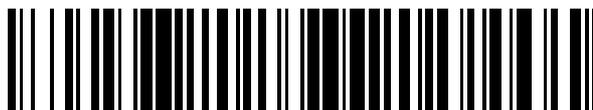


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 540 992**

51 Int. Cl.:

C07D 211/40	(2006.01)	C07D 401/12	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 498/08	(2006.01)
C07D 401/06	(2006.01)	C07D 498/20	(2006.01)
C07D 407/04	(2006.01)	A61K 31/4412	(2006.01)
C07D 407/06	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07D 409/04	(2006.01)		
C07D 413/06	(2006.01)		
C07D 417/06	(2006.01)		
C07D 471/20	(2006.01)		
C07D 279/02	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2011 E 11726581 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2015 EP 2576510**

54 Título: **Derivados de piperidinona como inhibidores de MDM2 para el tratamiento de cáncer**

30 Prioridad:

14.03.2011 US 201161452578 P
07.06.2010 US 352322 P
04.06.2010 US 351827 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.07.2015

73 Titular/es:

AMGEN INC. (100.0%)
One Amgen Center Drive M/S 28-2-C
Thousand Oaks, CA 91320, US

72 Inventor/es:

BARTBERGER, MICHAEL DAVID;
GONZALEZ BUENROSTRO, ANA;
BECK, HILARY PLAKE;
CHEN, XIAOQI;
CONNORS, RICHARD VICTOR;
DEIGNAN, JEFFREY;
DUQUETTE, JASON;
EKSTEROWICZ, JOHN;
FISHER, BENJAMIN;
FOX, BRIAN MATTHEW;
FU, JIASHENG;
FU, ZICE;
GONZALEZ LOPEZ DE TURISO, FELIX;
GRIBBLE, JR., MICHAEL WILLIAM;
GUSTIN, DARIN JAMES;
HEATH, JULIE ANNE;
HUANG, XIN;
JIAO, XIANYUN;
JOHNSON, MICHAEL;
KAYSER, FRANK;
KOPECKY, DAVID JOHN;
LAI, SUJEN;
LI, YIHONG;
LI, ZHIHONG;

ES 2 540 992 T3

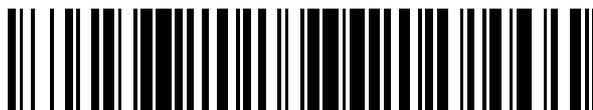
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 540 992**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2011 E 11726581 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2015 EP 2576510**

72 Inventor/es:

**LIU, JIWEN;
LOW, JONATHAN DANTE;
LUCAS, BRIAN STUART;
MA, ZHIHUA;
MCGEE, LAWRENCE;
MCINTOSH, JOEL;
MCMINN, DUSTIN;
MEDINA, JULIO CESAR;
MIHALIC, JEFFREY THOMAS;
OLSON, STEVEN HOWARD;
REW, YOSUP;
ROVETO, PHILIP MARLEY;
SUN, DAQING;
WANG, XIAODONG;
WANG, YINGCAI;
YAN, XUELEI;
YU, MING y
ZHU, JIANG**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 540 992 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de piperidinona como inhibidores de MDM2 para el tratamiento de cáncer

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al compuesto ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que son inhibidores de MDM2 que son útiles como agentes terapéuticos, en particular para el tratamiento de cánceres. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 **Antecedentes de la invención**

p53 es un oncoinhibidor y un factor de transcripción que responde a la agresión celular activando la transcripción de numerosos genes implicados en la detención del ciclo celular, apoptosis, senescencia y reparación del ADN. A diferencia de las células normales, que presentan causa infrecuente de activación de p53, las células tumorales están bajo un estrés celular constante por diversas lesiones incluyendo hipoxia y activación de oncogén proapoptósica. Por tanto, existe una fuerte ventaja selectiva por la inactivación de la ruta de p53 en los tumores, y se ha propuesto que la eliminación de la función de p53 puede ser un prerrequisito para la supervivencia tumoral. En apoyo de esta noción, tres grupos de investigadores han usado modelos de ratón para demostrar que la ausencia de la función de p53 es un requisito continuo para el mantenimiento de tumores establecidos. Cuando los investigadores reestablecieron la función de p53 a los tumores con el p53, los tumores remitieron.

El p53 se inactiva por mutación y/o pérdida en un 50 % de tumores sólidos y en un 10 % de tumores líquidos. Otros miembros clave de la ruta de p53 también están alterados genética o epigenéticamente en el cáncer. La MDM2, una oncoproteína, inhibe la función de p53, y se activa por amplificación génica a tasas de incidencia que se informa que son de hasta un 10 %. La MDM2, a su vez, se inhibe por otro oncoinhibidor, p14ARF. Se ha sugerido que las alteraciones secuencia abajo de p53 pueden ser responsables de la inactivación menos parcialmente de la ruta de p53 en tumores p53^{WT} (p53 natural). En apoyo de este concepto, parece que algunos tumores p53^{WT} presentan una reducción en la capacidad apoptósica, aunque su capacidad para experimentar una detención del ciclo celular permanece intacta. Una estrategia de tratamiento del cáncer implica el uso de pequeñas moléculas que se unen a MDM2 y neutralizan su interacción con p53. MDM2 inhibe la actividad de p53 por tres mecanismos: 1) actuando como una E3 ubiquitina ligasa para promover la degradación de p53; 2) uniéndose a y bloqueando el dominio de activación transcripcional de p53; y 3) exportando el p53 desde el núcleo al citoplasma. Todos estos tres mecanismos se bloquearían neutralizando la interacción MDM2-p53. En particular, esta estrategia terapéutica se podría aplicar a tumores que son p53^{WT}, y estudios con inhibidores de MDM2 de moléculas pequeñas han proporcionado reducciones prometedoras en el crecimiento tumoral tanto in vitro como in vivo. Además, en pacientes con tumores con p53 inactivado, la estabilización del p53 natural en tejidos normales por inhibición de MDM2 puede permitir una protección selectiva de los tejidos normales de venenos mitóticos.

La presente invención se refiere a compuestos que pueden inhibir la interacción entre p53 y MDM2 y activar los genes efectores secuencia abajo de p53. Como tales, los compuestos de la presente invención podrían ser útiles en el tratamiento de cánceres, infecciones bacterianas, infecciones víricas, úlceras e inflamación. En particular, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar tumores sólidos tales como: tumores de mama, colon, pulmón y próstata; y tumores líquidos tales como linfomas y leucemias. Como se usa en el presente documento, MDM2 quiere decir una proteína MDM2 humana y p53 quiere decir una proteína p53 humana. Cabe destacar que la MDM2 humana también se puede denominar HDM2 o hMDM2.

50 **Sumario de la invención**

La presente invención se refiere al compuesto ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, así como composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con a un diluyente, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. La invención se refiere además al compuesto ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oxo-piperidin-3-il)acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento de tratamiento de cáncer en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el procedimiento administrar al sujeto una cantidad de dosificación eficaz del mismo.

60 **Descripción detallada de la invención:**

El término "que comprende" se pretende que sea abierto, incluyendo el componente indicado pero sin excluir otros elementos.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" quiere decir una cantidad de un compuesto que mejora, atenúa o elimina uno o más síntomas de una enfermedad o afección particular, o evita o retrasa la aparición de uno o más síntomas de una enfermedad o afección particular.

5 Los términos "paciente" y "sujeto" se pueden usar de forma intercambiable y quieren decir animales, tales como perros, gatos, vacas, caballos, ovejas y humanos. Los pacientes particulares son mamíferos. El término paciente incluye machos y hembras.

10 El término "farmacéuticamente aceptable" quiere decir que la sustancia referida, es decir, el ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético o una sal del mismo, o una formulación que contiene ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético o una sal del mismo, o un excipiente particular, son adecuadas para la administración a un paciente.

15 Los términos "tratando", "tratar" o "tratamiento" y similares incluyen tratamiento preventivo (por ejemplo, profiláctico) y paliativo.

20 El término "excipiente" quiere decir cualquier aditivo, vehículo, diluyente, coadyuvante farmacéuticamente aceptable, u otro ingrediente, distinto del ingrediente farmacéutico activo (API), que se incluye típicamente para la formulación y/o administración a un paciente.

25 Los compuestos de la presente invención se administran a un paciente en una cantidad terapéuticamente eficaz. Los compuestos se pueden administrar solos o como parte de una composición o formulación farmacéuticamente aceptable. Además, los compuestos o composiciones se pueden administrar de una sola vez, como por ejemplo, por inyección intravenosa rápida, múltiples veces, tal como por una serie de comprimidos, o se pueden administrar de forma sustancialmente uniforme durante un periodo de tiempo, como por ejemplo, usando administración transdérmica. También cabe destacar que la dosis del compuesto se puede variar con el tiempo.

30 Además, los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención, o con otros compuestos farmacéuticamente activos. Los otros compuestos farmacéuticamente activos se pueden destinar a tratar la misma enfermedad o afección que los compuestos de la presente invención o una enfermedad o afección diferente. Si el paciente va a recibir o está recibiendo múltiples compuestos farmacéuticamente activos, los compuestos se pueden administrar de forma simultánea o secuencial. Por ejemplo, en el caso de comprimidos, los compuestos activos se pueden encontrar en un comprimido o en comprimidos separados, que se pueden administrar de una sola vez o secuencialmente en cualquier orden. Además, se debe reconocer que las composiciones pueden estar en diferentes formas. Por ejemplo, se pueden administrar uno o más compuestos por medio de un comprimido, mientras que otro se administra por medio de inyección o por vía oral como jarabe. Se contemplan todas las combinaciones, procedimientos de administración y secuencias de administración.

40 El término "cáncer" quiere decir una afección fisiológica en mamíferos que se caracteriza por un crecimiento celular no regulado. Las clases generales de cánceres incluyen carcinomas, linfomas, sarcomas y blastomas.

45 Los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar el cáncer. Los procedimientos de tratamiento de un cáncer comprenden administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 Los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar tumores. Los procedimientos de tratamiento de un tumor comprenden administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 Los cánceres que se pueden tratar con compuestos de la presente invención incluyen, sin limitación, carcinomas tales como cáncer de vejiga, mama, colon, recto, riñón, hígado, pulmón (cáncer de pulmón microcítico y cáncer de pulmón no microcítico), esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel (incluyendo carcinoma de células escamosas); tumores hematopoyéticos de linaje linfático (incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia mieloblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma hodgkiniano, linfoma no hodgkiniano, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett); tumores hematopoyéticos de linaje mielógeno (incluyendo leucemias mielógenas aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica); tumores de origen mesenquimatoso (incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma, y otros sarcomas, por ejemplo, tejido blando y hueso); tumores del sistema nervioso central y periférico (incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas); y otros tumores (incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xerodermia pigmentosa, queratoacantoma, cáncer folicular tiroideo sarcoma de Kaposi). Otros cánceres que se pueden tratar con un compuesto de la presente invención incluyen cáncer endometrial, cáncer de cabeza y cuello, glioblastoma, ascitis maligna y cánceres hematopoyéticos.

Los cánceres particulares que se pueden tratar por los compuestos de la presente invención incluyen sarcomas de tejidos blandos, cánceres óseos tales como osteosarcoma, tumores de mama, cáncer de vejiga, síndrome de Li-Fraumeni, tumores cerebrales, rabdomiosarcoma, carcinoma corticosuprarrenal, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón de células no microcíticas y leucemia mielógena aguda (LMA).

En un modo de realización particular de la invención que se refiere al tratamiento de cánceres, el cáncer se identifica como p53^{WT} natural (p53^{WT}). En otro modo de realización particular, el cáncer se identifica como p53^{WT} y mutante de CDKN2A. En otro aspecto, la presente invención proporciona un diagnóstico para determinar a qué pacientes se les debe administrar un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, se puede tomar una muestra de células cancerosas de un paciente y analizar para determinar el estado de las células cancerosas con respecto a p53 y/o CDKN2A. En un aspecto, se seleccionará para tratamiento un paciente que tiene un cáncer que es p53^{WT} sobre pacientes que tienen un cáncer que está mutado con respecto a p53. En otro aspecto, se selecciona un paciente que tiene un cáncer que es p53^{WT} y tiene una proteína CDKN2A mutante sobre un paciente que no tiene estas características. La toma de células de cáncer para análisis es bien conocida por los expertos en la técnica. El término "p53^{WT}" quiere decir una proteína codificada por la secuencia de ADN genómica n.º NC_000017 versión 9 (7512445..7531642)(GenBank); una proteína codificada por la secuencia de ADN n.º NM_000546 (GenBank); o una proteína que tiene la secuencia de GenBank n.º NP_000537,3. El término "mutante de CDKN2A" quiere decir una proteína CDKN2A que no es natural. El término "CDKN2A natural" quiere decir una proteína codificada por la secuencia de ADN genómica n.º 9:21957751-21984490 (Ensembl ID); una proteína codificada por la secuencia de ADN n.º NM_000077 (GenBank) o NM_058195 (GenBank) o; o una proteína que tiene la secuencia de GenBank n.º NP_000068 o NP_478102.

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar para tratar trastornos hiperproliferativos tales como hiperplasia tiroidea (en especial la enfermedad de Grave), y quistes (tales como hipervascularidad de estroma ovárico, característica del síndrome ovárico poliquístico (síndrome de Stein-Leventhal)).

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar para tratar las siguientes enfermedades o afecciones: asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, psoriasis, dermatitis de contacto, conjuntivitis, rinitis alérgica, lupus eritematoso diseminado (SLE), colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis y enfermedad de Huntington.

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar para tratar enfermedades inflamatorias, hipoxia, úlceras, infecciones víricas, infecciones bacterianas y septicemia bacteriana.

El compuesto ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-(isopropilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo también se puede administrar en combinación con uno o más compuestos/agentes farmacéuticamente activos adicionales. En un modo de realización particular, el agente farmacéuticamente activo es un agente que se puede usar para tratar un cáncer. Por ejemplo, un agente farmacéuticamente activo adicional se puede seleccionar de agentes antineoplásicos, agentes antiangiogénicos, agentes quimioterápicos y agentes peptídicos para tratamiento antineoplásico. Aún en otro modo de realización, los agentes antineoplásicos se seleccionan de agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabólicos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón, inhibidores de cinasas, agentes misceláneos y combinaciones de los mismos. Cabe destacar que los compuestos/agentes farmacéuticamente activos adicionales pueden ser moléculas químicas orgánicas pequeñas tradicionales o pueden ser macromoléculas tales como proteínas, anticuerpos, peptidocuerpos, ADN, ARN o fragmentos de dichas macromoléculas.

Los ejemplos de agentes farmacéuticamente activos que se pueden usar en el tratamiento de cánceres y que se pueden usar en combinación con uno o más compuestos de la presente invención incluyen: metotrexato; tamoxifeno; fluorouracilo; 5-fluorouracilo; hidroxiaurea; mercaptopurina; cisplatino; carboplatino; daunorubicina; doxorubicina; etopósido; vinblastina; vincristina; paclitaxel; tioguanina; idarubicina; dactinomicina; imatinib; gemcitabina; altretamina; asparaginasa; bleomicina; capecitabina; carmustina; cladisat. solución ac. de NaCl; ciclofosfamina; citarabina; decarazina; docetaxel; idarubicina; ifosfamida; irinotecán; fludarabina; mitosmicina; mitoxana; mitoxantrona; topotecán; vinorelbina; adriamicina; mithram; imiquimod; alemtuzumab; exemestano; bevacizumab; cetuximab; azacitidina; clofarabina; decitabina; desatinib; dexrazoxano; docetaxel; epirubicina; oxaliplatino; erlotinib; raloxifeno; fulvestrant; letrozol; gefitinib; gemtuzumab; trastuzumab; gefitinib; ixabepilona; lapatinib; lenalidomida; ácido aminolevulínico; temozolomida; nelarabina; sorafenib; nilotinib; pegaspargasa; pemetrexed; rituximab; dasatinib; talidomida; bexarotene; temsirolimus; bortezomib; vorinostat; capecitabina; ácido zoledrónico; anastrozol; sunitinib; aprepitant y nelarabina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los agentes farmacéuticamente activos adicionales que se pueden usar en el tratamiento de cánceres y que se pueden usar en combinación con uno o más compuestos de la presente invención incluyen: inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), inhibidores del factor de crecimiento hepatocitario/factor de dispersión (HGF/SF), inhibidores de angiopoyetina 1 y/o 2, agonistas del ligando inductor de la apoptosis relacionada con el factor de necrosis tumoral (TRAIL), ligando de apo2 humana recombinante (TRAIL), inhibidores del receptor del factor de crecimiento insulinoide 1 (IGFR-1), inhibidores de cFMS, inhibidores de HER 2, inhibidores de c-met, inhibidores de de

la aurora cinasa, inhibidores de CDK 4 y/o 6, e inhibidores de B-raf.

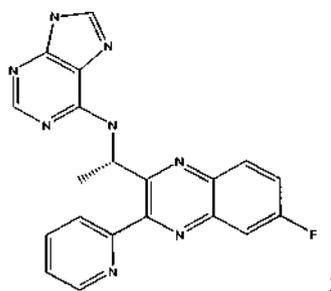
Otros agentes farmacéuticamente activos adicionales que se pueden usar en el tratamiento de cánceres y que se pueden usar en combinación con uno o más compuestos de la presente invención incluyen conjugados anticuerpo-fármaco (CAF) en los que un anticuerpo que se une a una proteína, preferentemente en una célula cancerosa, se conjuga usando un enlazador con un compuesto químico que es nocivo para la célula cancerosa. Los ejemplos de compuestos químicos que son nocivos para una célula cancerosa incluyen derivados de maitansinoides y derivados de auristatina.

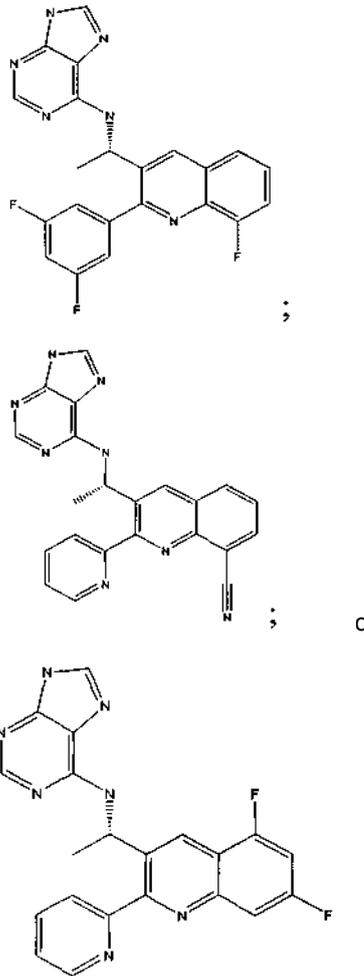
Todavía otros agentes farmacéuticamente activos adicionales que se pueden usar en el tratamiento de cánceres y que se pueden usar en combinación con uno o más compuestos de la presente invención incluyen: epoyetina alfa; darbepoyetina alfa; panitumumab; pegfilgrastim; palifermina; filgrastim; denosumab; aneastim; AMG 102; AMG 319; AMG 386; AMG 479 (Ganitumab); AMG 511, AMG 900, AMG 655 (Conatumumab); AMG 745; AMG 951; y AMG 706 (Motesanib), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de la presente invención en combinación con uno o más agentes farmacéuticos que es un inhibidor de una proteína en la ruta de fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K). Las combinaciones de los compuestos de la presente invención junto con inhibidores de proteínas en la ruta de PI3K han mostrado sinergia en ensayos de crecimiento de células cancerosas, incluyendo potenciación de apoptosis y destrucción celular. Los ejemplos de proteínas en la ruta de PI3K incluyen PI3K, mTOR y PKB (también conocida como Akt). La proteína PI3K existe en varias isoformas incluyendo α , β , δ o γ . Se contempla que un inhibidor de PI3K que se puede usar en combinación con un compuesto de la presente invención puede ser selectivo para una o más isoformas. Por selectivo se quiere decir que los compuestos inhiben una o más isoformas más que otras isoformas. Selectividad es un concepto bien conocido por los expertos en la técnica y se puede medir con ensayos basados en células o in vitro de actividad bien conocidos. La selectividad preferente incluye una selectividad mayor de 2 veces, preferentemente 10 veces, o más preferentemente 100 veces para una o más isoformas sobre las otras isoformas. En un aspecto, los inhibidores de PI3K que se pueden usar en combinación con compuestos de la presente invención es un inhibidor selectivo de PI3K α . En otro aspecto, el compuesto es un inhibidor selectivo de PI3K δ .

Los ejemplos de inhibidores de PI3K que se pueden usar en combinación con uno o más compuestos de la presente invención incluyen los divulgados a continuación: solicitud publicada PCT n.º WO2010/151791; solicitud publicada PCT n.º WO2010/151737; solicitud publicada PCT n.º WO2010/151735; solicitud publicada PCT n.º WO2010151740; solicitud publicada PCT n.º WO2008/118455; solicitud publicada PCT n.º WO2008/118454; solicitud publicada PCT n.º WO2008/118468; solicitud publicada de los patente de los EE. UU. N.º US20100331293; solicitud publicada de los patente de los EE. UU. N.º US20100331306; solicitud publicada de los patente de los EE. UU. N.º US20090023761; solicitud publicada de los patente de los EE. UU. N.º US20090030002; solicitud publicada de los patente de los EE. UU. N.º US20090137581; solicitud publicada de los patente de los EE. UU. N.º US2009/0054405; solicitud publicada de los patente de los EE. UU. N.º U.S. 2009/0163489; solicitud publicada de los patente de los EE. UU. N.º US 2010/0273764; solicitud publicada de los patente de los EE. UU. N.º U.S. 2011/0092504; o solicitud publicada PCT n.º WO2010/108074.

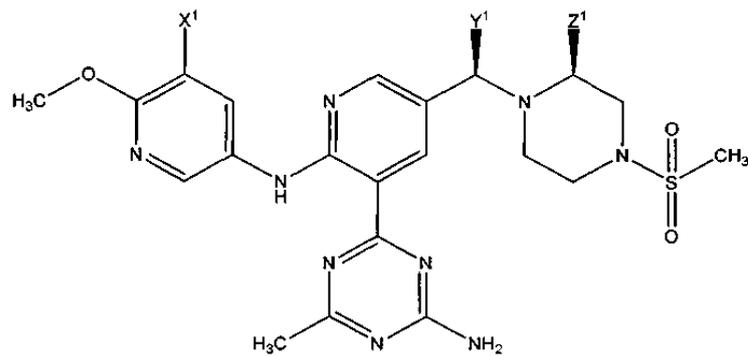
Los inhibidores de PI3K preferentes para su uso en combinación con compuestos de la presente invención incluyen:





, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 También es preferente un compuesto de fórmula IIa a continuación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



IIa

en la que X¹ es flúor o hidrógeno; Y¹ es hidrógeno o metilo; y Z¹ es hidrógeno o metilo.

10 Los compuestos que inhiben tanto PI3K como mTOR (inhibidores dobles) son conocidos. Todavía en otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de inhibidores de PI3K y mTOR dobles para su uso en combinación con un compuesto de la presente invención.

15 mTOR es una proteína en la ruta de PI3K. Es otro aspecto de la presente invención el uso de un inhibidor de mTOR en combinación con uno o más compuestos de la presente invención. Los inhibidores de mTOR que se pueden usar en combinación con compuestos de la presente invención incluyen los divulgados en los siguientes documentos: solicitud

publicada PCT n.º WO2010/132598 o solicitud publicada PCT n.º WO2010/096314.

