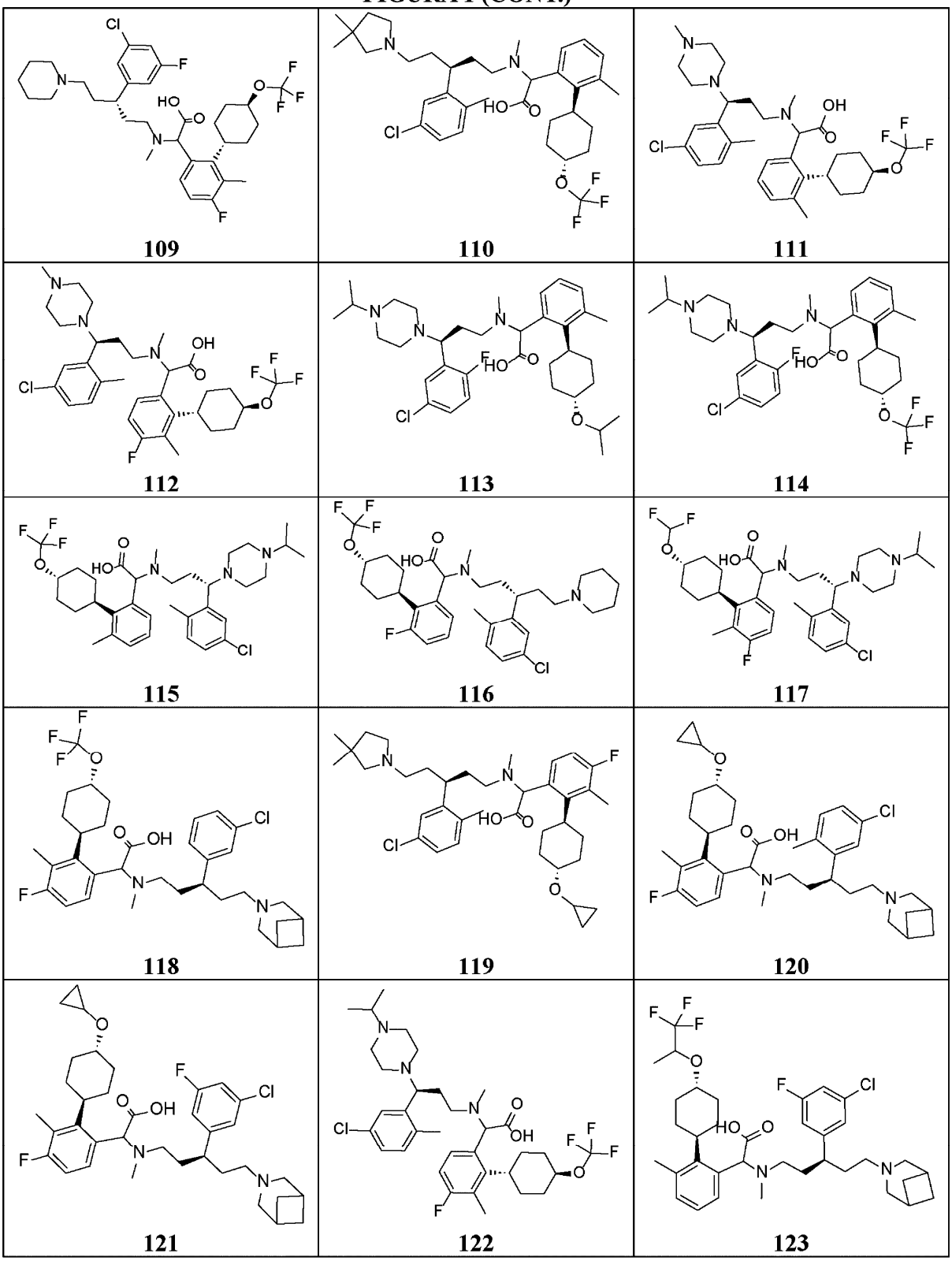


FIGURA 1 (CONT.)