PKB (Akt) también es una proteína en la ruta de PI3K. Es otro aspecto de la presente invención el uso de un inhibidor de mTOR en combinación con uno o más compuestos de la presente invención. Los inhibidores de PKB que se pueden usar en combinación con compuestos de la presente invención incluyen los divulgados en los siguientes documentos: patente de los EE. UU. N.º 7,354,944; patente de los EE. UU. N.º 7,700,636; patente de los EE. UU. N.º 7,919,514; patente de los EE. UU. N.º 7,514,566; publicación de la solicitud de patente de los EE. UU. N.º US 2009/0270445 A1; patente de los EE. UU. N.º 7,919,504; patente de los EE. UU. N.º 7,897,619; o solicitud publicada PCT n.º WO 2010/083246 A1.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con inhibidores de CDK4 y/o 6. Los inhibidores de CDK 4 y/o 6 que se pueden usar en combinación con compuestos de la presente invención incluyen los divulgados en los siguientes documentos: solicitud publicada PCT n.º WO 2009/085185 o publicación de la solicitud de patente de los EE. UU. N.º US2011/0097305.

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar en combinación con agentes farmacéuticamente activos que tratan las náuseas. Los ejemplos de agentes que se pueden usar para tratar las náuseas incluyen: dronabinol; granisetron; metoclopramida; ondansetrón; y proclorperazina; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Además, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con otros agentes que se pueden usar para tratar el cáncer tales como acemanán; aclarubicina; aldesleukina; alitretinoína; amifostina; amrubicina; amsacrina; anagrelida; arglabin; arsénico trióxido; BAM 002 (Novelos); bicalutamida; broxuridina; celmoleukina; cetorelix; cladribina; clotrimazol; DA 3030 (Dong-A); daclizumab; denileukina diftitox; deslorelina; dilazep; docosanol; doxercalciferol; doxilfluridina; bromocriptina; citarabina; HIT diclofenac; interferón alfa; tretinoína; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; emitefur; epirubicina; epoetina beta; etopósido fosfato; exisulind; fadrozol; finasterida; fludarabina fosfato; formestano; fotemustina; nitrato de galio; gemtuzumab zogamicina; combinación de gimeracilo/oteracilo/tegafur; glicopina; goserelina; heptaplatino; gonadotropina coriónica humana; fetoproteína alfa fetal humana; ácido ibandrónico; interferón alfa; interferón alfa natural; interferón alfa-2; interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-N1; interferón alfa-n3; interferón alfacon-1; interferón alfa natural; interferón beta; interferón beta-1a; interferón beta-1b; interferón gamma natural; interferón gamma-1a; interferón gamma-1b; interleucina-1 beta; iobenguano; irsogladina; lanreótido; LC 9018 (Yakult); leflunomida; lenograstim; lentinano sulfato; letrozol; interferón alfa leucocitario; leuporelina; levamisol + fluorouracilo; liarozol; lobaplatino; lonidamina; lovastatina; masoprocol; melarsoprol; metoclopramida; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN bicatenario erróneamente emparejado; mitoguazona; mitolactol; mitoxantrona; molgramostim; nafarelina; naloxona + pentazocina; nartogastim; nedaplatino; nilutamina; noscapina; proteína estimuladora de eritrocitopoyesis novedosa; NSC 631570 octreótido; oprelvekin; osaterona; paclitaxel; ácido pamidróico; peginterferón alfa-2b; pentosanopolisulfato de sodio; pentostatina; picibanil; pirarubicina; anticuerpo policlonal antitimocítico de conejo; polietilenglicol interferón alfa-2a; porfímero de sodio; raltitrexed; rasburicasa; renio Re 186 etidronato; RII retinamida; romurtida; samario (153 Sm) leixidronam; sargramostim; sizofirán; sobuzoxano; sonermina; cloruro de estroncio-89; suramina; tasonermina; tazaroteno; tegafur; temoporfina; tenipósido; tetraclorodecaóxido; timalfasina; tiotropina alfa; toremifeno; tositumomab-yodo 131; treosulfano; tretinoína; trilostano; trimetrexato; triptorelina; factor de necrosis tumoral alfa natural; ubenimex; vacuna contra el cáncer de vejiga; vacuna Maruyama; vacuna contra el lisado de melanoma; valrubicina; verteporfina; virulizina; zinostatina estimalamer; abarelix; AE 941 (Aeterna); ambamustina; oligonucleótido antisentido; bcl-2 (Genta); APC 8015 (Dendreon); dexaminoglutetimida; diazicuona; EL 532 (Elan); EM 800 (Endorecherche); eniluracil; etanidazol; fenretinida; filgrastim SD01 (Amgen); galocitabina; inmunógeno gastrina 17; genoterapia HLA-B7 (Vical); factor estimulador de colonias de macrófagos y granulocitos; diclorhidrato de histamina; ibritumomab tiuxetán; ilomastat; IM 862 (Cytran); interleucina-2; iproxifeno; LDI 200 (Milkhaus); leridistim; lintuzumab; anticuerpo monoclonal CA 125 (MAB) (Biomira); MAb canceroso (Japan Pharmaceutical Development); HER-2 y Fc MAb (Medarex); 105AD7 MAb idiopático (CRC Technology); CEA MAb idiopático (Trilex); LYM-1-yodo 131 MAb (Techniclone); mucina epitelial polimórfica - itrio 90 MAb (Antisoma); marimastat; menogaril; mitumomab; gadolinio motexafina; MX 6 (Galderma); nolatrexed; proteína P 30; pegvisomant; porfiromicina; prinomastat; RL 0903 (Shire); rubitecán; satraplatino; fenilacetato de sodio; ácido esparfósico; SRL 172 (SR Pharma); SU 5416 (Pfizer); TA 077 (Tanabe); tetratiomolibdato; taliblastina; trombopoyetina; etil etiopurpurina estaño; tirapazamina; vacuna contra cáncer (Biomira); vacuna contra melanoma (New York University); vacuna contra melanoma (Sloan Kettering Institute); vacuna contra oncolisado de melanoma (New York Medical College); vacuna contra lisados celulares de melanoma vírica (Royal Newcastle Hospital); o valsopodar. Cabe destacar que los agentes citados anteriormente también se pueden administrar como sales farmacéuticamente aceptables cuando sea apropiado.

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar en combinación con radioterapia, hormonoterapia, cirugía e inmunoterapia, tratamientos que son bien conocidos por los expertos en la técnica.

Puesto que un aspecto de la presente invención contempla el tratamiento de la enfermedad/afecciones con una combinación de compuestos farmacéuticamente activos que se pueden administrar por separado, la invención también se refiere a la combinación de composiciones farmacéuticas separadas en forma de kit. El kit comprende dos composiciones farmacéuticas separadas: un compuesto de la presente invención, y un segundo compuesto

farmacéutico. El kit comprende un recipiente para contener las composiciones separadas tal como un frasco dividido o un envase de lámina dividido. Los ejemplos adicionales de recipientes incluyen jeringuillas, cajas y bolsas. Típicamente, el kit comprende instrucciones para el uso de los componentes separados. La forma del kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferentemente en diferentes formas de dosificación (por ejemplo, oral y parenteral), se administran a diferentes intervalos de dosificación o cuando la se desea la valoración de los componentes individuales de la combinación por el médico o veterinario prescriptor.

Un ejemplo de un kit de este tipo es el denominado envase alveolado. Los envases alveolados son bien conocidos en la industria del envasado y se usan ampliamente para el envasado de formas de dosificación unitarias farmacéuticas (comprimidos, cápsulas y similares). En general, los envases alveolados consisten en una hoja de material relativamente duro cubierto con una lámina de un material de plástico preferentemente transparente. Durante el procedimiento de envasado se forman huecos en la lámina de plástico. Los huecos tienen el tamaño y la conformación de los comprimidos o cápsulas que se van a envasar. A continuación, los comprimidos o cápsulas se disponen en los huecos y la hoja de material relativamente duro se sella contra la lámina de plástico por la cara de la lámina que está opuesta a la dirección en la que se formaron los huecos. Como resultado, los comprimidos o cápsulas se sellan en los huecos entre la lámina de plástico y la hoja. Preferentemente, la resistencia de la hoja es tal que los comprimidos o cápsulas se pueden retirar del envase alveolado aplicando manualmente presión sobre los huecos, de este modo se forma una abertura en la hoja en el lugar del hueco. El comprimido o cápsula se puede retirar a continuación por medio de dicha abertura.

Puede ser deseable proporcionar un recordatorio en el kit, por ejemplo, en forma de números al lado de los comprimidos o cápsulas en el que los números corresponden a los días del régimen en que deben ingerirse los comprimidos o cápsulas así especificados. Otro ejemplo de un recordatorio de este tipo es un calendario impreso en la tarjeta, por ejemplo, como sigue "Primera semana, lunes, martes, ... etc ... Segunda semana, lunes, martes,..." etc. Otras variaciones de recordatorios serán fácilmente evidentes. Una "dosis diaria" puede ser un único comprimido o cápsula o varias pastillas o cápsulas para tomarse en un día dado. Además, una dosis diaria de un compuesto de la presente invención puede consistir en un comprimido o cápsula, mientras que una dosis diaria del segundo compuesto puede consistir en varios comprimidos o cápsulas y viceversa. El recordatorio debe reflejar esto y ayudar para una correcta administración de los agentes activos.

En otro modo de realización específico de la invención, se proporciona un dispensador diseñado para dispensar las dosis diarias de una en una en el orden de su uso destinado. Preferentemente, el dispensador está equipado con un recordatorio para facilitar el cumplimiento con el régimen. Un ejemplo de un recordatorio es un contador mecánico que indique el número de dosis diarias que se han dispensado. Otro ejemplo de recordatorio de este tipo es un microchip de memoria alimentado por batería con una pantalla de cristal líquido, o una señal de recuerdo audible que, por ejemplo, lea la fecha en que se haya tomado la última dosis diaria y/o la recuerde cuando se vaya a tomar la siguiente dosis.

Los compuestos de la presente invención y otros compuestos farmacéuticamente activos, si se desea, se pueden administrar a un paciente por vía oral, rectal, parenteral, (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea) intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesical, local (por ejemplo, polvos, pomadas o gotas), o bien como pulverización bucal o nasal. Están contemplados todos los procedimientos que se usan por los expertos en la técnica para administrar un agente farmacéuticamente activo.

Las composiciones adecuadas para inyección parenteral pueden comprender soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles fisiológicamente aceptables, y polvos estériles para la reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de vehículo, diluyentes, disolventes o excipientes acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, y similares), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Se puede mantener una fluidez apropiada, por ejemplo, por el uso de un recubrimiento tal como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y por el uso de tensioactivos.

Estas composiciones también pueden contener coadyuvantes tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes. Se puede evitar la contaminación con microorganismos añadiendo varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio, y similares. Se puede lograr una absorción prolongada de composiciones farmacéuticas inyectables por el uso de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente (o vehículo) habitual inerte tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio o (a) cargas o expansores, como por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, manitol y ácido silícico; (b) aglutinantes, como por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga; (c) humectantes, como por ejemplo, glicerol; (d) agentes disgregantes, como por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos

complejos y carbonato de sodio; (a) retardantes de solución, como por ejemplo, parafina; (f) aceleradores de absorción, como por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario; (g) agentes humectantes, como por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (h) adsorbentes, como por ejemplo, caolín y bentonita; y (i) lubricantes, como por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, o mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas y comprimidos, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponadores.

También se pueden usar composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina llenas blandas y duras usando dichos excipientes tales como lactosa o glúcido de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

Las formas de dosificación sólidas tales como comprimidos, grageas, cápsulas, pastillas y gránulos, se pueden preparar con recubrimientos o envolturas, tales como recubrimientos entéricos y otros bien conocidos en la técnica. También pueden contener agentes de opacificantes, y también pueden ser de una composición tal que liberen el compuesto o compuestos activos en una parte determinada del tubo digestivo de manera retardada. Los ejemplos de composiciones para incrustación que se pueden usar son sustancias poliméricas y ceras. Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada, en caso apropiado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

Las formas de dosificación líquida para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, la forma de dosificación líquida puede contener diluyentes inertes usados en la técnica, tales como agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, en particular, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de semilla de sésamo, glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, o mezclas de estas sustancias, y similares.

Aparte de dichos diluyentes inertes, la composición también puede incluir coadyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, saborizantes y agentes perfumantes. Las suspensiones, además del compuesto activo, pueden contener agentes de suspensión, como por ejemplo, alcoholes isostearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, y goma tragacanto, o mezclas de estas sustancias, y similares.

Las composiciones para administración rectal son preferentemente supositorios, que se pueden preparar mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como aceite de coco, polietilenglicol o una cera para supositorio, que son sólidos a una temperatura ambiente común, pero líquidos a la temperatura corporal, y por lo tanto, se funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el componente activo.

Las formas de dosificación para administración tópica de un compuesto de la presente invención incluyen pomadas, polvos, pulverizadores e inhaladores. El compuesto activo o compuestos aptos se mezclan bajo una condición estéril con un vehículo fisiológicamente aceptable, y cualquier conservante, tampón o propulsor que se pueda requerir. También se contempla que las formulaciones oftálmicas, pomadas oftálmicas, polvos y soluciones están dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a un paciente a niveles de dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3.000 mg por día. Para un ser humano adulto normal que tiene un peso corporal de aproximadamente 70 kg, típicamente es suficiente una dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal. La dosificación y el intervalo de dosificación específicos que se pueden usar depende de varios factores, incluyendo los requisitos del paciente, la gravedad de la afección o enfermedad que se está tratando, y la actividad farmacológica del compuesto que se está administrando. La determinación de los intervalos de dosificación y de las dosificaciones óptimas para un paciente particular está dentro de la experiencia ordinaria de la técnica.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar como sales farmacéuticamente aceptables. El término "sales" se refiere a sales inorgánicas y orgánicas de compuestos de la presente invención. Las sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento y purificación finales de un compuesto, o haciendo reaccionar por separado un compuesto purificado en su forma de ácido o base libre con un ácido o base orgánica o inorgánica adecuada y aislando la sal así formada. Las sales representativas incluyen las sales bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, y laurilsulfonato, y similares. Las sales pueden incluir cationes basados en los metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares, así como cationes de amina, amonio cuaternario y amonio no tóxico incluyendo, pero sin limitarse a, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, y similares. Véase, por ejemplo, S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J Pharm Sci, 66: 1-19 (1977).

Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolvente farmacéuticamente aceptables tales como agua (hidrato), etanol, y similares. La presente invención contempla y engloba las formas solvatadas y no solvatadas.

5 También se pretende que la presente invención englobe compuestos que se sintetizan in vitro usando técnicas de laboratorio, tales como las bien conocidas por los expertos en química de síntesis; o se sintetizan usando técnicas in vivo, tales como a través de metabolismo, fermentación, digestión, y similares. También se contempla que los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar usando una combinación de técnicas in vitro y in vivo.

10 La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los enumerados en el presente documento, excepto por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P ,
15 ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl . En un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos en los que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de deuterio (^2H).

Los compuestos de la presente invención que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/o otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radioactivos, tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos tritiados, es decir, ^3H , y carbono 14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferentes por su facilidad de preparación y detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo incremento en la semivida in vivo o reducción en los requisitos de dosificación y, por tanto, puede ser preferente en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de la invención se pueden preparar, en general, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible con un reactivo no marcado isotópicamente.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en varios estados sólidos incluyendo estados cristalinos y como un estado amorfo. Los diferentes estados cristalinos, también denominados polimorfos, y los estados amorfos de los presentes compuestos se contemplan como parte de la presente invención.

Al sintetizar los compuestos de la presente invención, puede ser deseable el uso de ciertos grupos salientes. El término "grupos salientes" ("GS") se refiere, en general, a grupos que son desplazables por un nucleófilo. Dichos grupos salientes son conocidos en la técnica. Los ejemplos de grupos salientes incluyen, pero no se limitan a, haluros (por ejemplo, I, Br, F, Cl), sulfonatos (por ejemplo, mesilato, tosilato), sulfuros (por ejemplo, SCH_3), N-hidroxisuccinimida, N-hidroxibenzotriazol, y similares. Los ejemplos de nucleófilos incluyen, pero no se limitan a, aminas, tioles, alcoholes, reactivos de Grignard, especies aniónicas (por ejemplo, alcóxidos, amidas, carbaniones) y similares.

Los ejemplos presentados a continuación ilustran modos de realización específicos de la presente invención. Se pretende que estos ejemplos sean representativos y no se pretende que limiten el alcance de las reivindicaciones en modo alguno. A menos que se indique de otro modo, cuando en el presente documento se usa un porcentaje con respecto a un sólido, el porcentaje es en peso con respecto a la composición sólida de referencia. Cuando en el presente documento se usa un porcentaje con respecto a un líquido, el porcentaje es en volumen con respecto a una solución de referencia.

Típicamente, los RMN de ^1H se adquirieron en un sistema de espectrómetros Bruker Avance III 500 (Bruker, Billerica, MA) que funcionaban a una frecuencia de ^1H de 500,13 MHz, equipado con una sonda PABBI 5 mm de Bruker con un gradiente de eje z; o en un espectrómetro Bruker Avance II 400 que funcionaba a una frecuencia de ^1H de 400,23 MHz, equipado con una sonda PABBO 5 mm de Bruker con un gradiente de eje z. Típicamente, se disolvieron las muestras en 500 ml de DMSO- d_6 o bien CD_3OD para análisis de RMN. Los desplazamientos químicos de ^1H se referencian con respecto a las señales de disolvente residual de DMSO- d_6 a δ 2,50 y CD_3OD a δ 3,30.

Se tabulan los picos significativos y típicamente incluya: número de protones, multiplicidad (s, singlete; d, doblete; dd, doble doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; s.a., singlete amplio) y constante(s) de acoplamiento en hercios.

Típicamente, se registraron los espectros de masas de ionización electrónica (EI) en un espectrómetro de masas de CL/EM de cuadrupolo 6140 de Agilent Technologies. Se informa de los resultados de la espectrometría de masas como la proporción de masa con respecto a la carga, a veces seguido de la abundancia relativa de cada ión (en paréntesis). Típicamente, los materiales de partida en los ejemplos a continuación están disponibles de fuentes comerciales tales como Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, o bien por medio de procedimientos de la literatura.

En el presente documento se pueden usar las siguientes abreviaturas:

~
aproximadamente

ES 2 540 992 T3

	+ve o ión pos.	ión positivo
5	Δ	calor
	Ac	acetil
	Ac ₂ O	anhídrido acético
10	aq	acuoso
	AcOH	ácido acético
15	Bn	bencil
	Boc	terc-butiloxicarbonil
	BSA	seroalbúmina bovina
20	Bu	butil
	Bz	benzoil
25	Calcd o Calc'd	calculado
	Conc.	concentrado
	CSA	ácido alcanfor-10-sulfónico
30	d	día(s)
	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
35	DCE	dicloroetano
	DCM	diclorometano
	DEA	dietilamina
40	peryodinano de Dess-Martin; reactivo de Dess-Martin	1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1 <i>H</i>)-ona
45	DIEA o DIPEA	diisopropiletilamina
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DME	1,2-dimetoxietano
50	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
55	dr	proporción diastereómera
	DTT	ditiotreitól
	DVB	divinilbenceno
60	EDC	N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
	eq	equivalente
65	ESI o ES	ionización por electropulverización
	Et	etil

ES 2 540 992 T3

	Et ₂ O	éter dietílico
	Et ₃ N	trietilamina
5	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	alcohol etílico
10	g	gramo(s)
	h	hora(s)
15	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HBTU	hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio
20	Hex	hexanos
	HMPA	hexametilfosforamida
	HOAt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
25	HOBt	hidroxibenzotriazol
	HPLC	cromatografía líquida de alta presión
30	IPA o iPrOH	alcohol isopropílico
	reactivo de Jones	solución de óxido de cromo(IV) y ácido sulfúrico en agua
	KHMDS	hexametildisilazida de potasio
35	KOAc	acetato de potasio
	CLEM, CL-EM o CL/EM	cromatografía líquida espectrometría de masas
40	LDA	diisopropilamida de litio
	LHMDS o LiHMDS	hexametildisilazida de litio
	L-Selectride®	tri-sec-butilborohidruro de litio (Sigma-Aldrich, St. Louis)
45	M	molar (mol l ⁻¹)
	m/z	masa dividida entre carga
50	mCPBA	ácido m-cloroperoxibenzoico
	Me	metil
	MeCN	acetónitrilo
55	Mel	yodometano
	MeOH	alcohol metílico
60	mg	miligramo(s)
	min	minuto(s)
	ml	mililitro(s)
65	M	mol(s)

ES 2 540 992 T3

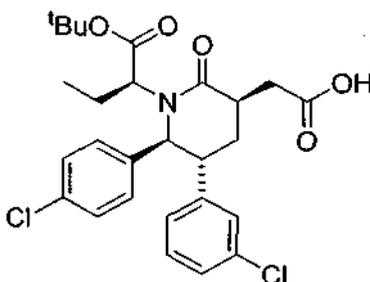
	MS	espectrometría de masas
	MsCl	cloruro de metanosulfonilo
5	MTBE o MtBE	éter metil-terc-butílico
	m/z	proporción masa-a-carga
	NaHMDS	hexametildisilazida de sodio
10	NaOtBu	terc-butóxido de sodio
	NBS	N-bromosuccinimida
15	nBuLi	n-butillitio
	NMO	N-óxido de N-metilmorfolina
	NMP	1-metil-2-pirrolidinona
20	NMR	resonancia magnética nuclear
	N-Selectride [®]	tri-sec-butilborohidruro de sodio (Sigma-Aldrich, St. Louis)
25	PBS	solución salina tamponada con fosfato
	PMB	parametoxibencil
	Pr	propil
30	ppm	partes por millón
	rac	racémico
35	RP-HPLC o RPHPLC	cromatografía líquida de alta presión de fase inversa
	TA o ta	temperatura ambiente
	sat. o sat'd o satd	saturado
40	SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
45	TBDMS	terc-butildimetilsilil
	TBDMS-Cl	cloruro de terc-butildimetilsililo
	TBDPS	terc-butildifenilsilil
50	TEMPO	(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxidanil
	terc o t	terciario
55	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TIPS	triisopropilsilil
60	TLC	cromatografía en capa fina
	TMS	trimetilsilil o trimetilsilano
65	TPAP	perrutenato de tetrapropilamonio

t_R	tiempo de retención
tBuOH	alcohol terc-butílico
5 v/v	volumen por volumen

Ejemplos

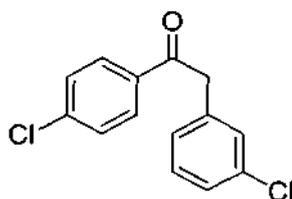
10 A continuación, en los ejemplos de referencia y en un ejemplo se dará cómo se pueden preparar los compuestos de la invención. Los ejemplos de referencia no están englobados por el alcance de la presente invención.

Ejemplo de referencia 1



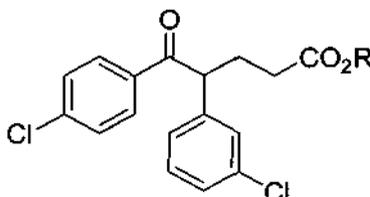
15 ácido 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-terc-butoxi-1-oxobutan-2-il)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-oxopiperidin-3-il)acético

Etapa A. 2-(3-clorofenil)-1-(4-clorofenil)etanona



20 A una solución de ácido 2-(3-clorofenil)acético (10 g, 58,6 mmol) en THF (58 ml) se le añadieron 117 ml de una solución 1 M de bis-(trimetilsilil)amida de sodio en THF lentamente durante 1 h a -78 °C. Después de agitarse a -78 °C durante 40 min, se añadió una solución de 4-clorobenzoato de metilo (10 g, 58,6 mmol) en THF (35 ml) durante un periodo de 10 min. Se agitó la reacción a -78 °C durante 3 h, después se dejó que se calentara a 25 °C, y se agitó 2 h adicionales hasta la finalización. Se desactivó la reacción con solución de NH₄Cl acuosa saturada y se retiró la mayoría del THF a presión reducida. Se extrajo el residuo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución de NaCl sat., se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró el filtrado. Se recrystalizó el producto a partir de éter/pentano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

30 Etapa B. 4-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-5-oxopentanoato



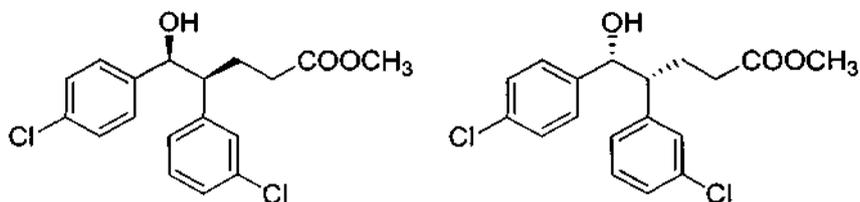
35 A una solución de 52,1 g (197 mmol) de 2-(3-clorofenil)-1-(4-clorofenil)etanona (ejemplo de referencia 1, etapa A) y acrilato de metilo (19,5 ml, 216 mmol) en 360 ml de THF se le añadieron 20 ml de una solución 1 M de terc-butóxido de potasio en THF lentamente a 0 °C durante un periodo de 20 min (la temp. de la solución de reacción se mantuvo a < 10 °C). Se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente. Después de agitarse a ta durante 1 h, se concentró la reacción a presión reducida, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución de NaCl sat., se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró el filtrado. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: EtOAc al 15 %/hexanos) proporcionó

40

el compuesto del título como un líquido incoloro. R es CH₃.

Etapa C. 4-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-5-hidroxipentanoato de (4S,5S)-metilo y 4-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-5-hidroxipentanoato de (4R,5R)-metilo

5

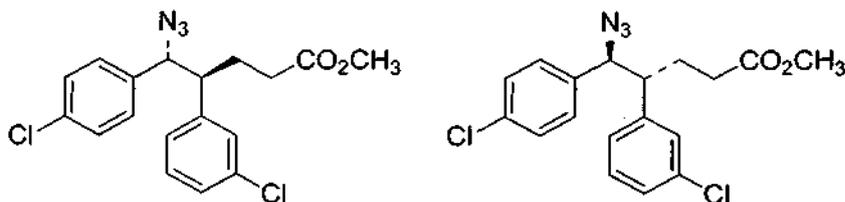


A una solución de 75,1 g (213 mmol) de 4-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-5-oxopentanoato de metilo (ejemplo de referencia 1, etapa B) en MeOH (0,71 l, c = 0,3 M) a 0 °C se le añadió borohidruro de sodio (8058 mg, 213 mmol) en varias porciones pequeñas. Después de agitarse a 0 °C durante 30 min, se desactivó la mezcla de reacción con H₂O helada, se concentró a presión reducida y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas (solución de NaCl ac. sat.), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró el filtrado. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: EtOAc del 20 al 30 %/hexanos, elución de gradiente) proporcionó una mezcla racémica de los compuestos del título como un líquido incoloro.

10

15

Etapa D. 5-azido-4-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil) pentanoato de (4S,5R)-metilo y 5-azido-4-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)pentanoato de (4R,5S)-metilo



20

A una solución de 63,1 g (179 mmol) de 4-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-5-hidroxi pentanoato de (4S,5S)-metilo y 4-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-5-hidroxipentanoato de (4R,5R)-metilo (ejemplo de referencia 1, etapa C) y trietilamina (49,8 ml, 357 mmol) en DCM (600 ml, 0,3 M) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (18 ml, 232 mmol) a 0 °C gota a gota durante un periodo de 10 min. Se agitó la reacción a 0 °C durante 40 min y se monitorizó por TLC hasta su finalización. A continuación, se desactivó la reacción con agua helada, se extrajo (3 x 3 DCM) y se lavó con solución de NaCl ac. sat. Se secaron las capas orgánicas combinadas (Na₂SO₄) y se concentró bajo presión reducida.

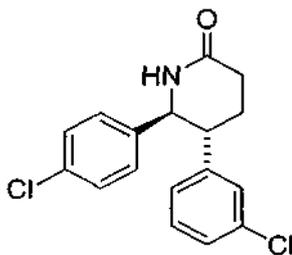
25

30

Se disolvió el mesilato en bruto sintetizado anteriormente en DMF (350 ml, 0,5 M) y se añadió azida de sodio (58 g, 893 mmol) en varias porciones. Se calentó la mezcla a 100 °C y después de agitarse a 100 °C durante 30 min, se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas (solución de NaCl ac. sat.), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró el filtrado. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: EtOAc del 5 al 20 %/hexanos, elución de gradiente) proporcionó el compuesto del título como un líquido incoloro.

35

Etapa E. (5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)piperidin-2-ona



40

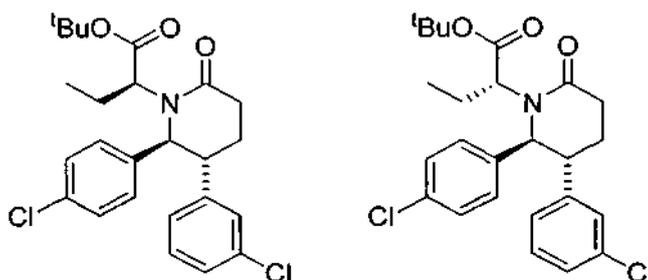
A una solución de 45,9 g (121 mmol) de 5-azido-4-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil) pentanoato de metilo (ejemplo de referencia 1, etapa D) en THF/H₂O (4:1, 375 ml) se le añadió 152 ml de una solución 1 M de trimetilfosfina en THF (152

mmol). Después de agitarse durante 1 h a 25 °C, se retiró la mayoría del THF a presión reducida. Se basificó el residuo (LiOH 2 M helado) y se extrajo el producto con cloruro de metileno. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución de NaCl sat., se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró el filtrado a presión reducida para proporcionar un sólido blanco.

5 Se disolvió este sólido en MeOH/ NaHCO₃ ac. saturado (4:1, 2,4 l, c = 0,05 M) y se calentó la reacción a reflujo durante 3 h. Se retiró el exceso de disolvente orgánico a presión reducida, se diluyó el residuo con agua y se extrajo (2 x MeOH al 10 %/DCM). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución de NaCl sat., se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró el filtrado a presión reducida para proporcionar trans- 5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)piperidin-2-ona como una mezcla de estereoisómeros. Se separaron los estereoisómeros individuales por HPLC quiral (caudal: 18 ml/min en una columna Chiralcel® OD-H 20 mm I.D. x 250 mm, 5 mic (Daicel Inc., Fort Lee, NJ), usando alcohol isopropílico al 40 %/hexano como eluyente) para dar el compuesto del título (t_R = 8,2 min) como un sólido blanco.

15 [α]_D = + 158 (T = 23,4 °C, c = 1,12, MeOH); de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,21 (2 H, d, J = 8,2 Hz), 7,09-7,19 (3 H, m), 7,04-7,01 (1 H, m), 6,97 (2 H, d, J = 8,2 Hz), 6,80-6,77 (1 H, m), 5,83 (1 H, s, br), 4,51 (1 H, d, J = 9,8 Hz), 2,94-2,77 (1 H, m), 2,74-2,60 (2 H, m), 2,34-2,20 (1 H, m), 2,17-2,08 (1 H, m); EM (ESI) 320,0 [M + H]⁺. También se obtuvo por el procedimiento anterior el enantiómero del compuesto del título, (5S,6R)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)piperidin-2-ona: t_R = 12,4 min; [α]_D = -156 (T = 23,4 °C, c = 1,13, MeOH).

20 Etapa F. (2S)-2-((2S,3R)-3-(3-clorofenil)-2-(4-clorofenil)-6-oxo-1-piperidinil)butanoato de terc-butilo y (2R)-2-((2S,3R)-3-(3-clorofenil)-2-(4-clorofenil)-6-oxo-1-piperidinil)butanoato de terc-butilo



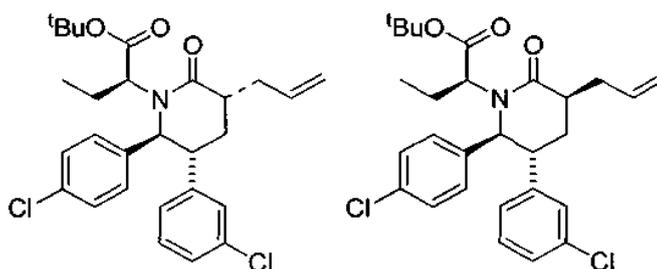
25 A una solución de 13,5 g (42,2 mmol) de (5R,6S)-5,6-bis(4-clorofenil)piperidin-2-ona (ejemplo de referencia 1, etapa E) en 140 ml de DMF se le añadieron 4,22 g (105 mmol) de una dispersión de hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral a 0 °C. Después de agitarse durante 20 min, se añadió 2-bromobutanoato de terc-butilo (28,2 g, 126 mmol) a 0 °C y se agitó la solución resultante a 25 °C durante 1,5 h hasta la finalización de la reacción. A continuación, se añadió una solución de NH₄Cl ac. sat. y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y solución de NaCl sat., se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró el filtrado a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: EtOAc del 20 al 50 %/hexanos, elución de gradiente) proporcionó (2S)-2-((2S,3R)-3-(3-clorofenil)-2-(4-clorofenil)-6-oxo-1-piperidinil)butanoato de terc-butilo como el isómero menor de elución más rápida:

35 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,22 (2 H, d, J = 8,2 Hz), 7,20-7,10 (2 H, m), 7,08 (2 H, t, J = 8,2 Hz), 6,99-6,96 (1 H, m), 6,77-6,73 (1 H, m), 4,48 (1 H, d, J = 9,4 Hz), 3,24 (1 H, t, J = 7,0 Hz), 3,04-2,94 (1 H, m), 2,72-2,58 (2 H, m), 2,25-2,00 (3 H, m), 1,93-1,82 (1 H, m), 1,45 (9 H, s), 0,98 (3 H, t, J = 7,4 Hz); EM (ESI) 462,1 [M + H]⁺.

40 Otra elución proporcionó (2R)-2-((2S,3R)-3-(3-clorofenil)-2-(4-clorofenil)-6-oxo-1-piperidinil)butanoato de terc-butilo como el isómero principal de elución más lenta.

45 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,24 (2 H, d, J = 8,2 Hz), 7,18-7,10 (2 H, m), 7,01 (2 H, d, J = 8,2 Hz), 7,02-6,98 (1 H, m), 6,82-6,78 (1 H, m), 5,83 (1 H, s), 4,54 (1 H, d, J = 9,8 Hz), 3,09 (1 H, dd, J = 8,2, 4,3 Hz), 3,05-2,99 (1 H, m), 2,70-2,64 (2 H, m), 2,28-2,18 (2 H, m), 2,08-2,02 (1 H, m), 1,48 (9 H, s), 0,57 (3 H, t, J = 7,4 Hz); EM (ESI) 462,1 [M + H]⁺.

Etapa G. (2S)-2-((3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-oxopiperidin-1-il)butanoato de terc-butilo y (2S)-2-((3R,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-oxopiperidin-1-il)butanoato de terc-butilo



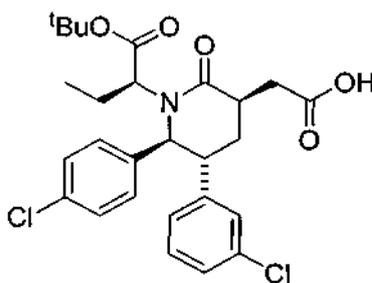
A una solución de 1,45 g (3,14 mmol) de (2S)-2-((2S,3R)-3-(3-clorofenil)-2-(4-clorofenil)-6-oxo-1-piperidinil)butanoato de terc-butilo (ejemplo de referencia 1, etapa F) y bromuro de alilo (0,326 ml, 3,76 mmol) en 12,5 ml de THF se le añadió gota a gota a -78 °C 3,3 ml de una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF (3,3 mmol). Después de agitarse a -78 °C durante 3 h, se desactivó la reacción con solución de NH₄Cl acuosa sat., se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución de NaCl sat., se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró el filtrado a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (50 g de SiO₂, eluyente: EtOAc del 5 al 20 %/hexanos, elución de gradiente) proporcionó (2S)-2-((3R,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-oxopiperidin-1-il)butanoato de terc-butilo como el isómero principal de elución más rápida.

RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,27-7,24 (2 H, m), 7,21-7,12 (2 H, m), 7,11-7,00 (3 H, m), 6,93-6,87 (1 H, m), 5,90-5,77 (1 H, m), 5,19-5,09 (2 H, m), 4,64 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 3,21-3,10 (2 H, m), 2,80-2,71 (1 H, m), 2,70-2,63 (1 H, m), 2,56-2,48 (1 H, m), 2,30-2,15 (2 H, m), 2,07-1,99 (1 H, m), 1,60-1,48 (1 H, m), 1,47 (9 H, s), 0,61 (3 H, t, J = 7,6 Hz); EM (ESI) 446,0 [M + H]⁺.

Otra elución proporcionó (2S)-2-((3S,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-oxopiperidin-1-il)butanoato de terc-butilo como el isómero menor de elución más lenta.

RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,23 (2 H, d, J = 8,2 Hz), 7,19-7,07 (2 H, m), 7,01-6,95 (3 H, m), 6,77-6,72 (1 H, m), 5,95-5,77 (1 H, m), 5,16-4,99 (2 H, m), 4,51 (1 H, d, J = 10,6 Hz), 3,13-3,04 (1 H, m), 2,94 (1 H, dd, J = 7,8, 4,3 Hz), 2,87-2,77 (1 H, m), 2,68-2,58 (1 H, m), 2,39-2,27 (2 H, m), 2,16-1,95 (2 H, m), 1,54-1,50 (1 H, m), 1,51 (9 H, s), 0,55 (3 H, t, J = 7,4 Hz); EM (ESI) 446,0 [M + H]⁺.

Etapa H. Ácido 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-terc-butoxi-1-oxobutan-2-il)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-oxopiperidin-3-il)acético



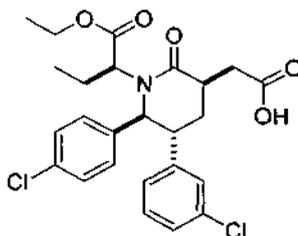
A una solución con agitación rápida de 842 mg (1,67 mmol) de (2S)-2-((3S, 5R, 6S)-3-allyl-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-oxopiperidin-1-il) butanoato de terc-butilo (ejemplo de referencia 1, etapa G) en una mezcla de 7 ml de agua, 5 ml de acetonitrilo y 5 ml de CCl₄ se le añadió peryodato de sodio (1,43 g, 6,70 mmol), seguido de cloruro de rutenio(III) hidratado (37,8 mg, 0,168 mmol). Después de agitarse enérgicamente durante 18 h, se acidificó la reacción (ácido cítrico al 10 %) y se diluyó con EtOAc. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite y se extrajo el filtrado con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución de NaCl sat., se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC preparativa de fase inversa (columna GeminiTM Prep C18, 5 mm, Phenomenex, Torrance, CA; eluyente: acetonitrilo del 60 al 80 % + TFA al 0,1 % en agua + TFA al 0,1 %, elución de gradiente) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,35 (2 H, d, J = 8,6 Hz), 7,27-7,24 (3 H, m), 7,22-7,16 (1 H, m), 7,18 (2 H, d, J = 8,6 Hz), 4,85 (1 H, d, J = 5,1 Hz), 3,36 (1 H, dd, J = 8,6, 3,5 Hz), 3,18-3,14 (1 H, m), 2,92-2,80 (2 H, m), 2,79-2,72 (1 H, m), 2,32-2,18 (2 H, m), 2,15-2,06 (1 H, m), 1,63-1,50 (1 H, m), 1,44 (9 H, s), 0,67 (3 H, t, J = 7,4 Hz); EM (ESI) 520,2 [M + H]⁺, 518,0 [M - H]⁻.

El siguiente ejemplo de referencia 2 se preparó como se describe en el ejemplo de referencia 1, sustituyendo

2-bromobutanoato de terc-butilo en la etapa F, con la cantidad apropiada de 2-bromobutanoato de etilo, 2-bromo-3-metilpentanoato de etilo, 2-bromopentanoato de etilo y 2-bromo-2-ciclopropilacetato de etilo, respectivamente.

5 Ejemplo de referencia 2

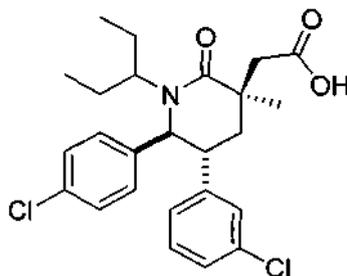


10 Ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-etoxi-1-oxobutan-2-il)-2-oxopiperidin-3-il)acético

RMN de ^1H (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 7,42-7,33 (3 H, m), 7,32-7,28 (3 H, m), 7,27-7,24 (2 H, m), 4,91 (1 H, d, $J=3,5$ Hz), 4,23-4,10 (2 H, m), 3,54 (1 H, dd, $J=8,6, 3,5$ Hz), 3,22-3,16 (1 H, m), 2,84-2,73 (3 H, m), 2,38-2,30 (2 H, m), 2,05-1,97 (1 H, m), 1,60-1,50 (1 H, m), 1,27 (3 H, t, $J=7,4$ Hz), 0,70 (3 H, t, $J=7,4$ Hz); EM (ESI) 491,8 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 489,9 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

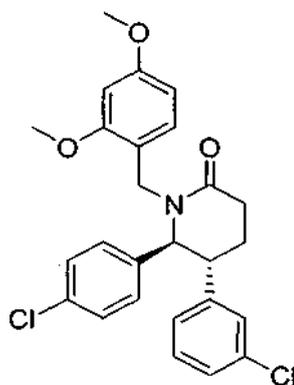
15

Ejemplo de referencia 3



20 Ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-2-oxo-1-(pentan-3-il)piperidin-3-il)acético

EtapA A. (5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxibenzil)piperidin-2-ona.



25

Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (116 ml, 1586 mmol) durante 1 hora a una solución turbia de (2,4-dimetoxifenil)metanol (97,00 g, 577 mmol) y piridina (93 ml, 1153 mmol) en Et_2O anhidro (1153 ml) a 0 °C bajo nitrógeno con agitación mecánica. Después de 1 hora, se vertió la mezcla de reacción en 2 l de agua helada y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa con Et_2O (2 x 1 l) y se agruparon las capas orgánicas, se lavaron con agua helada (1,2 l), solución de NaCl ac. sat. 5:1 fría/ NaHCO_3 ac. sat. (1,2 l), se secó (MgSO_4), se filtró y se retiró la mayoría del éter a vacío a 12 °C. Se añadió benceno (300 ml) y se concentró la mezcla a 12 °C hasta que quedaron

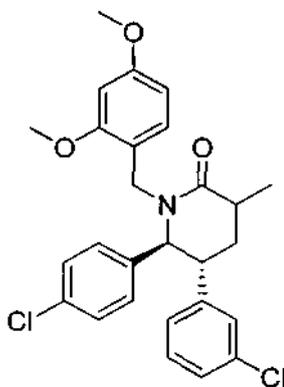
30

100 ml de benceno para proporcionar una solución de 1-(clorometil)-2,4-dimetoxibenceno.

Se añadieron 80 g (250 mmol) de (5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)piperidin-2-ona (ejemplo de referencia 1, etapa E) en porciones durante 20 minutos a una mezcla de NaH (19,98 g, 500 mmol) en DMF anhidro (400 ml) a 0 °C bajo nitrógeno. Después de que se finalizara la adición, se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla a ta durante 1 hora antes de enfriar la solución a 0 °C. A la solución enfriada se le añadió una solución de 1-(clorometil)-2,4-dimetoxibenceno (107 g, 575 mmol) en benceno y se dejó que la mezcla de reacción se calentara a ta. Después de 16 horas, se vertió la mezcla de reacción en agua helada (2 l) y se extrajo con EtOAc (3 x 1 l). Se agruparon las capas orgánicas, se lavó con agua (3 x 1 l), solución de NaCl ac. sat. (1 l), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un aceite amarillo espeso. La purificación en la Combiflash XL (cromatografía en columna ultrarrápida, Teledyne Isco, Lincoln, NE) usando cuatro columnas apiladas de 330 g y una columna de 1,5 kg y eluyendo con EtOAc al 35-40-45-50-55 %/hexanos proporcionó un aceite amarillo muy pálido. Esto se disolvió en benceno y se retiró el disolvente a vacío y se secó a vacío durante 2 días para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca (105,8 g, 90 %).

15

Etapa B. (5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxibenzil)-3-metilpiperidin-2-ona.

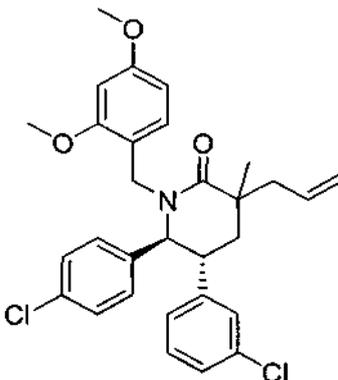


Se desgasificó una solución de (5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxibenzil) piperidin-2-ona (ejemplo de referencia 3, etapa A) (140,34 g, 298 mmol) en THF anhidro (994 ml) burbujeando argón a través de la solución durante 20 minutos mientras se enfriaba a -78 °C. Se añadió yodometano (2x, 32 ml, 373 mmol) seguido de la adición de LHMDS (328 ml, 328 mmol) durante 15 minutos. Se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos a -78 °C y después se retiró la reacción del baño frío y se agitó a ta durante 12 horas. Se desactivó la reacción por la adición de NH₄Cl ac. sat. y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (2 x 500 ml) y se agruparon las capas orgánicas, se lavó con solución de NaCl ac. sat., se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un aceite naranja. La purificación (cargada en húmedo con una pequeña cantidad de DCM) usando la Combiflash Companion XL (cromatografía en columna ultrarrápida, Teledyne Isco, Lincoln, NE) con una columna de 1,5 kg de SiO₂ y eluyendo con 4 l cada una de EtOAc al 15-20-25-30-35 %/hexanos proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo muy pálido espeso y una mezcla 3,7:1 de diastereómeros C-3.

25

30

Etapa C. (5R,6S)-3-allyl-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxibenzil)-3-metilpiperidin-2-ona.