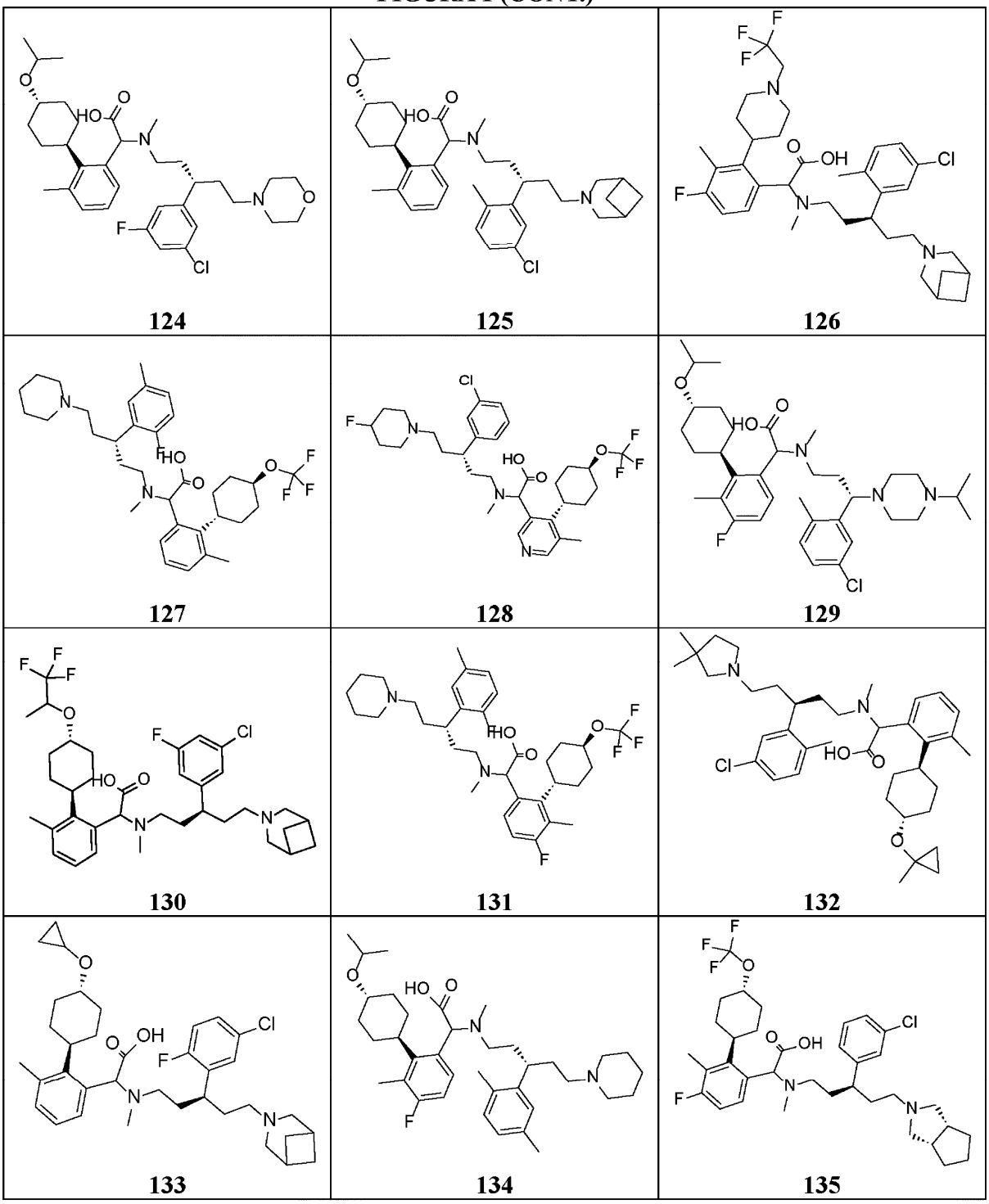


FIGURA 1 (CONT.)

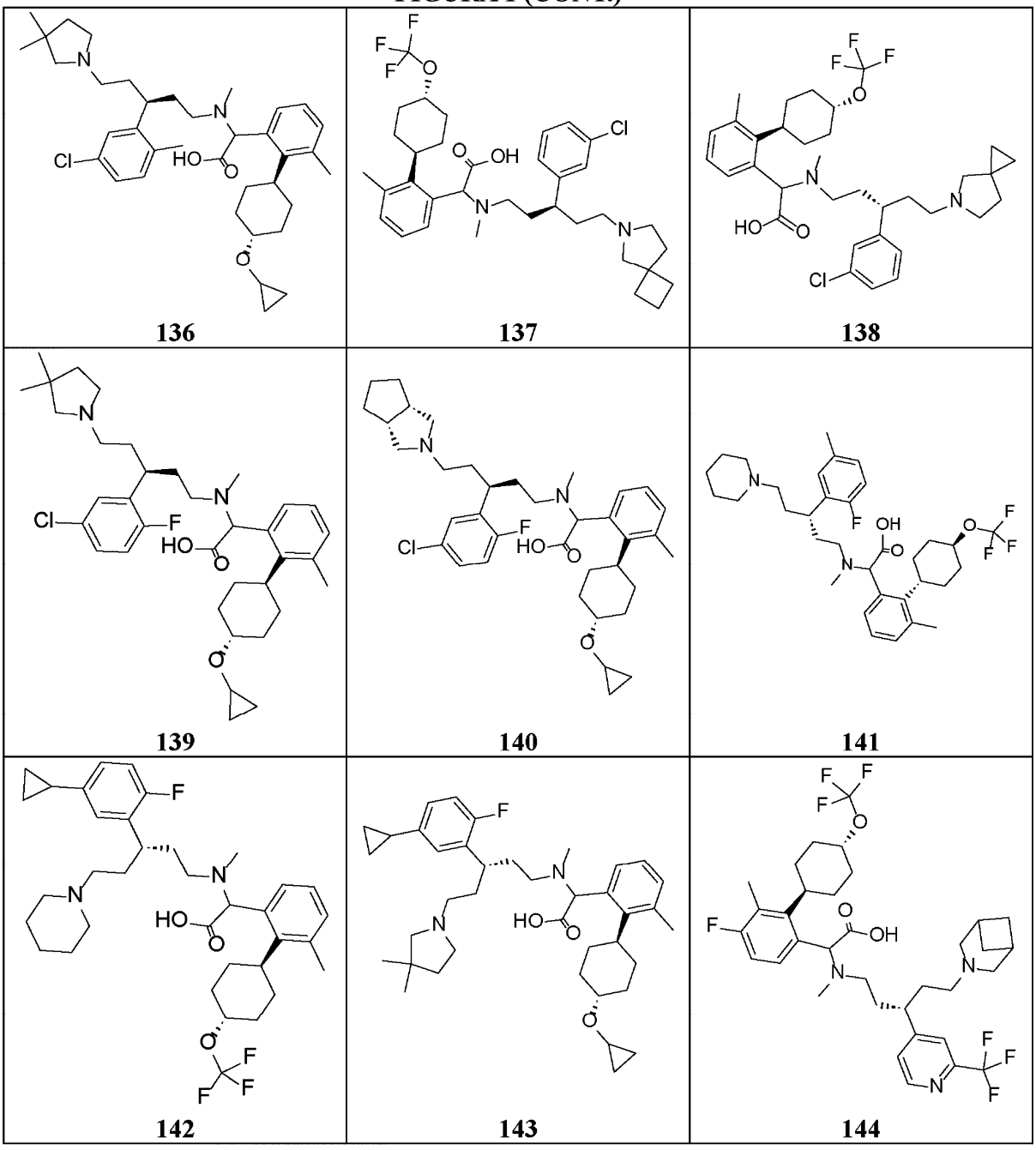


FIGURA 1 (CONT.)