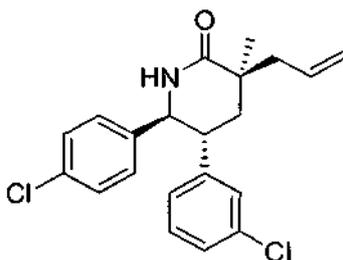


35

Se desgasificó una solución de (5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxibenzil)-3-metilpiperidin-2-ona

(ejemplo de referencia 3, etapa B, mezcla de C-3 diastereómeros) (117,0 g, 242 mmol) en THF anhidro (966 ml) burbujeando argón a través de la solución durante 20 minutos. Se añadió bromuro de alilo (105 ml, 1208 mmol) seguido de la adición de LHMDS (725 ml, 725 mmol) durante 20 minutos. Se calentó la mezcla de reacción a 40 °C bajo argón durante 5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a ta. y se desactivó la reacción por la adición de NH₄Cl acuoso sat. (500 ml) y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (2 x 1 l) y se agruparon las capas orgánicas, se lavaron con solución de NaCl ac. sat. (1 l), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un aceite rojo (180 g). La purificación usando el sistema Biotage (Charlotte, NC) con una columna de 1,5 kg de SiO₂ y eluyendo con EtOAc al 10-30 %/hexanos proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo muy pálido como una mezcla 3,7:1 de diastereómeros (3S):(3R).

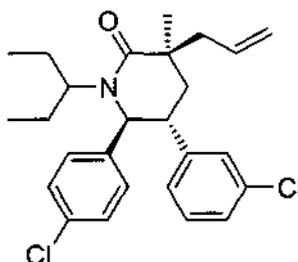
Etapa D. (3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metilpiperidin-2-ona.



Se calentó una solución de (5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-(2,4-dimetoxibenzil)-3-metilpiperidin-2-ona (ejemplo de referencia 3, etapa C, mezcla de diastereómeros) (105,87 g, 202 mmol) en TFA (778 ml, 1,01E+04 mmol) a 50 °C durante 2 horas antes de concentrar la mezcla de reacción a vacío. Se azeotropó el residuo con hexanos para retirar todo el TFA. Se llevó el aceite morado oscuro que contenía algún residuo, a una cantidad mínima de DCM, se filtró y se lavó abundantemente con DCM. Se concentró el filtrado a vacío para proporcionar un aceite morado oscuro. La purificación (empaquetado en húmedo con una cantidad mínima de DCM) usando la Biotage Isolera (Biotage, Charlotte, NC) con una columna de 1,5 kg y eluyendo con EtOAc al 25-40 %/hexanos proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,30 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 2,52 (dd, J= 13,7 y 7,1 Hz, 1H), 2,60 (dd, J= 13,7 y 7,8 Hz, 1H), 3,06 (m, 1H), 4,50 (d, J= 10,7 Hz, 1H), 5,17 (m, 2H), 5,81 (s.a., 1H), 5,86 (m, 1H), 6,77 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 6,96 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,12 (t, J= 7,7 Hz, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,20 (d, J= 8,3 Hz, 2H). [η]²²_D +182,2° (c 1,55, CHCl₃).

Etapa E. (3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-1-(pentan-3-il)piperidin-2-ona



A una suspensión de 1,81 g (4,8 mmol) de (3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-piperidin-2-ona (ejemplo de referencia 3, etapa D) en 3-bromopentano (17,6 ml) se le añadieron 967 mg (60 % en peso de aceite mineral, 24,2 mmol) de hidruro de sodio. Se calentó la suspensión lechosa blanca resultante a 120 °C durante 20 h, y a continuación se le añadió más 3-bromo-pentano (5,1 ml). Después de 24 h adicionales a 120 °C, se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se desactivó con cloruro de amonio acuoso saturado. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3X) y se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró el filtrado. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc del 2 al 26 %/hexanos, elución de gradiente) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

Etapa F. Síntesis de ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-2-oxo-1-(pentan-3-il)piperidin-3-il) acético

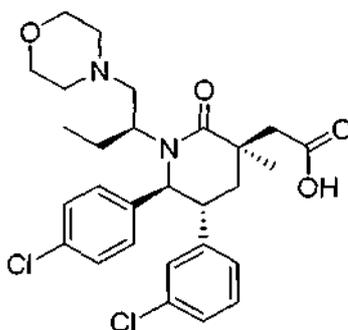
A una solución de 725 mg (1,63 mmol) de (3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-1-(pentan-3-il)piperidin-2-ona (ejemplo de referencia 2, etapa A) en una mezcla de acetonitrilo (4 ml), tetracloruro de carbono (4 ml) y

agua (5,9 ml) se le añadieron 1,40 g (6,53 mmol) de peryodato de sodio seguido de 44 mg (0,20 mmol) de cloruro de rutenio(III) hidratado. Se agitó enérgicamente la mezcla bifásica de color marrón oscuro a temperatura ambiente durante 21 h, y después se acidificó con HCl 1 N. Se diluyó la mezcla con EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de Celite® (J.T. Baker, Phillipsberg, NJ, tierra de diatomeas). Después de la filtración, se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (1X). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con cloruro de sodio acuoso saturado (1X), a continuación se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró el filtrado. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH del 0 al 25 % MeOH/DCM, elución de gradiente) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

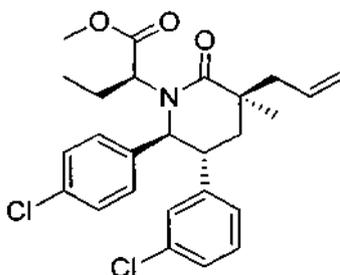
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,06-7,27 (5 H, m), 6,90-7,01 (2 H, m), 6,68 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 4,34 (1 H, d, J = 10,4 Hz), 3,00-3,15 (2 H, m), 2,63-2,79 (2 H, m), 2,15-2,27 (1 H, m), 1,85-2,03 (3 H, m), 1,51 (s, 3 H), 1,38-1,51 (2 H, m), 0,95 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 0,50 (3 H, t, J = 7,4 Hz). Espectro de masas (ESI) m/z = 462 (M+1).

Ejemplo de referencia 4

Ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-1-((S)-1-morfolinobutan-2-il)-2-oxopiperidin-3-il)acético



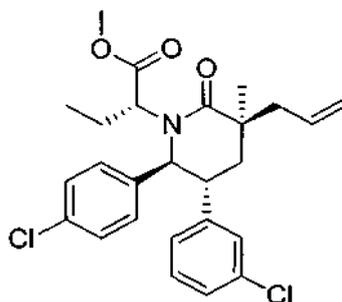
Etapa A. 2-((3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-2-oxopiperidin-1-il)butanoato de (S)-metilo



A una solución de (3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metilpiperidin-2-ona (ejemplo de referencia 3, etapa D) (4,00 g, 10,7 mmol) en 45 ml de DMF se le añadió una dispersión de hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (1,71 g, 42,7 mmol) a 0 °C. Después de agitarse durante 20 min, se añadió 2-bromobutanoato de metilo (6,15 ml, 53,4 mmol) a 0 °C y se agitó la solución resultante a 25 °C durante 12 h hasta la finalización de la reacción. A continuación, se añadió solución de NH₄Cl ac. sat. y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y solución de NaCl ac. sat., se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró el filtrado a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: MTBE del 0 al 100 %/hexanos, elución de gradiente), seguido de la separación de estereoisómeros individuales por SFC quiral (caudal: 65 ml/min en una columna ChiralPak®AD-H (Diacel Inc., Fort Lee, NJ) usando 3:1 heptanos / IPA (DEA al 0,1 %) / CO₂ como eluyente) proporcionó el compuesto del título como el isómero de elución más rápida.

RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,23 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 7,06 - 7,17 (2 H, m), 7,00 (3 H, t, J = 1,8 Hz), 6,77 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 5,79 - 5,94 (1 H, m), 5,20 (1 H, d, J = 4,7 Hz), 5,17 (1 H, s), 4,56 (1 H, d, J = 10,8 Hz), 3,73 (3 H, s), 3,25 - 3,37 (1 H, m), 3,18 (1 H, dd, J = 7,6 Hz, 4,9 Hz), 2,61 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 2,20 - 2,34 (1 H, m), 2,09 - 2,19 (1 H, m), 1,99 (1 H, d, J = 3,1 Hz), 1,57 - 1,72 (1 H, m), 1,24 (3 H, s), 0,61 (3 H, t, J = 7,5 Hz); Espectro de masas (ESI) m/z = 474,1 [M+H]⁺.

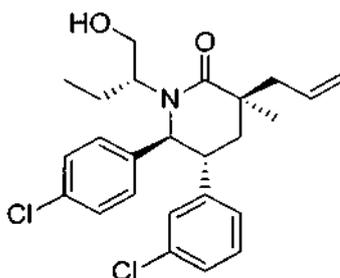
Otra elución proporcionó: 2-((3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-2-oxopiperidin-1-il)butanoato de (R)-metilo



como el isómero de elución más lenta.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 7,22 (2 H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,99 - 7,19 (4 H, m), 6,95 (1 H, t, $J = 1,8$ Hz), 6,71 (1 H, d, $J = 7,6$ Hz), 5,81 - 5,95 (1 H, m), 5,19 (1 H, d, $J = 2,7$ Hz), 5,16 (1 H, d, $J = 1,0$ Hz), 4,48 (1 H, d, $J = 10,6$ Hz), 3,67 (3 H, s), 3,24 - 3,32 (1 H, m), 3,20 (1 H, dd, $J = 7,8$ Hz, 6,1 Hz), 2,61 - 2,72 (1 H, m), 2,49 - 2,60 (1 H, m), 1,91 - 2,21 (4 H, m), 1,27 (3 H, s), 1,00 (3 H, t, $J = 7,5$ Hz); EM (ESI) $m/z = 474,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

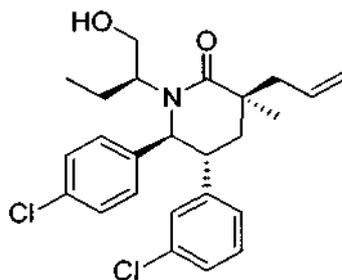
- 10 Etapa B. (3S,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((R)-1-hidroxiбутан-2-il)-3-metilpiperidin-2-ona



- 15 A una solución de 2-((3S,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-2-oxopiperidin-1-il)butanoato de (S)-metilo y 2-((3S,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-2-oxopiperidin-1-il)butanoato de (R)-metilo (1,73 g, 3,64 mmol) (mezcla de estereoisómeros del ejemplo de referencia 4, etapa A) en 27 ml de Et_2O y 9 ml de THF se le añadió una solución de tetrahidrobórato de litio en THF (0,238 ml, 7,28 mmol) a 0°C . Se agitó la solución resultante a 25°C durante 2 h. Se desactivó la reacción (ácido cítrico al 10 %), se extrajo (2 x EtOAc) y se lavó (1 x solución de NaCl ac. sat.). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución de NaCl ac. sat., se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: EtOAc al 0-60 % en hexanos) para dar el compuesto del título como el isómero de elución más rápida.

- 25 RMN de ^1H (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 0,99 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H), 1,29 (s, 3 H), 1,79 - 2,03 (m, 4 H), 2,62 (d, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 2,80 - 2,85 (m, 1 H), 3,05 - 3,16 (m, 1 H), 3,40 - 3,49 (m, 2 H), 4,33 (d, $J = 10,4$ Hz, 1 H), 5,13 - 5,22 (m, 2 H), 5,79 - 5,95 (m, 1 H), 6,7 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 6,85 - 6,97 (m, 3 H), 7,08 - 7,15 (m, 1 H), 7,17 - 7,19 (m, 1 H), 7,23 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H); Espectro de masas (ESI) $m/z = 446$ (M+1).

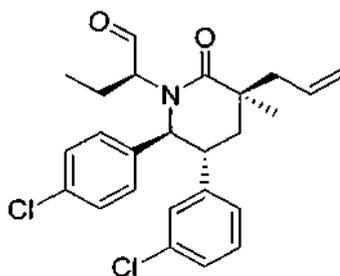
- 30 Otra elución proporcionó: (3S,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-hidroxiбутан-2-il)-3-metilpiperidin-2-ona



como el isómero de elución más lenta.

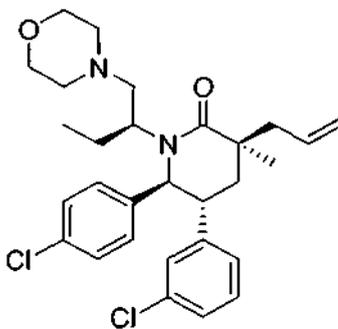
RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,68 (t, $J=7,5$ Hz, 3 H), 1,27 (s, 3 H), 1,38 - 1,52 (m, 1 H), 1,90 - 2,08 (m, 4 H), 2,61 (d, $J=7,4$ Hz, 2 H), 3,10 - 3,25 (m, 2 H), 3,59 - 3,68 (m, 2 H), 4,46 (d, $J=10,2$ Hz, 1 H), 5,18 (dd, $J=13,7, 1,8$ Hz, 2 H), 5,79 - 5,93 (m, 1 H), 6,72 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H), 6,93 - 7,04 (m, 2 H), 7,09 - 7,13 (m, 1 H), 7,15 - 7,20 (m, 1 H), 7,24 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H); Espectro de masas (ESI) $m/z = 446$ (M+1).

Etapa C. (S)-2-((3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-2-oxopiperidin-1-il)butanal



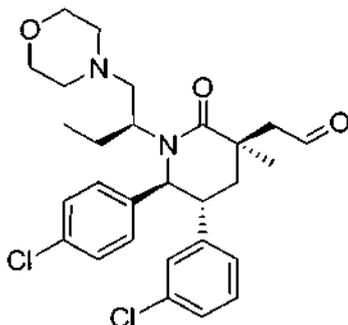
A una solución de 218 mg (0,49 mmol) de (3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-hidroxi-2-butanol)-3-metilpiperidin-2-ona (ejemplo de referencia 4, etapa B) en una mezcla de agua (13,20 μl , 0,733 mmol) y DCM (4883 μl) se le añadió 1,1,1-tris(acetoxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)ona ("periyodinao de Dess Martin") (311 mg, 0,733 mmol) a temperatura ambiente. Se monitorizó la reacción por CLEM, y se añadieron varias porciones pequeñas de periyodinao adicional hasta que finalizó la reacción. Se desactivó la reacción (2 ml, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 1 M), se extrajo (2 x DCM), y se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución de NaHCO_3 sat. (2X), solución de NaCl sat., se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró el filtrado a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: EtOAc del 20 al 35 %/hexanos, elución de gradiente) proporcionó el compuesto del título.

Etapa D. (3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-1-((S)-1-morfolinobutan-2-il)piperidin-2-ona.



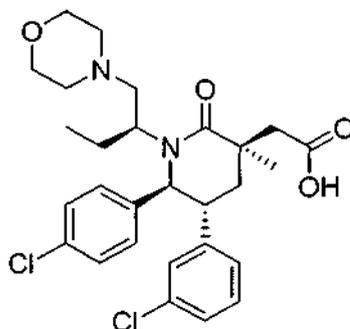
A una solución de 100 mg (0,225 mmol) de (S)-2-((3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-2-oxopiperidin-1-il)butanal (ejemplo de referencia 4, etapa C) en DCE (2420 μl) se le añadió morfolina (200 μl , 2,297 mmol), acético ácido (1,288 μl , 0,023 mmol) y triacetoxiborohidruo de sodio (95 mg, 0,450 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se desactivó la reacción con solución de bicarbonato de sodio sat. y se extrajo con DCM (2x10 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución de NaCl sat., se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró el filtrado a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en bruto como un aceite.

Etapa E. 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-1-((S)-1-morfolinobutan-2-il)-2-oxopiperidin-3-il)acetaldehído.



5 A un matraz de fondo redondo cargado con (3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-1-((S)-1-morfolinobutan-2-il)piperidin-2-ona (ejemplo de referencia 4, etapa D) (125 mg, 0,242 mmol) se le añadió THF (2 ml). Se añadió gota a gota aproximadamente 1 ml agua hasta que la solución se volvió y permaneció turbia con agitación suave. Se añadió gota a gota t-BuOH (0,350 ml) hasta que la solución se volvió homogénea. Se añadió NMO (42,6 mg, 0,364 mmol) seguido de tetróxido de osmio, 4 % en peso, en agua (1 gota desde una pipeta Pasteur de vidrio). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió una gota adicional de tetróxido de osmio, 4 % en peso, en agua. Después de 5 horas, se añadieron dos gotas adicionales de tetróxido de osmio, 4 % en peso, en agua y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas adicionales. Se añadió peryodato de sodio (145 mg, 0,679 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 minutos. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml) y se filtró. Se extrajo la capa acuosa del filtrado con acetato de etilo adicional (10 ml) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución de NaCl ac. sat., se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró el filtrado a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

15 Etapa F. Ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-1-((S)-1-morfolinobutan-2-il)-2-oxopiperidin-3-il)acético

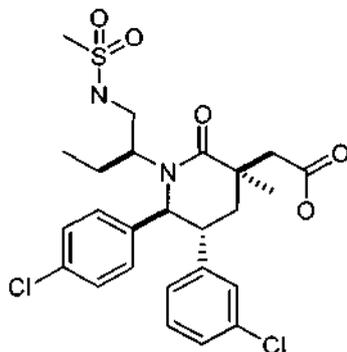


20 A una solución de 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-1-((S)-1-morfolinobutan-2-il)-2-oxopiperidin-3-il)acetaldehído (ejemplo de referencia 4, etapa E) (125 mg, 0,242 mmol) en acetona (2 ml) se le añadieron 3 ml de una mezcla de CrO₃ en agua (2 ml) y H₂SO₄ concentrado (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación se diluyó con agua (10 ml) y acetato de etilo (10 ml) y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo adicional (10 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas a presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC preparativa de fase inversa (columna: columna Gemini-NX C₁₈ de 5µm; Phenomenex, Torrance, CA; eluyente: MeCN del 0 al 100 % +TFA al 0,1 % en agua + TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título.

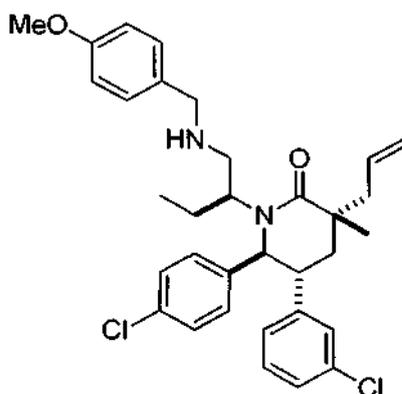
30 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,57 (t, *J* = 7,53 Hz, 1 H) 1,26 (s, 1 H) 1,39 (s, 3 H) 1,54 - 1,70 (m, 1 H) 1,72 - 1,89 (m, 1 H) 2,02 - 2,27 (m, 3 H) 2,49 (s.a., 2 H) 2,69 (s.a., 2 H) 2,82 (m, 2 H) 3,02 (s.a., 2 H) 3,13 - 3,30 (m, 2 H) 3,74 - 3,93 (m, 4 H) 4,47 - 4,72 (m, 1 H) 6,75 (d, *J* = 7,82 Hz, 1 H) 6,96 (t, *J* = 1,86 Hz, 1 H) 7,01 (s.a., 1 H) 7,04 - 7,17 (m, 3 H) 7,22 (d, *J* = 8,41 Hz, 2 H). Espectro de masas (ESI) *m/z* = 533 [M + H]⁺.

35 Ejemplo de referencia 5

Ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-1-((S)-1-(metilsulfonamido)butan-2-il)-2-oxopiperidin-3-il)acético

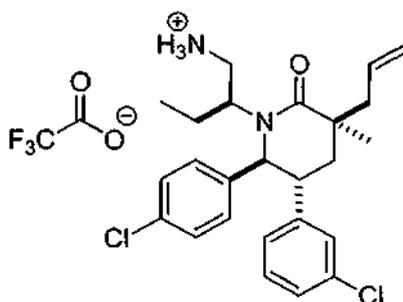


5 Etapa A. (3R,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-((4-metoxibenzil)amino)butan-2-il)-3-metilpiperidin-2-ona



10 A una solución de (S)-2-((3R,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-2-oxopiperidin-1-il)butanal (300 mg, 0,675 mmol; ejemplo de referencia 4, etapa C) y (4-metoxifenil)metanamina (131 μ l, 1,01 mmol) en DCE (4,5 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (429 mg, 2,03 mmol) a 0 °C en varias porciones. Después de agitarse a 25 °C durante 18 h, se desactivó la reacción añadiendo NaHCO_3 acuoso saturado helado y se extrajo (2xDCM). Se lavaron las capas orgánicas combinadas (1 x solución de NH_4OH ac. sat.) y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como una película amarilla. Se usó el producto en la siguiente etapa sin purificación adicional.

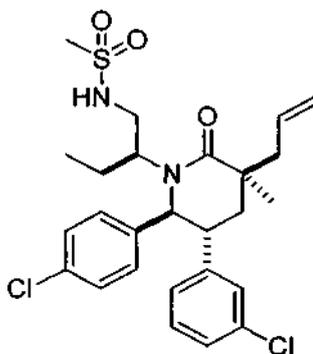
15 Etapa B. 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-2-((3S,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-2-oxopiperidin-1-il)butan-1-amonio



20 A una solución de (3S,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-(4-metoxibenzilamino)butan-2-il)-3-metilpiperidin-2-ona (370 mg, 0,654 mmol; ejemplo de referencia 5, etapa A) en acetonitrilo (8,0 ml) y agua (1,6 ml) se le añadió nitrato de amonio cérico (2,87 g, 5,23 mmol) a 25 °C. Después de agitarse a ta durante 2 días, se desactivó la reacción (solución de NaCl ac. sat.), se extrajo (3 x EtOAc), y se lavó (1 x solución de NaCl ac. sat.). Se secaron las capas orgánicas combinadas (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. La purificación por RP-HPLC (MeCN del 35

al 70 %/H₂O (TFA al 0,1 %), una elución de gradiente) proporcionó el compuesto del título como un polvo amarillo pálido.

5 Etapa C. N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-2-oxopiperidin-1-il)butil)metanosulfonamida



10 Se disolvió 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-2-((3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-2-oxopiperidin-1-il)butan-1-aminio (74 mg, 0,14 mmol; ejemplo de referencia 5, etapa B) en DCM a 0 °C y se añadió hidróxido de litio 2 N (0,34 ml, 0,68 mmol) y se agitó la solución resultante durante 5 min a 0 °C. Se extrajo la solución (2 x DCM), se lavó (solución de NaCl ac. sat.), se secó (Na₂SO₄), y se concentró a presión reducida para dar la amina libre. A una solución de amina libre de antes en DMF (0,34 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (53 µl, 0,68 mmol) y piridina (66 µl, 0,820 mmol) sucesivamente a 0 °C. Después de agitarse a 25 °C durante la noche, se acidificó la reacción (ácido cítrico al 10 %) y se extrajo (2 x EtOAc) y se lavó (solución de NaCl ac. sat.). Se secaron las capas orgánicas combinadas (Na₂SO₄), y se concentró a presión reducida. La purificación por RP-HPLC (MeCN del 45 al 80 %/H₂O (TFA al 0,1 %), una elución de gradiente) proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco.