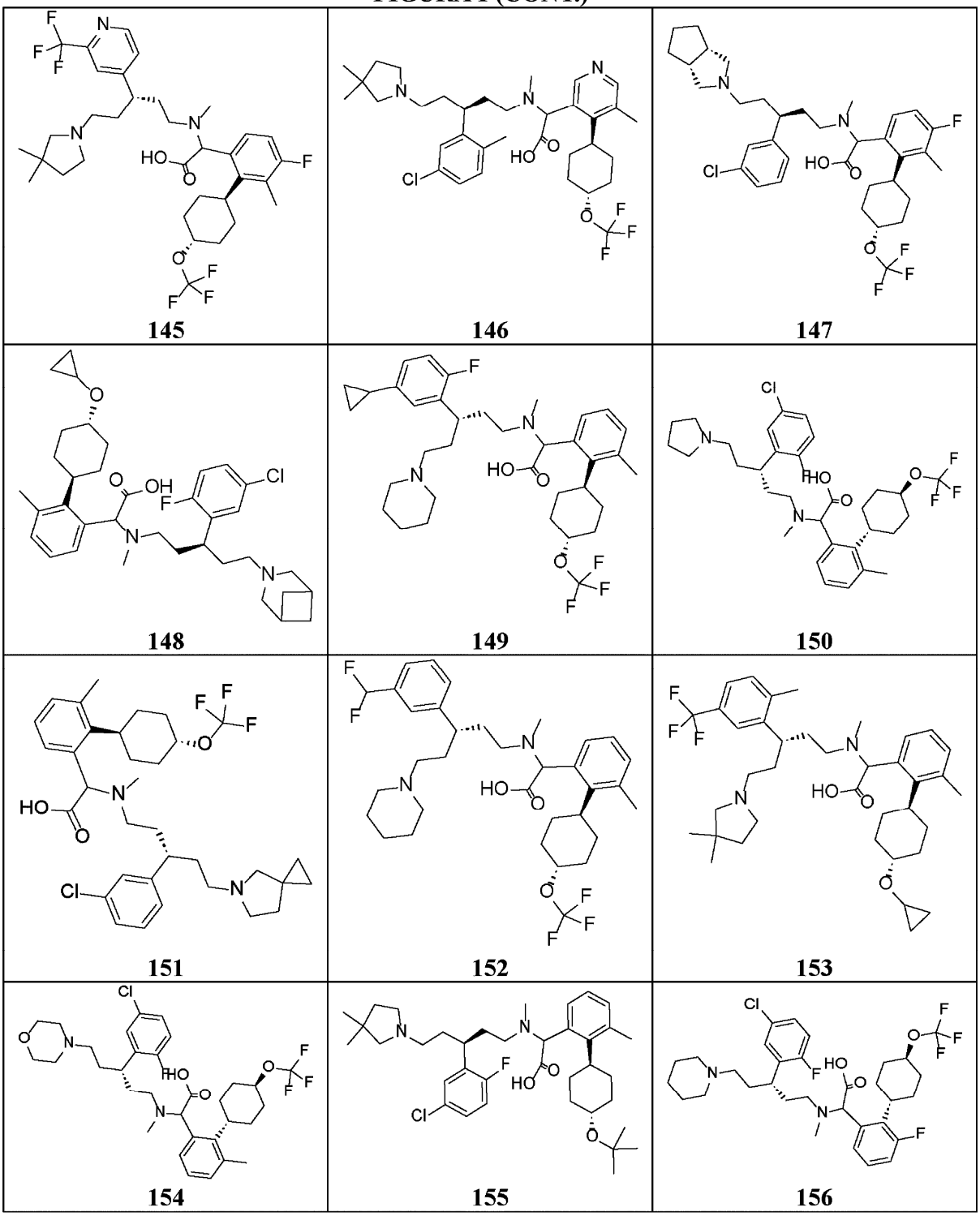


FIGURA 1 (CONT.)

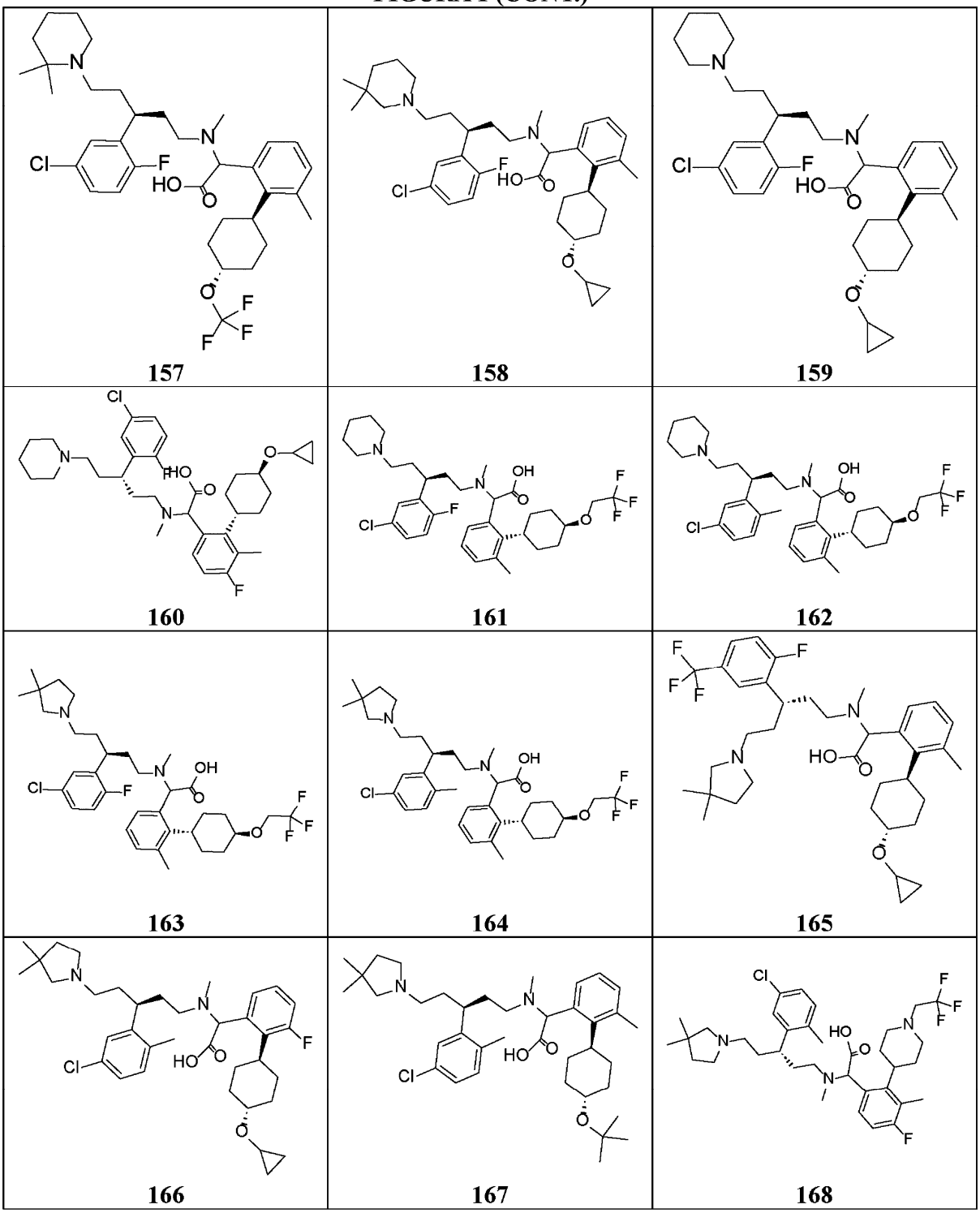


FIGURA 1 (CONT.)