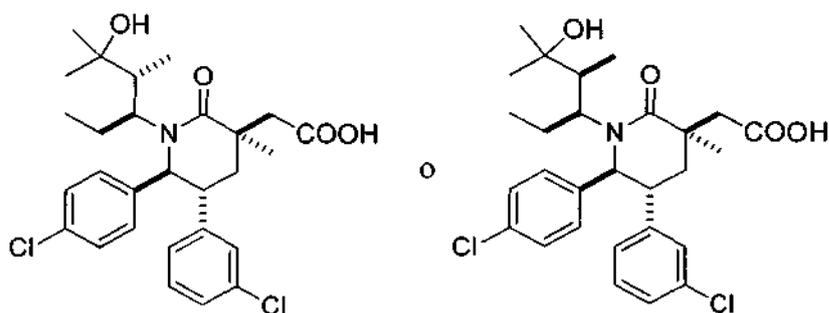
20 Etapa D. Ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-1-((S)-1-(metilsulfonamido)butan-2-il)-2-oxopiperidin-3-il)acético

25 A una solución en agitación rápida de N-((S)-2-((3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-2-oxopiperidin-1-il)butil)metanosulfonamida (34 mg, 0,064 mmol; ejemplo de referencia 4, etapa C) en una mezcla de agua (0,55 ml), acetonitrilo (0,37 ml), y CCl₄ (0,37 ml) se añadió peryodato de sodio (55 mg, 0,26 mmol) y cloruro de rutenio(III) hidratado (1,5 mg, 6,5 mmol). Después de agitarse enérgicamente durante 20 h, se acidificó la reacción (ácido cítrico al 10 %) y se diluyó con EtOAc. Se retiró el material insoluble filtrando a través de una almohadilla de Celite® (J.T. Baker, Phillipsberg, NJ, tierra de diatomeas). Se extrajo el filtrado (2xEtOAc) y se lavó (solución de NaCl ac. sat.). Se secaron las capas orgánicas combinadas (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación por RP-HPLC (MeCN del 40 al 70 %/H₂O (TFA al 0,1 %), una elución de gradiente) proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca.

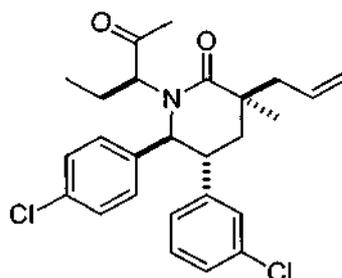
35 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,25 (2 H, d, *J*=8,2 Hz), 7,10 - 7,18 (2 H, m), 7,00 - 7,10 (2 H, m), 6,97 (1 H, s), 6,83 (1 H, d, *J*=7,2 Hz), 4,99 - 5,20 (1 H, m), 4,87-4,97 (1 H, m), 4,74 (1 H, d, *J*=10,4 Hz), 3,44 - 3,65 (1 H, m), 3,10 - 3,33 (2 H, m), 3,02-3,09 (1 H, m), 2,99 (3 H, s), 2,96 (1 H, s), 2,77 (1 H, s), 2,36 (1 H, s), 1,94 - 2,05 (1 H, m), 1,77 - 1,92 (1 H, m), 1,52 - 1,59 (1 H, m), 1,50 (3 H, s), 0,58 (3 H, t, *J*=7,3 Hz); EM (ESI) 541,0 [M+H]⁺, 539,0 [M-H]⁻.

Ejemplo de referencia 6

40 Ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((3S,4R)-5-hidroxi-4,5-dimetilhexan-3-il)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético o ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((3S,4S)-5-hidroxi-4,5-dimetilhexan-3-il)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético



Etapa A. (3S,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-1-((S)-2-oxopentan-3-il)piperidin-2-ona



5

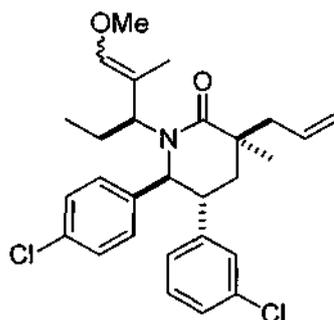
A una solución de dicloruro de oxalilo (78 μ l, 0,87 mmol) en DCM (1,5 ml) a -60 $^{\circ}$ C se le añadió una solución de DMSO (93 μ l, 1,30 mmol) en DCM (1,5 ml) bajo N_2 . Después de agitarse durante 2 min, se añadió una solución de (3S,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((3S)-2-hidroxi-pentan-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona preparada en el ejemplo de referencia 7, etapa C (200 mg, 0,434 mmol) en DCM (1,5 ml) y se agitó la solución resultante durante 15 min. a -60 $^{\circ}$ C. A continuación, se añadió trietilamina (305 μ l, 2,17 mmol) a la solución de reacción. Después de agitarse a ta durante 20 min, se desactivó la reacción (agua), se extrajo (2 x solución de NaCl ac. sat.). Se secaron las capas orgánicas combinadas (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. La purificación por Combi Flash (SiO_2 , 24 g, EtOAc al 20 % y al 30 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título como una espuma incolora.

15

Etapa

((3S,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-metoxi-2-metilpent-1-en-3-il)-3-metil-piperidin-2-ona

B.



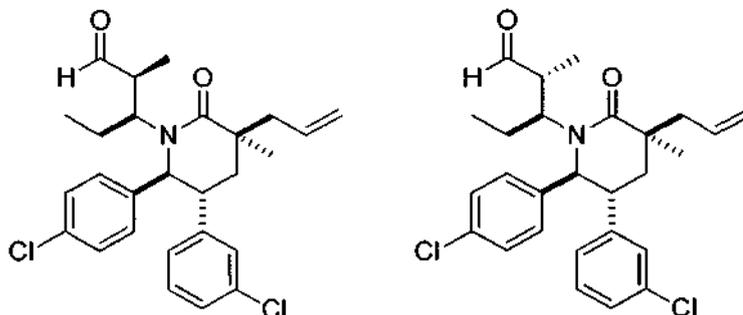
20

Se secó cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio a 80 $^{\circ}$ C a vacío durante 2 h. A una solución del cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio secado (673 mg, 1,96 mmol) en THF (3,5 ml) se le añadió KHMDS 0,5 M en tolueno (3,49 ml, 1,75 mmol) a -78 $^{\circ}$ C. La solución dio como resultado un color rojo sangre. Después de la adición, se agitó la reacción a 0 $^{\circ}$ C durante 30 min y se añadió gota a gota una solución de (3S,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-1-((S)-2-oxopentan-3-il)piperidin-2-ona preparada anteriormente en la etapa B (200 mg, 0,436 mmol) en THF (3,5 ml) a 0 $^{\circ}$ C. Se dejó que la reacción se calentara a ta y se agitó durante 1,5 h. A continuación, se desactivó la reacción (solución de NH_4Cl sat.), se extrajo (2xEtOAc), y se lavó (salmuera). Se secaron las capas orgánicas combinadas (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. La purificación por Combi Flash (SiO_2 , 24 g, EtOAc al 15 % y al 20 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título como una película incolora.

25

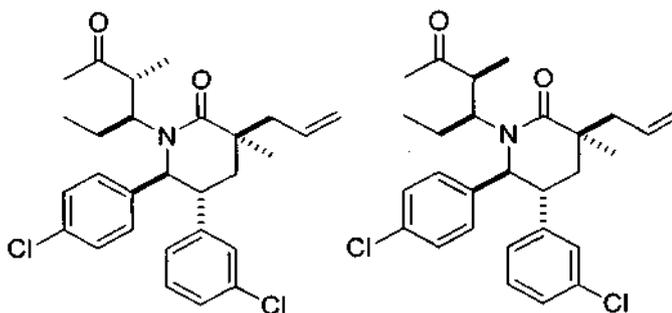
30

Etapa C. (2S,3S)-3-((3S,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-2-oxopiperidin-1-il)-2-metil-pentanal y (2R,3S)-3-((3S,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-2-oxopiperidin-1-il)-2-metilpentanal



5 A una solución de (3S,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-metoxi-2-metilpent-1-en-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona preparada anteriormente en la etapa B (179 mg, 0,368 mmol) en acetonitrilo (3,7 ml) se le añadió ácido clorhídrico 3 N (1,5 ml, 4,5 mmol) a ta. Después de agitarse a ta durante 1,5 h, se extrajo la reacción (2xEtOAc), y se lavó (2 x salmuera). Se secaron las capas orgánicas combinadas (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida proporcionando los compuestos del título como una mezcla de estereoisómeros (dr = 7:3) como una película de color amarillo pálido.

10 Etapa D. (3S,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-1-((3S,4R)-4-metil-5-oxohexan-3-il)piperidin-2-ona y (3S,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-1-((3S,4S)-4-metil-5-oxohexan-3-il)piperidin-2-ona

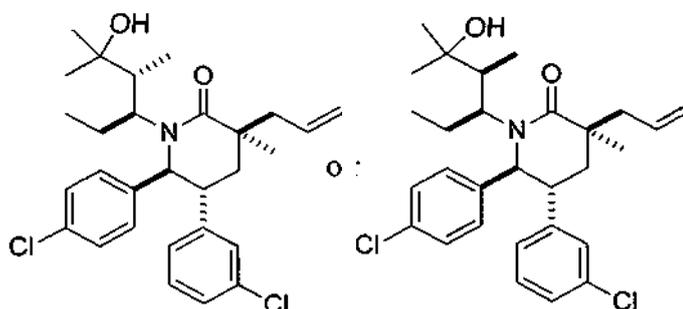


15 A una solución de (2S,3S)-3-((3S,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-2-oxopiperidin-1-il)-2-metilpentanal y (2R,3S)-3-((3S,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-2-oxopiperidin-1-il)-2-metilpentanal preparada anteriormente en la etapa C (177 mg, 0,375 mmol) en THF (3,076 ml) se le añadió bromuro de metilmagnesio 1,4 M en tolueno y THF (75:25) (0,803 ml, 1,12 mmol) at 0 °C. A continuación, se dejó que la reacción se calentara a ta y se agitó durante 2 h. Se desactivó la reacción (solución de NH₄Cl sat.), se extrajo (2xEtOAc), y se lavó (salmuera). Se secó la capa orgánica combinada (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto de alcohol secundario en bruto. A una solución del producto de alcohol secundario en bruto (183 mg, 0,375 mmol) en DCM (4,2 ml) se le añadió agua (14 µl, 0,75 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (196 mg, 0,462 mmol) sucesivamente. Después de agitarse a ta durante la noche, se desactivó la reacción (Na₂S₂O₃ ac. 1 M), se extrajo (2xDCM), y se lavó (2 x NaHCO₃ sat. y 1 x salmuera). Se secaron las capas orgánicas combinadas (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice (24 g de SiO₂, EtOAc al 13 %, 27 % y al 37 %/Hex) proporcionó un isómero menos polar y más polar, sucesivamente.

30 Isómero menos polar: RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,25 (2 H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,03 - 7,17 (4 H, m), 6,94 - 6,99 (1 H, m), 6,81 - 6,87 (1 H, m), 5,12 - 5,23 (2 H, m), 4,58 (1 H, d, *J* = 10,8 Hz), 3,14 (1 H, s), 2,66 (1 H, s), 2,58 (2 H, d, *J* = 7,4 Hz), 2,22 (3 H, s), 1,81 (1 H, d, *J* = 4,3 Hz), 1,75 (1 H, d, *J* = 7,2 Hz), 1,51 - 1,65 (2 H, m), 1,19 (3 H, s), 1,00 (3 H, d, *J* = 7,2 Hz), 0,30 (3 H, t, *J* = 7,7 Hz); EM (ESI) 486,1 [M+H]⁺.

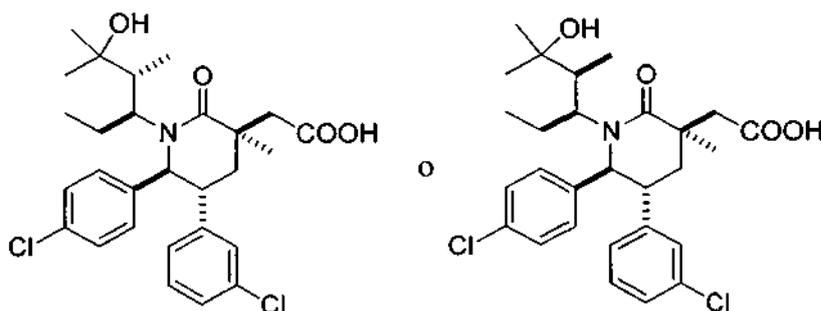
35 Isómero más polar: RMN de ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,22 - 7,27 (2 H, m), 7,01 - 7,17 (4 H, m), 6,89 - 6,95 (1 H, m), 6,71 (1 H, dt, *J* = 7,5, 1,3 Hz), 5,81 - 5,93 (1 H, m), 5,17 - 5,25 (2 H, m), 4,32 (1 H, d, *J* = 10,8 Hz), 3,50 (1 H, s.a.), 3,23 - 3,32 (1 H, m), 3,06 (1 H, s.a.), 2,60 - 2,66 (2 H, m), 2,13 - 2,20 (3 H, m), 1,91 - 2,01 (2 H, m), 1,64 - 1,70 (2 H, m), 1,28 - 1,32 (3 H, m), 1,13 (3 H, d, *J* = 7,0 Hz), 0,34 (3 H, t, *J* = 7,5 Hz); EM (ESI) 486,1 [M+H]⁺.

40 Etapa E. (3S,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((3S,4R)-5-hidroxi-4,5-dimetilhexan-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona o (3S,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((3S,4S)-5-hidroxi-4,5-dimetilhexan-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona



A una solución del isómero menos polar preparada anteriormente en el ejemplo de referencia 6, etapa D (96 mg, 0,20 mmol) en THF (2,0 ml) se le añadió bromuro de metilmagnesio 1,4 M en tolueno y THF (75:25) (423 μ l, 0,592 mmol) a 0 °C. A continuación, se dejó que la reacción se calentara a ta y se agitó durante la noche. Se desactivó la reacción (solución de NH₄Cl sat.), se extrajo (2 x EtOAc), y se lavó (salmuera). Se secaron las capas orgánicas combinadas (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo por Combi-flash (12 g de SiO₂, EtOAc al 30 %/Hex) proporcionó el compuesto del título como un único isómero.

Etapa F. Ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((3S,4R)-5-hidroxi-4,5-dimetilhexan-3-il)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético o ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((3S,4S)-5-hidroxi-4,5-dimetilhexan-3-il)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético

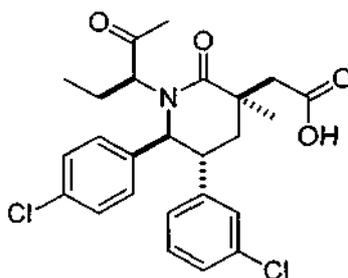


Se preparó el compuesto del título a partir de (3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((3S,4R)-5-hidroxi-4,5-dimetilhexan-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona o (3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((3S,4S)-5-hidroxi-4,5-dimetilhexan-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona (ejemplo de referencia 6, etapa E) por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo de referencia 5, etapa D.

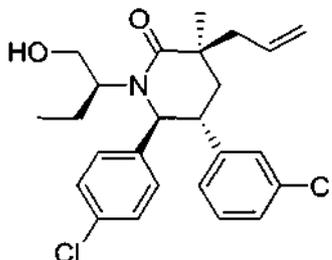
RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,01 - 7,27 (6 H, m), 6,96 (1 H, t, *J* = 1,7 Hz), 6,70 (3 H, d, *J* = 7,6 Hz), 4,59 (1 H, d, *J* = 9,8 Hz), 3,63 - 3,91 (1 H, m), 3,14 (1 H, s), 2,98 (1 H, d, *J* = 14,5 Hz), 2,72 (1 H, d, *J* = 14,5 Hz), 1,98 - 2,21 (2 H, m), 1,84 - 1,96 (1 H, m), 1,56 - 1,69 (2 H, m), 1,48 (3 H, s), 1,15 (3 H, s), 1,06 (3 H, s), 0,75 (3 H, s.a.), 0,28 (3 H, s.a.); EM (ESI) 520,2 [M+H]⁺, 518,2 [M-H]⁻.

Ejemplo de referencia 7

Ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-2-oxo-1-((S)-2-oxopentan-3-il)piperidin-3-il)acético



Etapa A. (3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-hidroxi-2-butanol)-3-metilpiperidin-2-ona



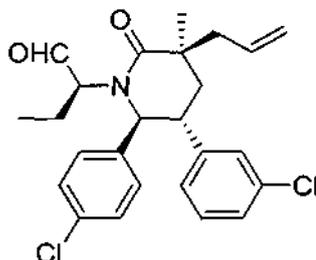
5

A una solución de 1004 g (1,47 mol) de (3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metilpiperidin-2-ona (ejemplo de referencia 9, etapa E) en THF (3,0 l) se le añadió 2,50 l (2,50 mol) de una solución 1 M de TBAF en THF durante un periodo de 10 min. Se agitó la solución naranja a temperatura ambiente durante 4 h. Se desactivó la reacción con HCl 1 N (3 l) y se extrajo con EtOAc (3X). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con una mezcla 3:1 de agua y cloruro de sodio acuoso saturado (4X) y a continuación cloruro de sodio acuoso saturado (1X). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró el filtrado. La purificación del residuo por cromatografía (columna Biotage® Snap™; Biotage, LLC, Charlotte, NC), EtOAc del 10 al 50 %/hexanos, donde el EtOAc contiene MeCN al 2 %, elución de gradiente) proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca.

10

15

Etapa B. (S)-2-((3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-2-oxopiperidin-1-il)butanal



20

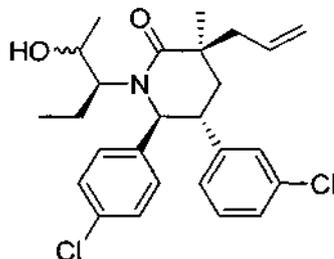
A una solución de 428 g (959 mmol) de (3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-hidroxi-2-butanol)-3-metilpiperidin-2-ona (ejemplo de referencia 7, etapa A) en diclorometano (4,55 l) se le añadió 25,9 ml (1,44 mol) de agua. Se añadió lentamente una solución de 610 g (1,44 mol) de peryodano de Dess-Martin en diclorometano (4,55 l) durante un periodo de 25 min para mantener una temperatura de reacción interna que no excediera de 25 °C. Se agitó la suspensión blanca durante 2,5 h y a continuación se desactivó por adición lenta y cuidadosa de tiosulfato de sodio acuoso saturado (5,2 l) para mantener una temperatura de reacción interna por debajo de 30 °C. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con diclorometano (3 X). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (4X) y a continuación cloruro de sodio acuoso saturado (1X), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró el filtrado para proporcionar un sólido oleoso amarillo. Se añadió una mezcla de éter etílico y DCM, y se separaron por filtración los sólidos precipitados. Se repitió el procedimiento de precipitación/filtración. Se concentró el filtrado para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Se usó el producto en bruto directamente en la siguiente etapa.

25

30

Etapa C. (3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((3S)-2-hidroxipentan-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona

35



5 A una solución a 0 °C de 399 g (899 mmol) de (S)-2-((3S,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-2-oxopiperidin-1-il)butanal (ejemplo de referencia 7, etapa B) en THF (9 l) se le añadieron 1,93 l (2,70 mol) de una solución 1,4 M de bromuro de metilmagnesio 75:25 en tolueno/tetrahidrofurano lentamente durante un periodo de 30 min para mantener una temperatura de reacción interna por debajo de 6 °C. Se calentó la solución amarilla a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h. En este momento, se enfrió la reacción a 0 °C y se desactivó por adición lenta y cuidadosa de cloruro de amonio acuoso saturado (4,6 l) para mantener una temperatura de reacción interna por debajo de 15 °C. Se calentó la mezcla a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (2X). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (1X) y a continuación cloruro de sodio acuoso saturado (1X), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró el filtrado para proporcionar un aceite amarillo. La purificación del residuo por cromatografía en sílice (columna Biotage® Snap™; Biotage, LLC, Charlotte, NC), acetona al 5 % / EtOAc al 5 % / hexanos al 90 % graduando hasta acetona al 5 % / EtOAc al 29 % / hexanos al 66 %) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

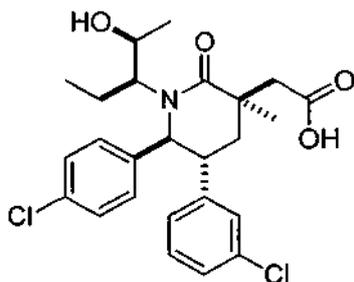
15 Etapa D. Ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-2-oxo-1-((S)-2-oxopentan-3-il)piperidin-3-il)acético

20 Se añadió cloruro de rutenio(III) hidratado (1,404 g, 6,23 mmol) a una solución de (3S,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-2-hidroxipentan-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona (ejemplo de referencia 7, etapa C) (130,30 g, 283 mmol) y NaIO₄ (61,5 g) en EtOAc (630 ml), CH₃CN (630 ml) y agua (935 ml) a 18 °C. Se añadió el NaIO₄ restante (307,5 g) en cinco porciones durante 2,5 horas mientras se mantenía la temperatura por debajo de 26 °C. 15 minutos después de la adición final de NaIO₄, se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 50 minutos. Se filtró la mezcla de reacción marrón usando un embudo Büchner y se lavó con EtOAc (500 ml) y CH₃CN (500 ml). Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con EtOAc dos veces. Se agruparon las capas orgánicas, se lavó con NaHSO₃ ac. al 10 % (3 x 1 l), salmuera (1 l), se secó (Na₂SO₄), se decantó y se concentró a vacío para proporcionar un aceite verde. Se disolvió el material en una cantidad mínima de DCM y se purificó usando dos columnas Biotage® Snap™ de 1,5 kg (Biotage, LLC, Charlotte, NC) y eluyendo con 10-50 % (MeOH al 15 %/acetona)/hexanos para proporcionar una espuma de color rosa claro (109,67 g).

35 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,25 (2 H, d, *J* = 8,2 Hz), 6,93 - 7,18 (5 H, m), 6,73 - 6,80 (1 H, m), 4,47 (1 H, *d*, *J* = 10,6 Hz), 3,28 (1 H, ddd, *J* = 13,4, 10,5, 3,0 Hz), 3,16 (1 H, dd, *J* = 7,0, 5,5 Hz), 2,73 - 3,00 (2 H, m), 2,28 - 2,40 (1 H, m), 2,18 - 2,25 (1 H, m), 2,16 (3 H, s), 2,11 - 2,15 (1 H, m), 1,83 (1 H, ddd, *J* = 14,3, 7,8, 5,7 Hz), 1,47 (3 H, s), 0,64 (3 H, t, *J* = 7,5 Hz); EM (ESI) 476,2 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 8

40 Ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((2S,3S)-2-hidroxipentan-3-il)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético



A una solución de 3,86 g (8,13 mmol) de ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-2-oxo-1-((S)-2-oxopentan-3-il)piperidin-3-il)acético (ejemplo de

referencia 7) en THF (102 ml) se le añadió una solución 1 M de tri-sec-butilborohidruro de sodio (N-Selectride[®], Aldrich, St. Louis, MO) en THF (16,26 ml, 16,26 mmol) a -78 °C gota a gota durante un periodo de 5 min. Después de agitarse a -78 °C durante 30 min, se dejó que la reacción se calentara a ta. Se agitó la reacción a ta durante 2 h, se desactivó la reacción (solución NH₄Cl sat.), se extrajo (3 x EtOAc) y se lavó (3 x HCl ac. 1 N helado y 3 x cloruro de sodio acuoso saturado). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el material en bruto por cromatografía en un sistema de purificación ultrarrápido Biotage Isolera (Biotage, Charlotte, NC) (2 x columnas de 1500 g, usando un gradiente del 10-30 % (MeOH al 15 %/acetona) en hexanos. A continuación, se recristalizó el material purificado a partir de 3:1 hexano/acetona (8 ml/g) para proporcionar el compuesto del título.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,30 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 1,00 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,26 (s, 3 H), 1,41-1,49 (m, 1 H), 1,55-1,64 (m, 1 H), 2,04-2,15 (m, 2 H), 2,29-2,33 (m, 1 H), 2,48 (d, J = 13,7 Hz, 1 H), 2,87 (d, J = 13,7 Hz, 1 H), 3,35-3,40 (m, 1 H), 4,01-4,06 (m, 1 H), 4,77 (d, J = 10,9 Hz, 1 H), 4,80 (s.a., 1 H), 6,93-6,95 (m, 1 H), 7,08-7,10 (m, 1 H), 7,17-7,27 (m, 4 H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 12,42 (s.a., 1 H); EM (ESI) 478,2 [M+H]⁺, 476,2 [M-H]⁻. [α]_D = + 110° (T = 23 °C, MeOH, c = 0,51).