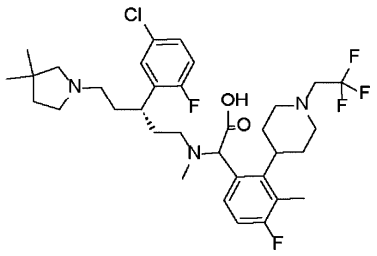
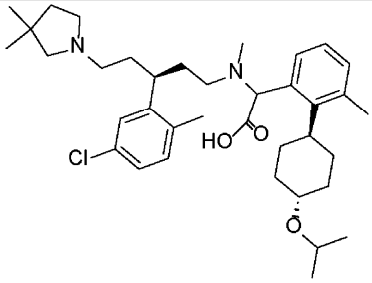
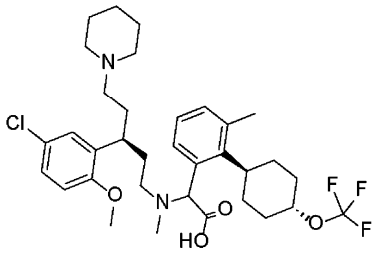
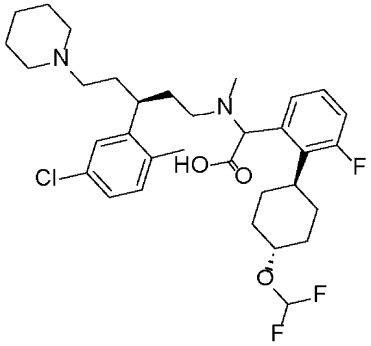
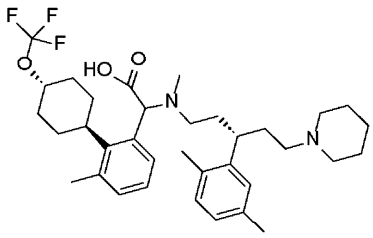
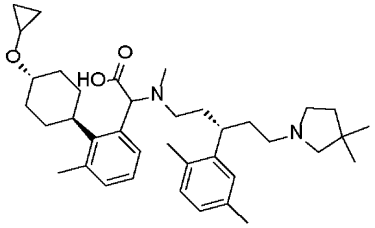
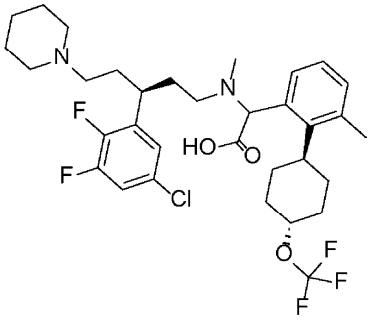
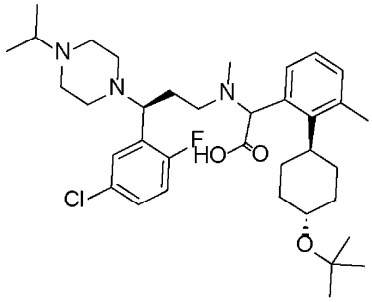
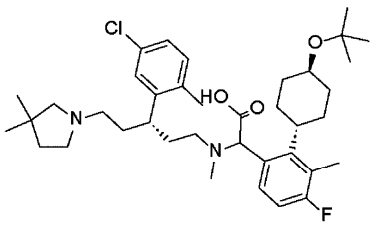
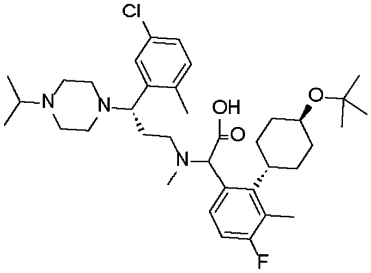
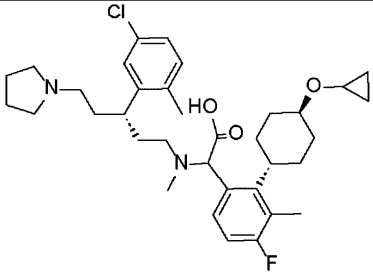
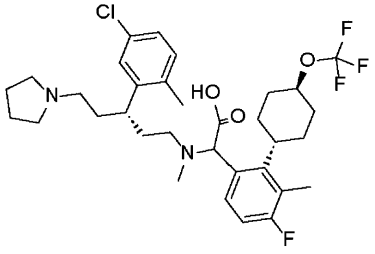
 **169**	 **170**	 **171**
 **172**	 **173**	 **174**
 **175**	 **176**	 **177**
 **178**	 **179**	 **180**

FIGURA 1 (CONT.)

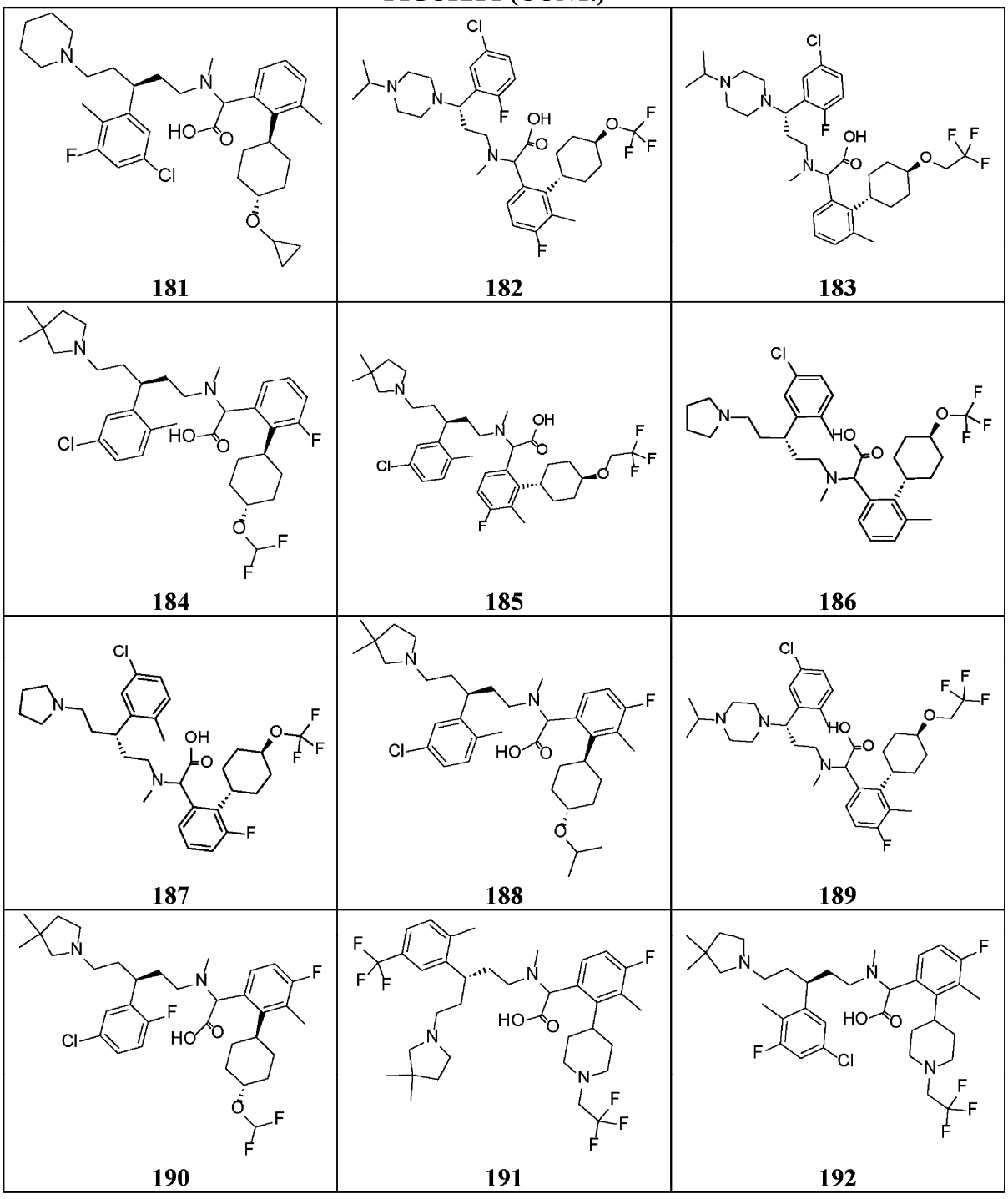
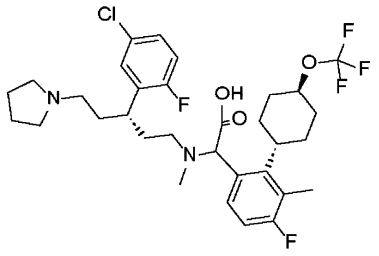
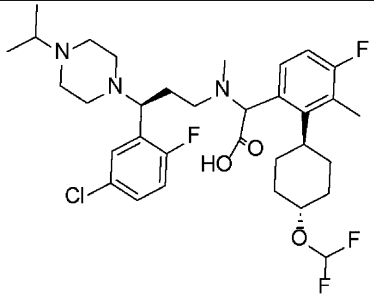
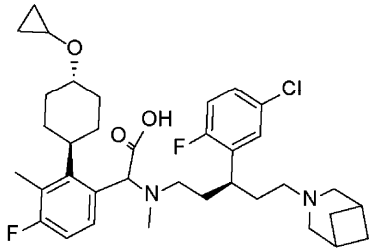
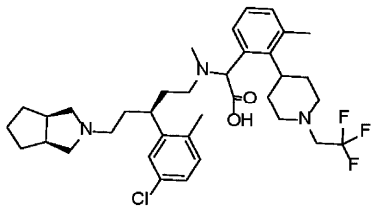
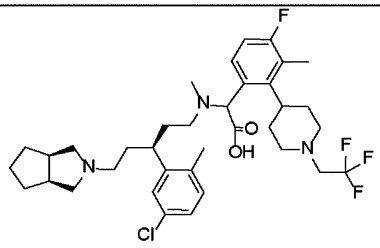
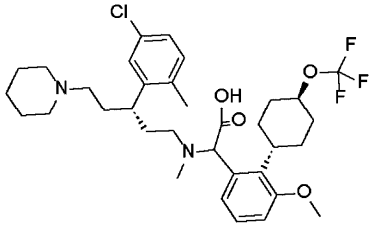
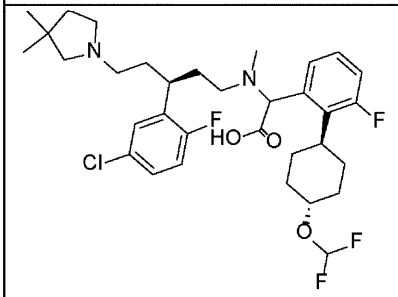