De forma alternativa, se puede preparar el compuesto del título a partir de (3S,5R,6R)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metiltetrahydro-2H-piran-2-ona como se prepara en el ejemplo de referencia 15, etapa F.

A un matraz de reacción de fondo redondo de 10 ml se le añadió (3S,5R,6R)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metiltetrahydro-2H-piran-2-ona (750 mg, 1,998 mmol), clorhidrato de (2S,3S)-3-aminopentan-2-ol (837 mg, 6,00 mmol, referencia: *J. Org Chem.*, **2003**, *68* (26), 9948), y trietilamina (1966 µl, 13,99 mmol). Se ajustó el recipiente con un condensador de reflujo y se calentó hasta de 85 a 95 °C durante 2 días. Se enfrió la reacción a TA y se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 1 N (2 X 20 ml) y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna usando acetato de etilo del 40 al 50 % en hexanos proporcionó (S)-2-((2R,3R)-2-(3-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-N-((2S,3S)-2-hidroxipentan-3-il)-2-metilpent-4-enamida.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,17 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,14-7,08 (series de m, 2H), 6,97 (m, 2H), 6,88 (br d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,65 (ddt, J = 17,4, 10,2, 7,2 Hz, 1H), 5,07 (dd J = 10,3, 1,0 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 17,6, 1H), 4,75 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,66 (ddd, J = 8,8, 5,9, 4,2 Hz, 1H), 3,30 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 3,03 (dt, J = 6,9, 5,4 Hz, 1H), 2,37 (dd, J = 13,9, 7,3 Hz, 1H), 2,32 (dd, J = 14,7, 5,6 Hz, 1H), 2,12 (dd, J = 13,7, 7,1 Hz, 1H), 2,01 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 1,83 (dd, J = 14,7, 7,3 Hz, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,42 (ddq, J = 14,9, 8,6, 7,3 Hz), 1,14 (s, 3H), 1,14 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm. CL/EM (M+H) = 478,2.

A una solución de (S)-2-((2R,3R)-2-(3-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-N-((2S,3S)-2-hidroxipentan-3-il)-2-metilpent-4-enamida (127 mg, 0,265 mmol) en tolueno (5309 µl) se añadió molibdato de amonio ((NH₄)₂MoO₄) (5,20 mg, 0,027 mmol) y se calentó a reflujo bajo condiciones Dean-Stark durante la noche. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con sat. NaHCO₃ y salmuera. Se secaron las capas orgánicas sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna usando acetato de etilo del 20 al 40 % en hexanos proporcionó (1R,2R,4S)-2-(3-clorofenil)-1-(4-clorofenil)-4-((4S,5S)-4-etil-5-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-4-metilhept-6-en-1-ol.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,25 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 7,07 (s.a., 1H), 7,05 (m, 2H), 6,96 (br d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,53 (ddt, J = 17,4, 10,3, 7,4 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,95 (m, 2H), 4,66 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 3,56 (dq, J = 7,6, 6,1 Hz, 1H), 3,12 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 2,90 (ddd, (9,5, 5,1, 2,3 Hz, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,93 (dd, J = 13,7, 7,8 Hz, 1H), 1,75 (dd, J = 14,3, 2,2 Hz, 1H), 1,11 (m, 1H), 1,10 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,98 (m, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,75 (t, J = 7,6 Hz, 3H) ppm. CL/EM (M+H) = 460,2.

A una solución de (1R,2R,4S)-2-(3-clorofenil)-1-(4-clorofenil)-4-((4S,5S)-4-etil-5-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-4-metilhept-6-en-1-ol (80 mg, 0,174 mmol) en CH₂Cl₂ (1737 µl) a -50 °C se le añadió 2,6-lutidina (46,4 µl, 0,400 mmol) seguido de solución de anhídrido trifluorometanosulfónico, 1 M en cloruro de metileno (191 µl, 0,191 mmol). Se agitó la reacción a -50 °C durante 30 min y a continuación se trató con 25 µl adicionales de solución de anhídrido trifluorometanosulfónico, 1 M en cloruro de metileno, a continuación 2 ml de CuSO₄ sat. Se calentó la reacción a ta y se extrajo con diclorometano. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna usando acetona del 40 al 80 % en hexanos proporcionó triflato de (2S,3S,5S,6R,8S)-8-alil-6-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-etil-2,8-dimetil-2,3,5,6,7,8-hexahidrooxazolo[3,2-a]piridin-4-ilo.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,55-7,05 (series de m, 8H), 5,88 (ddt, J = 17,3, 10,0, 7,8 Hz, 1H), 5,36 (dd, J = 17,1, 2,0 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,28 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 1H), 5,18 (quintete, J = 6,1 Hz, 1H), 4,10 (td, J = 6,6, 2,7 Hz, 1H), 3,98 (ddd, J = 13,7, 11,2, 3,4 Hz, 1H), 2,80 (ABX, J_{AB} = 13,7 Hz, J_{AX} = 7,3 Hz, 1H), 2,73 (ABX, J_{AB} = 13,7 Hz, J_{BX} = 7,8 Hz, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,41 (t, J = 13,7 Hz, 1H), 2,00 (dd, J = 13,9, 3,7 Hz, 1H), 1,55 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 1,31 (s, 3H), 0,95 (dq, J = 14,2, 7,8, 3,0 Hz, 1H), 0,58 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 0,47 (ddq, J = 13,7, 6,3, 6,3 Hz, 1H) ppm.

CL/EM (M+ = 442,2).

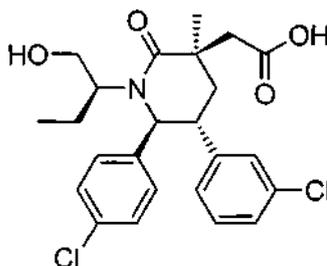
5 A una solución de triflato de (2S,3S,5S,6R,8S)-8-alil-6-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-etil-2,8-dimetil-2,3,5,6,7,8-hexahidroxazolo[3,2-a]piridin-4-io (60 mg, 0,101 mmol) en 1 ml diclorometano a 0 °C se le añadió cloruro de tetra-n-butilamonio (2,81 mg, 10,13 μmol) y ácido de acético (116 μl, 2,025 mmol). A esto, se le añadió KMnO₄ (32,0 mg, 0,203 mmol) en 1 ml de agua seguido de a 1 ml de aclarado con agua. Se añadieron 10 eq. adicionales de ácido acético seguido de 16 mg adicionales de KMnO₄ en 1 ml de agua. Esto se repitió una vez más. Se añadieron un total de 4 eq de KMnO₄ y 40 eq. de ácido acético.

10 Se desactivó la reacción con 1 ml de solución de Na₂S₂O₃ sat. y se diluyó con acetato de etilo. Se secaron las capas sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar (2S,3S,5S,6R,7aR)-6-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-etil-2,7a-dimetilhexahidrofuro[2,3-b]oxazolo[3,2-a]piridin-9(5H)-ona en bruto. Se redisolvió este residuo en bruto en 2 ml de acetato de isopropilo y se trató con 2 ml NaHCO₃ sat. y se calentó a 70 °C. Después de 2 h, se enfrió la reacción a 0 °C y se trató con ácido acético al 10 % a un pH de aproximadamente 3. Se diluyó la reacción con acetato de etilo y se lavó una vez con solución de ácido acético al 10 %, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna usando del 10 al 50 % de (MeOH al 15 %/acetona) en hexanos proporcionó

20 ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((2S,3S)-2-hidroxpentan-3-il)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético.

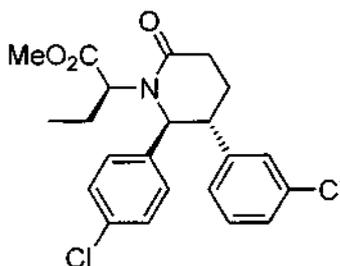
Ejemplo de referencia 9

Ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-hidroxitbutan-2-il)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético



25

Etapa A. 2-((2S,3R)-3-(3-clorofenil)-2-(4-clorofenil)-6-oxopiperidin-1-il)butanoato de (S)-metilo

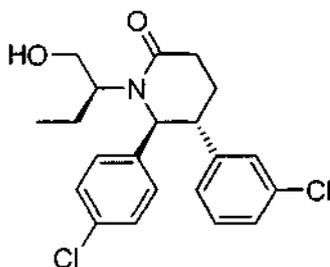


30

35 A una solución a 50 °C de 33,8 g (60 % en aceite mineral, 845 mmol) de hidruro de sodio en 2-metiltetrahidrofurano (550 ml) se le añadió una solución de 240 g (750 mmol) de (5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)piperidin-2-ona (ejemplo de referencia 1, etapa E) en 2-metiltetrahidrofurano (550 ml) durante un periodo de 45 min. Después de 1,25 h adicionales a 50 °C, se añadieron 105 ml (912 mmol) de 2-bromobutirato de metilo durante un periodo de 20 min. Se agitó la suspensión resultante a 50 °C durante 3,5 h, y a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se desactivó con solución de NH₄Cl ac. saturado. Se añadió agua para disolver el precipitado y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (4X). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución de NaCl ac. sat., se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró el filtrado. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice (columna Biotage® Snap™ (Biotage, LLC, Charlotte, NC), EtOAc del 0 al 35 %/DCM, elución de gradiente) proporcionó el compuesto del título como un sólido oleoso blanco.

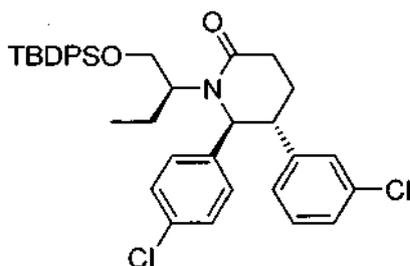
40

Etapa B. (5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-hidroxitbutan-2-il)piperidin-2-ona



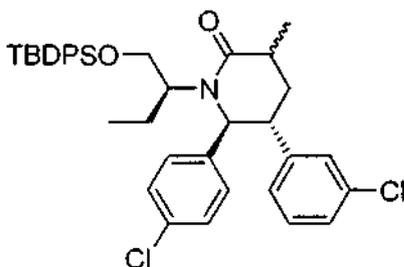
5 A una solución helada de 48,5 g (115 mmol) de 2-((2S,3R)-3-(3-clorofenil)-2-(4-clorofenil)-6-oxopiperidin-1-il)butanoato de (S)-metilo (ejemplo de referencia 9, etapa A) en éter etílico (850 ml) se le añadió 5,96 g (90 %, 246 mmol) de borohidruro de litio. Se agitó la solución de color amarillo claro resultante a 0 °C durante 3 h, y a continuación se añadieron MeOH (2,5 ml) y más éter etílico (100 ml). Se observó la evolución gaseosa tras la adición de MeOH. Después de 40 min, se desactivó la reacción por adición cuidadosa de HCl 1 N hasta que cesó el burbujeo. Se extrajo la mezcla con EtOAc (2X), y se lavaron las capas orgánicas combinadas con cloruro de sodio acuoso saturado (1X). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró el filtrado para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca. Se usó el producto en
10 bruto directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa C. (5R,6S)-1-((S)-1-(terc-butildifenilsililoxi)butan-2-il)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)piperidin-2-ona



15 A una solución de 44,7 g (114 mmol) de (5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-hidroxibutan-2-il)piperidin-2-ona (ejemplo de referencia 9, etapa B) y 19,4 g (285 mmol) de imidazol en DMF (350 ml) se le añadió 39,4 ml (154 mmol) de cloruro de *terc*-butildifenilsililo. Se agitó la solución incolora a temperatura ambiente durante 17 h. se dividió la reacción entre agua y éter etílico (3X), y a continuación se lavaron las capas orgánicas combinadas con cloruro de sodio acuoso saturado (1X), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró el filtrado. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice (columna Biotage® Snap™ (Biotage, LLC, Charlotte, NC), EtOAc del 0 al 60 %/hexanos, elución de gradiente) proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca.
20
25

Etapa D. (5R,6S)-1-((S)-1-(terc-butildifenilsililoxi)butan-2-il)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metilpiperid-en-2-ona

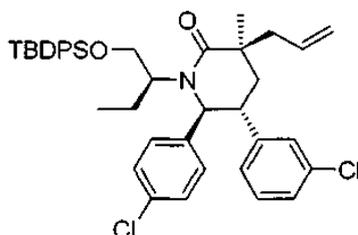


30 A una solución a -78 °C de 98,2 g (156 mmol) de (5R,6S)-1-((S)-1-(terc-butildifenilsililoxi)butan-2-il)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)piperidin-2-ona (ejemplo de referencia 9, etapa C) y 10,0 ml (160 mmol) de yoduro de metilo en THF seco, desgasificado (400 ml) se le añadieron 200 ml (200 mmol) de una solución 1 M desgasificada de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF lentamente durante 20 min. Se agitó la solución naranja a -78 °C durante 1,5 h y a continuación se calentó a 0 °C y se agitó durante 1,5 h
35 adicionales. Se desactivó la reacción con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3X). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró el filtrado. La purificación del residuo por

cromatografía en gel de sílice (columna Biotage® Snap™; Biotage, LLC, Charlotte, NC), EtOAc al 5-55 %/hexanos, elución de gradiente) proporcionó el compuesto del título como una espuma de color amarillo claro.

Etapa E.

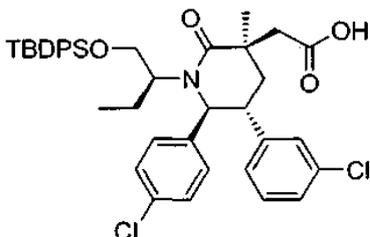
5 (3S,5R,6S)-3-alil-1-((S)-1-(terc-butildifenilsililoxi)butan-2-il)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metilpiperidin-2-ona



10 A una solución a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ de 37,3 ml (266 mmol) de diisopropilamina en THF seco desgasificado (150 ml) se le añadieron 100 ml (250 mmol) de una solución 2,5 M desgasificada de n-butilitio en hexanos lentamente por medio de una cánula. Se agitó la solución de color amarillo claro a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 15 min, a continuación se calentó a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 5 min adicionales. A la solución de LDA helada se le añadió una solución de 85,7 g (133 mmol) de (5R,6S)-1-((S)-1-(terc-butildifenilsililoxi)butan-2-il)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metilpiperidin-2-ona (ejemplo de referencia 9, etapa D) en THF seco desgasificado (210 ml) por medio de una cánula durante un periodo de 15 min. Se agitó la solución de color naranja oscuro a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 min y a continuación se añadieron rápidamente 34,5 ml (399 mmol) de bromuro de alilo por medio de una jeringuilla. Después de 20 s, se retiró el baños de agua y se dispuso la reacción en un baño de agua a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min adicionales. Se desactivó la reacción con cloruro de amonio ac. saturado y se extrajo con EtOAc (3X). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró el filtrado. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice (columna Biotage® Snap™; Biotage, LLC, Charlotte, NC), EtOAc al 6-14 %/hexanos, elución de gradiente) proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca.

Etapa F. Ácido

25 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(terc-butildifenilsililoxi)butan-2-il)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético



30 Se preparó el compuesto del título a partir de (3S,5R,6S)-3-alil-1-((S)-1-(terc-butildifenilsililoxi)butan-2-il)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metilpiperidin-2-ona (ejemplo de referencia 9, etapa E) por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo de referencia 3, etapa F.

35 RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,30 (t, $J=7,53$ Hz, 3 H) 1,17 (s, 9 H) 1,34 - 1,48 (m, 1 H) 1,53 (s, 3 H) 1,74 - 1,88 (m, 1 H) 1,93 - 2,03 (m, 1 H) 2,29 (t, $J=13,69$ Hz, 1 H) 2,69 (d, $J=15,85$ Hz, 1 H) 2,81 - 2,93 (m, 1 H) 2,98 - 3,08 (m, 1 H) 3,12 (d, $J=15,65$ Hz, 1 H) 3,52 (dd, $J=10,66, 4,21$ Hz, 1 H) 4,32 (t, $J=10,27$ Hz, 1 H) 4,71 (d, $J=10,76$ Hz, 1 H) 6,56 - 6,66 (m, 1 H) 6,91 - 6,97 (m, 1 H) 7,02 - 7,09 (m, 1 H) 7,12 - 7,18 (m, 1 H) 7,20 - 7,30 (m, 4 H) 7,33 - 7,51 (m, 6 H) 7,64 (td, $J=7,83, 1,57$ Hz, 4 H).

Etapa G. Ácido

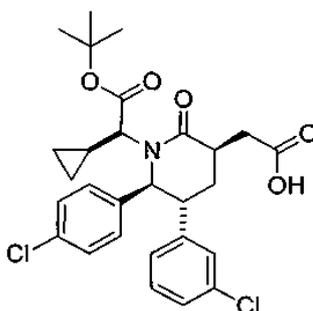
40 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-hidroxibutan-2-il)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético

45 A una solución helada solución de 370 g (0,53 mmol) de ácido 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-(terc-butildifenilsililoxi)butan-2-il)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético (ejemplo de referencia 9, etapa F) en THF (15 ml) se le añadieron 2,60 ml (2,60 mmol) de una solución 1 M de TBAF en THF. Se calentó la solución amarilla a t_a y se agitó durante 5 h. En este momento, se añadieron 2,60 ml (2,60 mmol) de una solución 1 M de TBAF en THF y se agitó la reacción durante 20 h adicionales. Se dividió la reacción entre HCl 1 N y EtOAc (4X). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo por HPLC prep. de fase inversa (columna Sunfire™ Prep C₁₈ OBD de 10 mm (Waters, Milford,

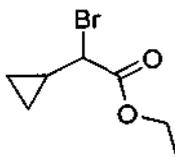
MA), elución de gradiente de MeCN al 40 % en agua a MeCN al 80 % en agua durante un periodo de 30 min, donde ambos disolventes contienen TFA al 0,1 %) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,23-7,28 (2 H, m), 7,15-7,20 (1 H, m), 7,07-7,14 (1 H, m), 6,98-7,06 (3 H, m), 6,74 (1 H, d, J = 7,1 Hz), 4,55 (1 H, dd J = 9,8 Hz, 2,9 Hz), 3,71-3,79 (1 H, m), 3,58-3,66 (1 H, m), 3,19-3,28 (1 H, m), 3,07-3,16 (1 H, m), 2,96-3,03 (1 H, m), 2,75 (1 H, dd, J = 14,9 Hz, 2,9 Hz), 2,16-2,25 (1 H, m), 2,03-2,10 (1 H, m), 1,87-1,98 (1 H, m), 1,46 (3 H, s), 1,41-1,54 (m, 1 H), 0,63 (3 H, dd, J = 7,3 Hz, 3,3 Hz). Espectro de masas (ESI) m/z = 464,1 (M+1).

Ejemplo de referencia 10

- 10 Ácido
2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(terc-butoxi)-1-ciclopropil-2-oxoetil)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-oxopiperidin-3-il)acético



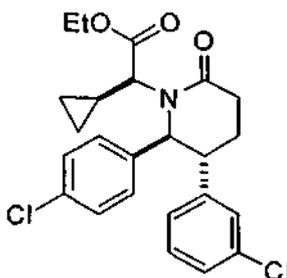
- 15 Etapa A. 2-bromo-2-ciclopropilacetato de etilo.



- 20 A una solución de ácido 2-ciclopropilacético (24,7 g, 247 mmol) en DCE anhidro (250 ml) se le añadió cloruro de tionilo (22 ml, 302 mmol) gota a gota durante 5 minutos a 25 °C. Después de estar a reflujo durante 2 h, se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se añadieron N-bromosuccinimida (53,6 g, 301 mmol) y bromuro de hidrógeno (solución acuosa al 48 %) (0,195 ml, 1,727 mmol) sucesivamente a 25 °C. Se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 96 h. Después de que se enfriara la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió EtOH absoluto (200 ml) y se agitó la solución de color marrón oscuro resultante a temperatura ambiente durante una hora. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida (35 °C, 4,0 kilopascal) y se suspendió el residuo en tetracloruro de carbono (300 ml) y se pasó a través de un filtro de vidrio. Se concentró el filtrado a presión reducida (35 °C, 4,0 kilopascal). La purificación del producto en bruto por cromatografía (gel de sílice, 330 g x acetato de etilo al 2,5 %/hexano) y la concentración de las fracciones combinadas deseadas a presión reducida (35 °C, 4,0 kilopascal) proporcionó el compuesto del título como un líquido amarillo pálido.

- 30 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 4,20 - 4,32 (2 H, m), 3,59 (1 H, d, J=10,4 Hz), 1,53 - 1,66 (1 H, m), 1,29 - 1,36 (3 H, m), 0,76 - 0,93 (2 H, m), 0,51 - 0,61 (1 H, m), 0,40 - 0,47 (1 H, m).

- 35 Etapa B. 2-((2S, 3R)-3-(3-clorofenil)-2-(4-clorofenil)-6-oxopiperidin-1-il)-2-ciclopropilacetato de (S)-etilo

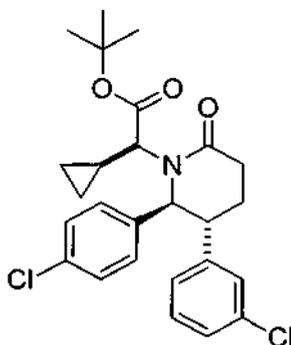


A una solución de (3S,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-piperidin-2-ona (8,01g, 25 mmol; ejemplo de referencia

1, etapa E) en DMF (60 ml) se le añadió hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (2,0 g, 50 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla así obtenida a la misma temperatura durante 30 min. Se le añadió a la mezcla 2-bromo-2-ciclopropilacetato de etilo (12,18 g, 50 mmol) en DMF (10 ml) gota a gota y se agitó la mezcla a temperatura ambiente 2 h, a continuación, se desactivó la reacción con cloruro de amonio sat. y se diluyó con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con ácido cítrico ac. al 10 %, solución de NaHCO₃ ac. al 5 %, agua, solución de NaCl ac. sat., a continuación se secó sobre MgSO₄. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo del 20 % al 50 % en hexano para dar el compuesto del título como el primer diastereómero en elución, un sólido blanco.

10 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -0,34 (m, 1H), 0,23 (m, 1H), 0,38 (m, 1H), 0,62 (m, 1H), 1,26 (t, *J*=8 Hz, 3H), 1,39 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 3,09 (m, 1H), 3,20 (d, *J*=12 Hz, 1H), 4,07 (m, 2H), 4,81 (d, *J*=8 Hz, 1H), 6,90 (dt, *J*=7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,11-7,19 (m, 5H), 7,28 (m, 2H). Espectro de masas (ESI) *m/z* = 446,2 (M+1).