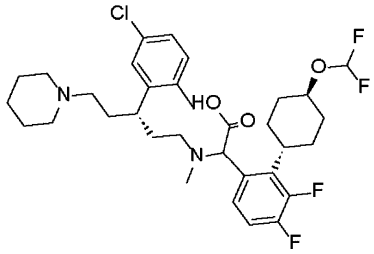
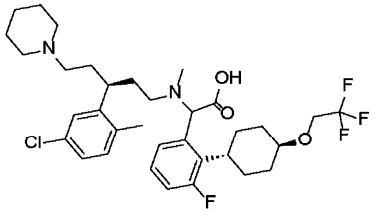
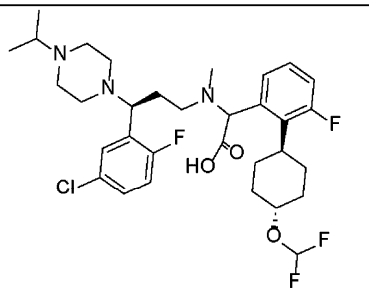
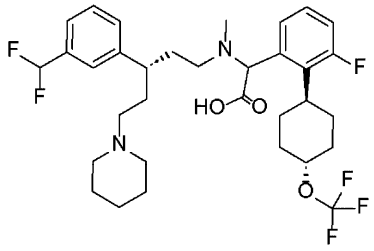
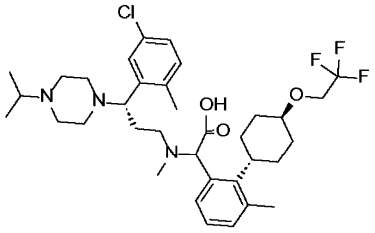


FIGURA 1 (CONT.)

 **193**	 **194**	 **195**
 **196**	 **197**	 **198**
 **199**	 **200**	 **201**
 **202**	 **203**	 **204**