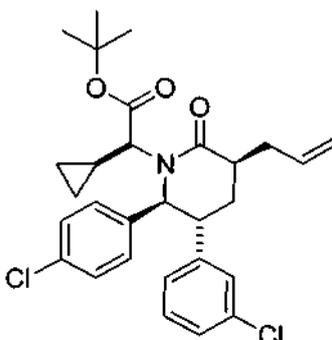
15 Etapa C. 2-((2S,3R)-3-(3-clorofenil)-2-(4-clorofenil)-6-oxopiperidin-1-il)-2-ciclopropilacetato de (S)-terc-butilo



20 A una solución de 2-((2S,3R)-3-(3-clorofenil)-2-(4-clorofenil)-6-oxopiperidin-1-il)-2-ciclopropilacetato de (S)-etilo (500 mg, 1,12 mmol) (ejemplo de referencia 10, etapa B) en THF/MeOH/H₂O (5/5/5, 15 ml) se le añadió hidróxido de litio (1,68 ml, 3,36 mmol) a ta, y a continuación se calentó la reacción a 60 °C. Después de agitarse a 60 °C durante 1,5 h, se desactivó la reacción con solución de NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo (2 x DCM). Se lavaron las capas orgánicas combinadas (1 3 sat. ac. NaCl solución), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró el filtrado y se concentró a presión reducida.

25 Se disolvió el ácido en bruto (450 mg, 1,076 mmol) sintetizado anteriormente en DCM (10 ml) y se añadió ácido sulfúrico (115 ul, 2,151 mmol), seguido de 2-metilprop-1-eno (1,207 g, 21,51 mmol) a -78 °C. Se selló el recipiente de reacción y se calentó lentamente la mezcla a temperatura ambiente. Después de que se agitara enérgicamente durante 4 días, se desactivó la reacción con solución de NH₄Cl acuoso sat. y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución de NaCl ac. sat. y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró el filtrado a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: EtOAc al 40 %/hexanos) proporcionó el compuesto del título.

30 Etapa D. 2-((3S,5R,6S)-3-aliil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-oxopiperidin-1-il)-2-ciclopropilacetato de (S)-terc-butilo



35 Se añadió gota a gota una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1M en THF, 0,165 ml, 0,165 mmol) a -78 °C a una solución de de 2-((2S,3R)-3-(3-clorofenil)-2-(4-clorofenil)-6-oxopiperidin-1-il)-2-ciclopropilacetato de (S)-terc-butilo (ejemplo de referencia 10, etapa C, 71 mg, 0,15 mmol) y bromuro de aliilo (15,54 ul, 0,165 mmol) en 0,5 ml de THF. Se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 h, se desactivó la reacción con

40

solución de cloruro de amonio acuoso sat. y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con sat. ac. NaCl solución y se secó sobre sulfato de sodio, a continuación se filtró y se concentró el filtrado a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano proporcionó el compuesto del título.

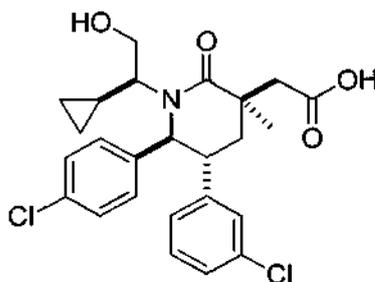
5 Etapa E. Ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-(N-ciclopropilacetamido)butan-2-il)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético

10 Se obtuvo el compuesto del título a partir de 2-((3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-oxopiperidin-1-il)-2-ciclopropilacetato de (S)-terc-butilo (ejemplo de referencia 10, etapa D) por el procedimiento del ejemplo de referencia 3, etapa F.

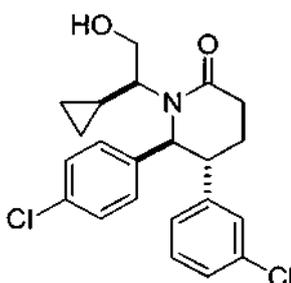
15 RMN de ^1H (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 0,08 (m, 1 H), 0,49 (m, 1 H), 0,58 (m, 1 H), 0,66 (m, 1 H), 1,02 (m, 1 H), 1,44 (s, 9 H), 1,99 (m, 1 H), 2,19 (m, 1 H), 2,58 (dd, $J=16,0, 4,0$ Hz, 1 H), 2,66 (m, 1 H), 2,93 (dd, $J=12,0, 12,0$ Hz, 1 H), 3,20 (s, 1 H), 3,34 (d, $J=12$ Hz, 1 H), 5,37 (s, 1 H), 7,14 (m, 1 H), 7,25-7,33 (m, 3 H), 7,37-7,45 (m, 4 H). Espectro de masas (ESI) $m/z = 532,2$ (M+1).

Ejemplo de referencia 11

20 Ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-ciclopropil-2-hidroxietil)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético



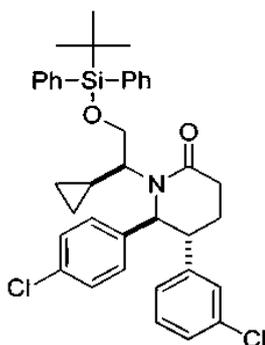
25 Etapa A. (5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-ciclopropil-2-hidroxietil)piperidin-2-ona



30 Se añadió una solución de borohidruro de litio (2M en THF, 15,46 ml, 30,9 mmol) a una solución a 0 °C de 2-((2S,3R)-3-(3-clorofenil)-2-(4-clorofenil)-6-oxopiperidin-1-il)-2-ciclopropilacetato de (S)-etilo (ejemplo de referencia 10, etapa B, 2,3 g, 5,15 mmol) en éter (40 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 horas, se desactivó la reacción con solución de NH_4Cl ac. saturado y se extrajo en EtOAc. Se lavó la capa orgánica con solución de NaCl ac. sat., se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido, que se usó sin purificación adicional.

35 RMN de ^1H (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 0,00 (m, 1H), 0,23 (m, 1H), 0,48-0,57 (m, 2H), 0,85 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,61 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 3,22 (dd, $J=11,2, 9,8$ Hz, 1H), 3,42 (td, $J=10,1, 4,3$ Hz, 1H), 3,60 (m, 1H), 4,93 (d, $J=6,5$ Hz, 1H), 6,89 (m, 1H), 7,09 (m, 4H), 7,18 (m, 2H), 7,27 (m, 1H). Espectro de masas (ESI) $m/z = 404,0$ (M+1).

40 Etapa B. (5R,6S)-1-((S)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-1-ciclopropiletil)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)piperid-en-2-ona



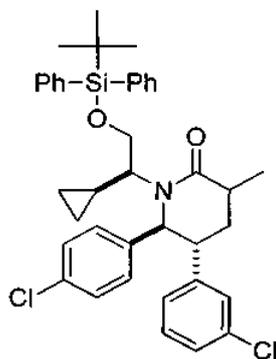
Se convirtió el producto del ejemplo de referencia 11, etapa A, al compuesto del título por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo de referencia 9, etapa C.

5 RMN de ^1H (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm -0,70 (m, 1H), -0,40 (m, 1H), 0,02 (m, 1H), 0,13 (m, 1H), 0,91 (s, 9H), 1,09 (m, 1H), 1,92-1,91 (m, 2H), 2,47-2,50 (m, 2H), 2,78 (s.a., 1H), 2,80 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,62 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,82-6,91 (m, 4H), 6,91-7,03 (m, 3H), 7,18-7,26 (6H), 7,37-7,45 (m, 4H). Espectro de masas (ESI) $m/z = 642,3$ (M+1).

10

Etapa C.

(5R,6S)-1-((S)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-1-ciclopropiletil)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metilpiperidin-2-ona

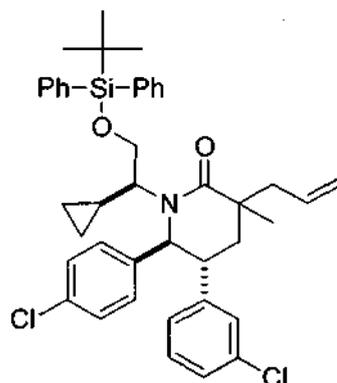


15

Se convirtió (5R,6S)-1-((S)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-1-ciclopropiletil)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)piperidin-2-ona (ejemplo de referencia 11 Etapa B, 7,9 g, 12,29 mmol) al compuesto del título, mezcla de diastereómeros por el procedimiento del ejemplo de referencia 9, etapa D.

20 RMN de ^1H (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm -0,15 (m, 1H), 0,00 (m, 1H), 0,41-0,52 (m, 2H), 1,26 (s, 9H), 1,41 (m, 1H), 1,62 (d, $J=7,2$ Hz, 3H), 2,09 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 5,11 (d, $J=6,1$ Hz, 1H), 7,16-7,34 (m, 4H), 7,37-7,46 (m, 4H), 7,51-7,65 (m, 6H), 7,74-7,78 (m, 4H).

25 Etapa D. (5R,6S)-3-alil-1-((S)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-1-ciclopropiletil)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metilpiperidin-2-ona

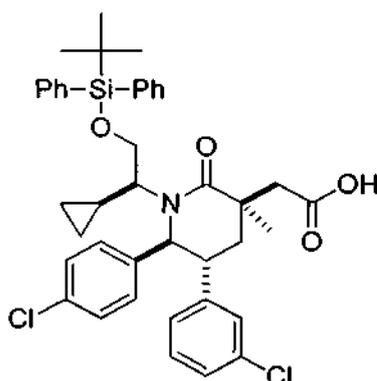


Se convirtió

5 (5R,6S)-1-((S)-2-(terc-Butildifenilsililo)-1-ciclopropiletil)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metilpiperidin-2-ona (5,02 g, 7,64 mmol, ejemplo de referencia 11, etapa C) en el compuesto del título por el procedimiento descrito por el ejemplo de referencia 9, etapa E. Después del tratamiento, se usó el producto no purificado tal como se obtuvo.

Etapa E. Ácido

10 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-1-ciclopropiletil)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético



Se trató

15 (5R,6S)-3-alil-1-((S)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-1-ciclopropiletil)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metilpiperidin-2-ona (ejemplo de referencia 11, etapa D, 106 mg, 0,15 mmol) de acuerdo con el procedimiento del ejemplo de referencia 9, etapa F, para proporcionar ácido

20 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-1-ciclopropiletil)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético. Espectro de masas (ESI) m/z = 714,3 (M+1).

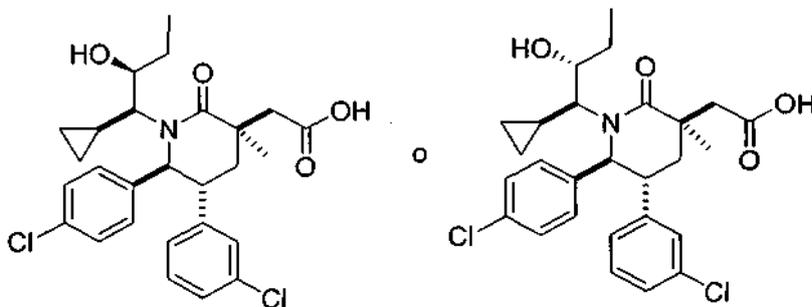
Etapa F. Ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-ciclopropil-2-hidroxi)etil)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético

25 Se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio, (1,0 M en THF, 0,453 ml, 0,453 mmol) a una solución de ácido 2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(terc-butildifenilsililo)-1-ciclopropiletil)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético (ejemplo de referencia 11, etapa E, 108 mg, 0,151 mmol) en THF (4 ml) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 20 horas. El análisis por CL-EM mostró una reacción incompleta por lo que se añadieron 0,225 ml adicionales de fluoruro de tetrabutilamonio y se agitó la reacción durante otras 26 horas. Se diluyó la mezcla en acetato de etilo, a continuación se lavó con agua y solución NaCl ac. sat. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró. La purificación por RP-HPLC (columna Sunfire Prep C₁₈ OBD de 10 mm, elución de gradiente de MeCN al 10 % en agua a MeCN al 80 % en agua durante un periodo de 30 min, donde ambos disolventes contienen TFA al 0,1 %) proporcionó el compuesto del título como un sólido.

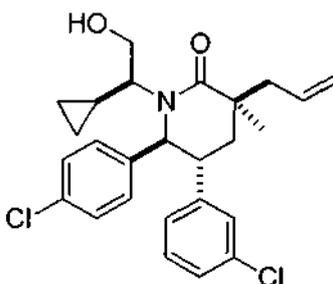
35 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm -0,30 (s, m, 1H), 0,00 (s, m, 1H), 0,37 (m, 2H), 0,79 (m, 1H), 1,22 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 2,52 (d, J=14,1 Hz, 1H), 2,70 (d, J=13,9 Hz, 1H), 3,00 (m, 2H), 3,20 (s.a., 3H), 3,29 (m, 1H), 4,65 (d, J=10,0 Hz, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,84 (s.a., 2H), 6,97 (m, 3H), 7,04 (m, 2H). Espectro de masas (ESI) m/z = 476,2 (M+1).

Ejemplo de referencia 12

Ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((1S,2S)-1-ciclopropil-2-hidroxitil)-3-metil-2-oxopiperid-en-3-il)acético o ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((1S,2R)-1-ciclopropil-2-hidroxitil)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético



Etapa A. (3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-ciclopropil-2-hidroxietyl)-3-metilpiperid-en-2-ona

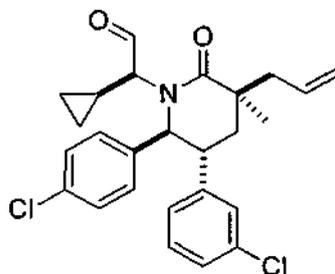


Se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1M, 2,10 ml, 2,10 mmol) a una solución de diastereómeros

(5R,6S)-3-alil-1-((S)-2-(terc-butildifenilsililo)-1-ciclopropil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metilpiperidin-2-ona (ejemplo de referencia 11, etapa D, 488 mg, 0,700 mmol) en THF (10 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluyó la mezcla en acetato de etilo y se lavó con agua y solución de NaCl ac. sat. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano dio el compuesto del título como un único diastereómero.

Espectro de masas (ESI) $m/z = 458,0$ (M+1)

Etapa B. (S)-2-((3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-2-oxopiperidin-1-il)-2-ciclopropilal-dehído

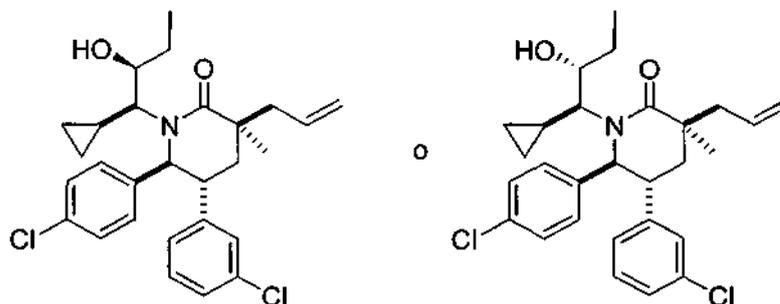


Se convirtió (3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-ciclopropil-2-hidroxietyl)-3-metilpiperidin-2-ona (ejemplo de referencia 12, etapa A, 80 mg, 0,17 mmol) al compuesto del título como una espuma blanca por el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 4, etapa C. Espectro de masas (ESI) $m/z = 456,1$ (M+1)

Etapa C.

(3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((1S,2S)-1-ciclopropil-2-hidroxitil)-3-metil-piperidin-2-ona o

(3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((1S,2R)-1-ciclopropil-2-hidroxibutil)-3-metilpiperidin-2-ona

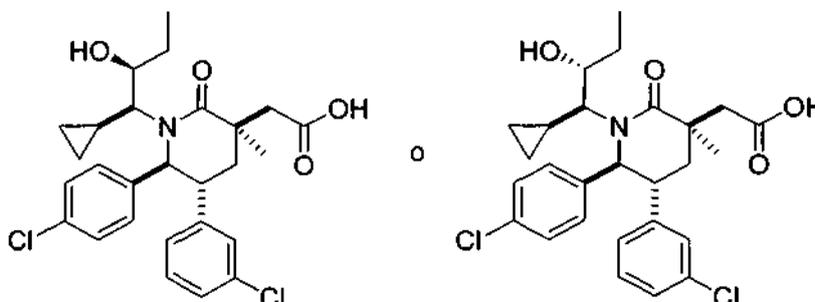


5 Por el procedimiento del ejemplo de referencia 6, etapa A, sustituyendo bromuro de etilmagnesio por bromuro de metilmagnesio, se convirtió (S)-2-((3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-2-oxopiperidin-1-il)-2-ciclopropila-cetaldehído (ejemplo de referencia 12, etapa B, 90 mg, 0,20 mmol) al compuesto del título que se obtuvo como el segundo diastereómero en elución después de la cromatografía.

10 RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -0,43 (m, 1H), -0,16 (m, 1H), 0,32 (m, 1H), 0,51 (m, 1H), 0,78 (t, $J=3$ Hz, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,21-1,35 (m, 1H), 2,54 (m, 2H), 1,57 (s.a., 1H), 1,87-2,0 (m, 2H), 2,21 (s.a., 1H), 2,50-2,62 (m, 2H), 3,22 (ddd, $J=12,8, 10,2, 4,0$ Hz, 1H), 3,68 (s.a., 1H), 4,34 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 5,14 (d, $J=8$ Hz, 1H), 5,79 (m, 1H), 6,65 (dt, $J=7,6, 1,6$ Hz, 1H), 6,87-6,91 (m, 3H), 7,01-7,07 (m, 2H), 7,16-7,18 (m, 2H). Espectro de masas (ESI) $m/z = 486,3$ (M+1)

15 Etapa D. Ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((1S,2S)-1-ciclopropil-2-hidroxibutil)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético o ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((1S,2R)-1-ciclopropil-2-hidroxibutil)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético

20



25 Se obtuvo el compuesto del título tratando el compuesto del ejemplo de referencia 12, etapa C por el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 3, etapa F.

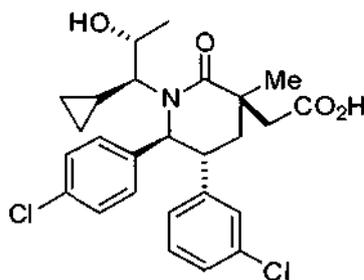
RMN de ^1H (400 MHz, *Metanol-d4*) δ ppm -0,16 (s.a., 1H), 0,26 (s.a., 1H), 0,55 (s.a., 1H), 0,67 (s.a., 1H), 0,86 (m, 3H), 1,32 (m, 4H), 1,41 (s, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 2,64 (d, $J=12$ Hz, 1H), 2,99 (d, $J=12$ Hz, 1H), 3,51 (m, 1H), 4,97 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,17 (m, 4H), 7,28 (m, 2H). Espectro de masas (ESI) $m/z = 504,1$ (M+1).

30 Ejemplo de referencia 13

Ácido

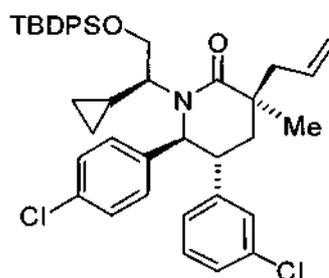
2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((1S,2R)-1-ciclopropil-2-hidroxipropil)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético

35



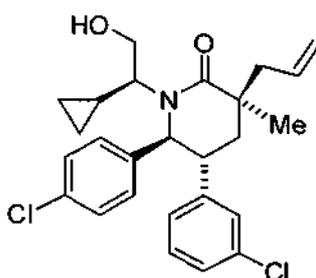
Etapa A.

5 (3S,5R,6S)-3-allyl-1-((S)-2-(terc-butildifenilsililoxy)-1-ciclopropiletíl)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metilpiperidin-2-ona



10 Se purificó la mezcla de diastereómeros preparada a partir de (5R,6S)-1-((S)-2-(terc-butildifenilsililoxy)-1-ciclopropiletíl)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metilpiperidin-2-ona (4,34 g, 6,61 mmol) por el procedimiento del ejemplo de referencia 11, etapa D, por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos. Se combinaron las fracciones que contenían el epímero deseado y se concentró para dar (3S,5R,6S)-3-allyl-1-((S)-2-(terc-butildifenilsililoxy)-1-ciclopropiletíl)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metilpiperidin-2-ona como una espuma blanca que pesaba 3,01 g (rendimiento de un 65 %). EM (ESI) m/z = 696 [M+H]⁺.

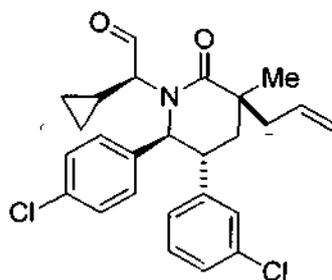
15 Etapa B. (3S,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-ciclopropil-2-hidroxietyl)-3-metilpiperidin-2-ona. (véase también el ejemplo de referencia 12, etapa A)



20 El tratamiento de (3S,5R,6S)-3-allyl-1-((S)-2-(terc-butildifenilsililoxy)-1-ciclopropiletíl)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metilpiperidin-2-ona (ejemplo de referencia 13, etapa A, 3,00 g, 4,31 mmol) de acuerdo con el procedimiento del ejemplo de referencia 12, etapa A dio (3S,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-ciclopropil-2-hidroxietyl)-3-metilpiperidin-2-ona como una espuma blanca (1,905 g, 97 %).

30 RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,00 - 0,15 (m, 1 H), 0,18 - 0,35 (m, 1 H), 0,44 - 0,69 (m, 2 H), 0,75 - 0,87 (m, 1 H), 1,28 (s, 3 H), 1,87 - 2,03 (m, 2 H), 2,48 - 2,72 (m, 2 H), 3,01 - 3,22 (m, 2 H), 3,41 (td, J= 10,33, 4,52 Hz, 1 H), 3,60 (dd, J= 11,00, 4,40 Hz, 1 H), 4,86 (d, J = 10,03 Hz, 1 H), 5,06 - 5,24 (m, 2 H), 5,74 - 5,97 (m, 1 H), 6,74 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 6,86 - 7,10 (m, 3 H), 7,10 - 7,26 (m, 4 H). EM (ESI) m/z = 458 [M+H]⁺

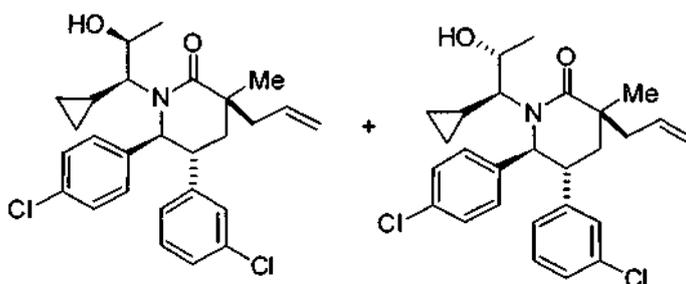
Etapa C. (S)-2-((3S,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-2-oxopiperidin-1-il)-2-ciclopropilacetaldehído. (véase también el ejemplo de referencia 12, etapa B)



Se convirtió (3S,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-ciclopropil-2-hidroxiethyl)-3-metilpiperidin-2-ona (ejemplo de referencia 13, etapa B, 1,01 g, 2,2 mmol) al compuesto del título como una espuma blanca (866 mg, 86 %) por el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 4, etapa C. EM (ESI) $m/z = 456 [M+H]^+$.

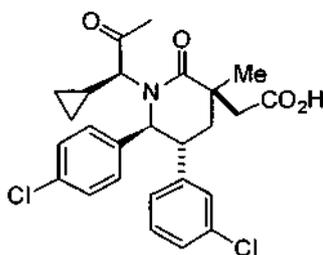
Etapa D.

(3S,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((1S,2R)-1-ciclopropil-2-hidroxiopropil)-3-metil-piperidin-2-ona y (3S,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((1S,2S)-1-ciclopropil-2-hidroxiopropil)-3-metilpiperidin-2-ona



Por el procedimiento del ejemplo de referencia 6, etapa A, se trató (S)-2-((3S,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-2-oxopiperidin-1-il)-2-ciclopropilacetaldehído (ejemplo de referencia 13, etapa C, 866 mg, 1,897 mmol) con bromuro de metilmagnesio para dar los alcoholes diastereómeros (3S,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((1S,2R)-1-ciclopropil-2-hidroxiopropil)-3-metilpiperidin-2-ona y (3S,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((1S,2S)-1-ciclopropil-2-hidroxiopropil)-3-metilpiperidin-2-ona como una espuma blanca. EM (ESI) $m/z = 472 [M+H]^+$.

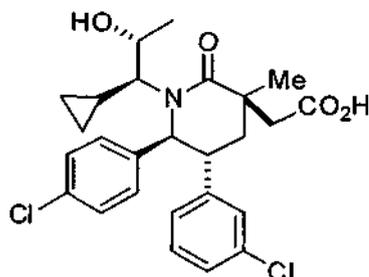
Etapa E. Ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-ciclopropil-2-oxopropil)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético.



Se trató (3S,5R,6S)-3-allyl-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-ciclopropil-2-hidroxiopropil)-3-metil-piperidin-2-ona (ejemplo de referencia 13, etapa D, 809 mg, 1,71 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 3, etapa F, para proporcionar, después de la purificación con SFC, ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-ciclopropil-2-oxopropil)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético como un sólido blanco.

RMN de 1H (500 MHz, *Metanol-D4*) δ -0,70 - -0,47 (m, 1 H), 0,10 (dq, $J = 9,78, 5,05$ Hz, 1 H), 0,31 - 0,48 (m, 1 H), 0,63 (tt, $J = 8,59, 5,35$ Hz, 1 H), 1,34 (s, 3 H), 1,47 - 1,58 (m, 1 H), 2,15 - 2,35 (m, 6 H), 2,65 (d, $J = 13,69$ Hz, 1 H), 2,79 (d, $J = 10,03$ Hz, 1 H), 2,98 (d, $J = 13,69$ Hz, 1 H), 3,48 - 3,57 (m, 1 H), 4,65 (d, $J = 10,51$ Hz, 1 H), 6,94 - 7,01 (m, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 7,11 - 7,54 (m, 6 H). EM (ESI) $m/z = 488 [M+H]^+$.

Etapa F. Ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((1S,2R)-1-ciclopropil-2-hidroxiopropil)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético

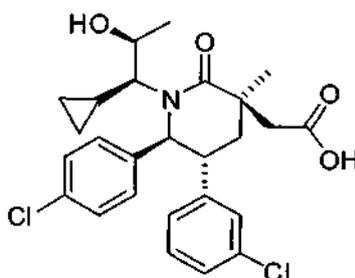


5 La reducción de ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-ciclopropil-2-oxopropil)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético en metanol a 0 °C con borohidruro de sodio proporcionó una mezcla de los alcoholes diastereómeros en una proporción ~ 2:1. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de isopropanol en hexanos. Se concentraron las fracciones que contenían el isómero principal y a
10 continuación se liofilizó a partir de acetonitrilo/agua para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco esponjoso.

15 RMN de ¹H (500 MHz, *Metanol-d4*) δ ppm -0,29 (s.a., 1 H), 0,20 (s.a., 1 H), 0,46 (s.a., 1 H), 0,60 (s.a., 1 H), 1,19 (s.a., 3 H), 1,24 - 1,35 (m, 1 H), 1,39 (s, 3 H), 2,10 - 2,29 (m, 2 H), 2,63 (d, J= 13,69 Hz, 1 H), 2,82 (s.a., 1 H), 2,98 (d, J= 13,94 Hz, 1 H), 3,40 - 3,50 (m, 1 H), 3,57 (s.a., 1 H), 4,82 (d, J= 11,00 Hz, 1 H), 6,61 - 7,64 (m, 8 H). EM (ESI) m/z = 490 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 14

20 Ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((1S,2S)-1-ciclopropil-2-hidroxiopropil)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético

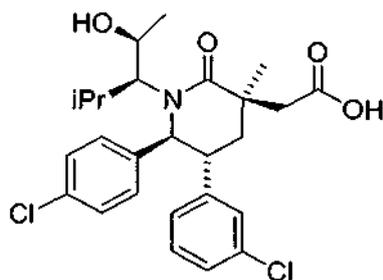


25 Se añadió gota a gota L-Selectride® (Aldrich, St. Louis, MO), (1 M en THF, 5,0 ml, 5,00 mmol) durante el transcurso de 5 minutos a una solución de ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-ciclopropil-2-oxopropil)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético (ejemplo de referencia 13, etapa E, 1,035 g, 2,12 mmol) en THF (35 ml) a -78 °C. Después de 90 min, se dejó que la mezcla se calentara a 0 °C y se desactivó cuidadosamente por la adición de cloruro de amonio saturado. Se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica combinada con
30 HCl 1 M, agua, solución de NaCl ac. sat. y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la concentración a vacío, se purificó el residuo por cromatografía en sílice eluyendo con un gradiente de isopropanol en hexanos. Se concentraron las fracciones que contenían el isómero principal y a continuación se liofilizó a partir de acetonitrilo/agua para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco. La estereoquímica se asignó por analogía con el ejemplo de referencia 8.

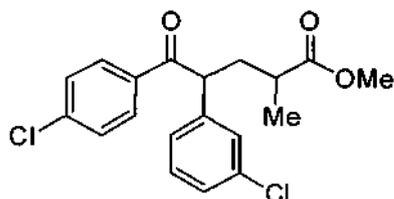
35 RMN de ¹H (500 MHz, *DMSO-d6*) δ -0,69 (s.a., 1 H), -0,35 (s.a., 1 H), 0,17 (s.a., 1 H), 0,36 (s.a., 1 H), 1,07 (s.a., 1 H), 1,27 (s, 4 H), 1,98 - 2,23 (m, 2 H), 2,53 - 2,58 (m, 1 H), 2,93 (d, J= 13,94 Hz, 1 H), 3,36 - 3,49 (m, 1 H), 3,74 - 4,44 (m, 1 H), 4,46 - 5,11 (m, 2 H), 6,60 - 7,59 (m, 8 H). EM (ESI) m/z = 490 [M+H]⁺.

40 Ejemplo de referencia 15

Ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((2S,3S)-2-hidroxi-4-metilpentan-3-il)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético.



Etapa a: 4-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-metil-5-oxopentanoato de metilo

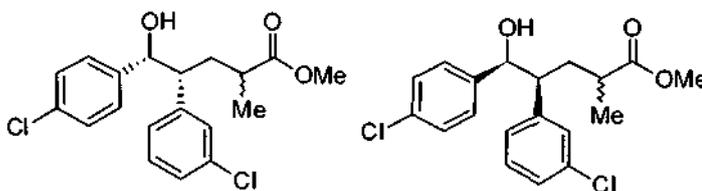


5

Se añadió metacrilato de metilo (82 ml, 773 mmol) a una solución de 2-(3-clorofenil)-1-(4-clorofenil)etanona (195,2 g, 736 mmol; ejemplo de referencia 1, etapa A) en THF anhidro (1,5 l) bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación, se preparó una suspensión de t-butoxido de potasio (8,26 g, 73,6 mmol) en THF anhidro (340 ml) (se sonicó para romper los sólidos) y se canuló en una solución que contenía la 2-(3-clorofenil)-1-(4-clorofenil)etanona. Se enfrió la solución a ~16 °C y se dejó agitando la solución coloreada de naranja a temperatura ambiente durante 2,5 d. (Después de 2 d la TLC muestra la ausencia del material de partida). Se concentró la mezcla a vacío. Se diluyó el aceite marrón rojizo residual con acetato de etilo (900 ml) y se lavó con agua (4 x 190 ml) y a continuación solución de NaCl ac. sat. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como una mezcla racémica de diastereómeros.

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,88 (m, 4H), 7,39 (m, 2H), 7,27-7,12 (series de m, 4H), 4,62 (dd, J = 9,0, 5,6 Hz, 0,5H), 4,59 (dd, J = 9,3, 5,4 Hz, 0,5H), 3,69 (s, 1,5H), 3,60 (s, 1,5 H), 2,46 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,08 (ddd, J = 13,9, 9,3, 5,4 Hz, 0,5 H), 1,97 (ddd, J = 13,7, 9,0, 4,4 Hz, 0,5H), 1,23 (d, J = 6,9 Hz, 1,5 H), 1,16 (d, J = 7,1 Hz, 1,5H) ppm.

Etapa B: Mezcla racémica de 4-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-5-hidroxi-2-metilpentanoato de (4R,5R)-metilo
4-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-5-hidroxi-2-metilpentanoato de (4S,5S)-metilo

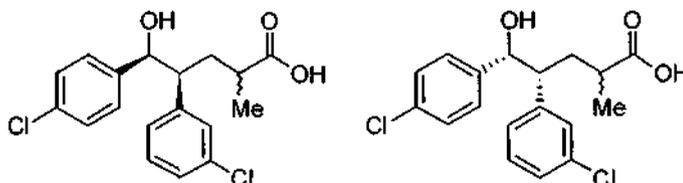


Se dispuso metanol anhidro (600 ml) en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 3 l equipado con una barra agitadora y una sonda de temperatura bajo atmósfera de N₂ y se enfrió a aproximadamente -20 °C. Se añadió borohidruro de sodio (26,2 g, 693 mmol) en porciones de 5 g. Por medio de un embudo de adición, se añadió gota a gota una solución de 4-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-metil-5-oxopentanoato de metilo (253 g, 693 mmol; ejemplo de referencia 15, etapa A) en metanol (600 ml) a la reacción, manteniendo una temperatura de entre -27 °C a -30 °C. Se agitó la solución rojiza a -30 °C durante 30 minutos y a continuación se dejó que se calentara a -15 °C. Se monitorizó la reacción para determinar su finalización por TLC. Se desactivó la reacción añadiendo lentamente agua (68,6 ml, 3,8mol) a través del embudo de adición. Se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. Se retiraron los disolventes a vacío. Se diluyó el aceite amarillento residual en acetato de etilo (1,2 l) y se lavó con agua (400 ml). Se lavó la capa orgánica con solución de NaCl ac. sat. (2 x 300 ml), formando una emulsión. Después de esperar a que la mayoría de la emulsión se separara, se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio. Se filtró la solución a través de papel de filtro y se concentró a vacío para proporcionar una mezcla racémica de diastereómeros.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,33 (m, 2H), 7,27-7,17 (series de m, 5H), 7,04 (m, 1H), 5,43 (d, J = 4,4 Hz, 0,5H),

5,37 (d, J = 4,6 Hz, 0,5H), 4,77 (t, J = 5,4 Hz, 0,5H), 4,71 (dd, J = 6,6, 4,9 Hz, 0,5H), 5,33 (s, 1,5H), 3,46 (s, 1,5 H), 2,87 (dt, J = 10,2, 4,7 Hz, 0,5H), 2,75 (ddd, J = 11,2, 6,6, 4,9 Hz, 0,5H), 2,04 (m, 1,5 H), 1,71 (m, 1H), 1,46 (m, 0,5H), 0,97 (d, J = 6,6 Hz, 1,5H), 0,94 (d, J = 7,1 Hz, 1,5H) ppm. TLC (20 % EtOAc / hexano) R_f = 0,34.

- 5 Etapa C. Ácido (4R,5R)-4-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-5-hidroxi-2-metilpentanoico y ácido (4S,5S)-4-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-5-hidroxi-2-metilpentanoico.



- 10 Se preparó una solución de la mezcla racémica de 4-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-5-hidroxi-2-metilpentanoato de (4R,5R)-metilo y 4-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-5-hidroxi-2-metilpentanoato de (4S,5S)-metilo (245,7 g, 669 mmol; ejemplo de referencia 15, etapa B) en THF (1,17 l) calentando a 40 °C. Se enfrió el matraz a ~14 °C, temperatura interna. Se añadió cuidadosamente una solución de hidróxido de litio hidratado (42,1 g, 1,0 mol) en agua (585 ml) a la solución de THF. Se dejó agitando la mezcla a temperatura ambiente y se monitorizó por CL/EM para determinar la ausencia de material de partida (~2,5 h). Tras la finalización, se enfrió de nuevo la solución a una temperatura de ~14 °C. Se añadió lentamente HCl 2 N (526 ml). Se dividieron las capas y se lavó la capa acuosa (pH ~2) con acetato de etilo (1 x 500 ml, después 1 x 250 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar 264 g de una mezcla racémica de ácido (4R,5R)-4-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-5-hidroxi-2-metilpentanoico y ácido (4S,5S)-4-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-5-hidroxi-2-metilpentanoico, se obtuvo. Se usó el material en bruto que contenía algo de disolvente residual como tal en la transformación posterior. El producto (estimado después de la corrección del disolvente 227 g) es una mezcla aproximadamente 1:1 de diastereómeros en la posición 2.

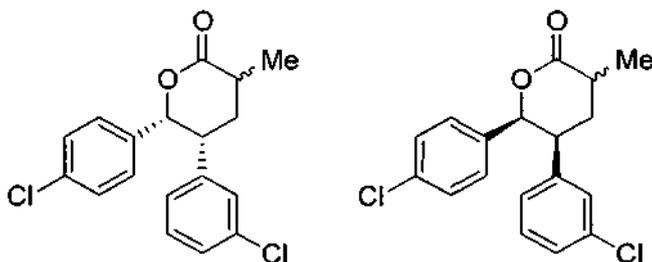
- 25 RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,31 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,17 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 2,99 (ddd, J = 11,2, 1,7, 3,7 Hz, 0,5H), 2,90 (ddd, J = 11,5, 7,3, 4,6 Hz, 1H), 2,15 (m, 1,5 H), 1,85 (m, 0,5 H), 1,67 (ddd, J = 14,3, 11,5, 3,4 Hz, 0,5H), 1,52 (m, 0,5 H), 1,08 (d, J = 7,1 Hz, 1,5 H), 1,05 (d, J = 6,9 Hz, 1,5H) ppm.

- 30 De forma alternativa, se puede preparar ácido (4R,5R)-4-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-5-hidroxi-2-metilpentanoico, como una mezcla de metil-diastereómeros, a partir de 4-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-metil-5-oxo-pentanoato de metilo racémico.

- 35 En un matraz de tres bocas, se cargó una solución de 4-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-metil-5-oxopentanoato de metilo racémico (500 g, 1,37 mol, 1 eq) en 2-propanol anhidro (2,5 l) con KO^tBu (46,1 g, 0,41 mol, 0,3 eq) y se agitó durante 30 min hasta que se formó una solución de color amarillo claro. A continuación, se trató la solución con una solución de dicloro{(S)-(-)-2,2'-bis[di(3,5-xilil)fosfino]-1,1'-binaftil}[(2S)-(+)-1,1-bis(4-metoxifenil)-3-metil-1,2-butanodiamina]rutenio (II) (5 g, 4,1 mmol, 0,003 eq, Strem Chemicals inc., Newburyport, MA) en tolueno anhidro (250 ml) y se agitó a TA durante 2 horas (Nota: la mayoría del éster metílico se convirtió a isopropilo). Se transfirió la solución a dos agitadores Parr, se sellaron y se purgaron con hidrógeno 3 veces. Se agitó la reacción a TA a una presión de hidrógeno de 414 kilopascales. Después de 18 h, se desactivó la reacción con NH_4Cl sat., se concentró y se extrajo con EtOAc (2 l X 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera y se concentró como un aceite marrón y se usó como tal en la siguiente etapa.

- 45 Se disolvió el intermedio en bruto (542 g, 1,37 mol) en THF (3 l) y MeOH (1 l) y se cargó con LiOH 2 M (1 l). Se rotó la solución a TA durante la noche, se concentró para retirar la mayoría del THF y MeOH, y se desactivó con 1 l de HCl 2 M. Después de la separación de fases, se extrajo la capa acuosa con EtOAc (1 l X 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se llevó este producto, ácido (4R,5R)-4-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-5-hidroxi-2-metilpentanoico, como una mezcla de metil-diastereómeros, en bruto a la siguiente etapa.

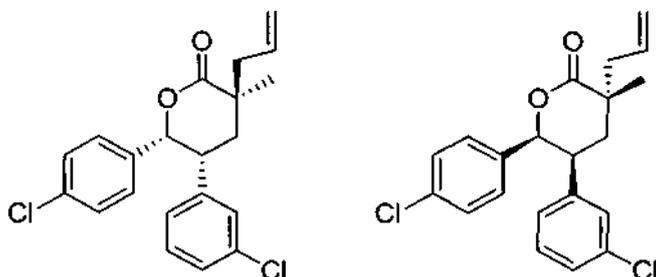
- 50 Etapa D. (5R,6R)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metiltetrahidro-2H-piran-2-ona y (5S,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metiltetrahidro-2H-piran-2-ona



Se lactonizó la mezcla de diastereómeros hidroxiácidos (227 g, 643 mmol; ejemplo de referencia 15, etapa C) bajo condiciones de Dean-Stark en tolueno (1,07 l) con 4-metilbencenosulfonato de piridina (PPTS, 4,84 g, 19,28 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 2 h de reflujo enérgico, se enfrió la solución a temperatura ambiente y se transfirió a un embudo de separación. Se aclaró el residuo del matraz con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada sucesivamente con agua (1 x 250 ml), solución de bicarbonato de sodio sat. (1 x 250 ml), y solución de NaCl ac. sat. (1 x 250 ml). Después de secar con sulfato de magnesio, la concentración a presión reducida proporciona una mezcla de lactonas diastereómeras como un sólido marrón claro.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,24-6,95 (series de m, 6H), 6,91 (d, J = 7,6 Hz, 0,5H), 6,82 (m, 1,5H), 6,73 (d, J = 7,6 Hz, 0,5H), 5,77 (d, J = 3,9 Hz, 0,5H), 5,69 (d, J = 4,6 Hz, 0,5H), 3,67 (dt, J = 7,6, 4,2 Hz, 0,5H), 3,55 (td, J = 7,8, 4,6 Hz, 0,5H), 2,97 (m, 0,5 H), 2,81 (doblete de quintupletes, J = 14,4, 7,1 Hz, 0,5 H), 2,56 (dt, 16,1, 8,0 Hz, 0,5H), 2,32 (dt, J = 13,7, 6,9 Hz, 0,5H), 2,07 (ddd, J = 13,2, 8,6, 4,4 Hz, 0,5H), 1,85 (ddd, J = 14,2, 12,7, 7,6 Hz, 0,5H), 1,41 (d, J = 7,1 Hz, 1,5H), 1,39 (d, J = 6,9 Hz, 1,5H) ppm.

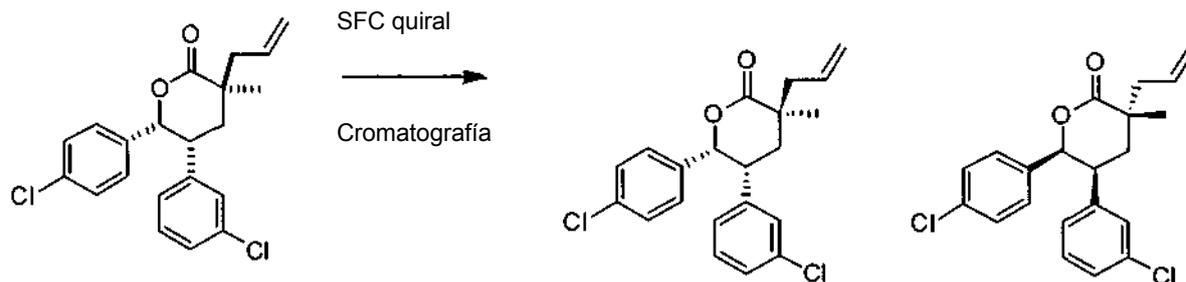
Etapa E: (3S,5R,6R)-3-aliil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metiltetrahidro-2H-piran-2-ona y (3R,5S,6S)-3-aliil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metiltetrahidro-2H-piran-2-ona



Se preparó una solución de lactona racémica de la etapa anterior (ejemplo de referencia 15, etapa D, 190,28 g, 568 mmol) en THF (946 ml) en un matraz de fondo redondo de 1 boca equipado con un adaptador Claisen, embudo de decantación de 500 ml y sonda de temperatura interna bajo una atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la solución a una temperatura de $-35\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió bromuro de alilo (120 ml, 1,42 mol) por medio del embudo de adición, manteniendo la temperatura por debajo de $-30\text{ }^\circ\text{C}$ durante la adición. Se añadió gota a gota una solución de LHMDs (1M en THF, 738 ml, 738 mmol) a la reacción, manteniendo la temperatura por debajo de $-30\text{ }^\circ\text{C}$. Se dejó que la reacción se calentara lentamente a $-5\text{ }^\circ\text{C}$ durante un periodo de 1 h. Se volvió a enfriar la solución a aproximadamente $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadió por medio de una cánula en una solución de cloruro de amonio en agua a aproximadamente $5\text{ }^\circ\text{C}$. Después de la separación de las capas, se extrajeron dos veces las capas acuosas con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución de NaCl ac. sat. y se secó sobre sulfato de sodio. La concentración a vacío proporcionó 219 g de un sólido amarillo claro. Se suspendieron los sólidos a temperatura ambiente durante 2 h con hexano (2 l). A continuación se recogieron los sólidos por filtración, se aclaró con hexano (2 X 100 ml) y se secó para proporcionar los compuestos del título como una mezcla racémica.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,24 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 3H), 6,91 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,59 (m, 2H), 5,84 (ddt, J = 17,6, 10,3, 7,6 Hz, 1H), 5,71 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,21-5,13 (m, 2H), 3,81 (dt, J = 12,0, 4,2 Hz, 1H), 2,62 (ABX, $J_{AB} = 14,0$, $J_{AX} = 7,8$ Hz, 1H), 2,52 (ABX, $J_{AB} = 13,9$, $J_{AX} = 7,3$ Hz, 1H), 1,98 (dd, J = 14,0, 12,0 Hz, 1H), 1,91 (ddd, J = 14,0, 3,7, 1,2 Hz, 1H), 1,42 (s, 3H) ppm.

Etapa F: Separación de (3S,5R,6R)-3-aliil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metiltetrahidro-2H-piran-2-ona y (3R,5S,6S)-3-aliil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metiltetrahidro-2H-piran-2-ona



(racémica)

Se puede separar una mezcla racémica de (3S,5R,6R)-3-allyl-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metiltetrahidro-2H-piran-2-ona y (3R,5S,6S)-3-allyl-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metiltetrahidro-2H-piran-2-ona usando cromatografía de fluido supercrítico quiral (SFC) como sigue: Usando una columna de 250 x 30 mm Lux2@ (Phenomenex, Torrance, CA 90501, EE. UU.) con 20 g/min de metanol (NH₃ 20 mM) + 60 g/min de CO₂ en una SFC Thar 80. Presión de salida = 100 bar; temp. = 23 °C; longitud de onda = 220 nm. Se usaron inyecciones de 0,3 ml de 5,0 g/ 80 ml (62,5 mg/ml de solución de muestra en metanol/diclorometano (75:5), es decir 18,75 mg/inyección. Tiempo de recorrido = 8 min, tiempo de ciclo = 3 min.

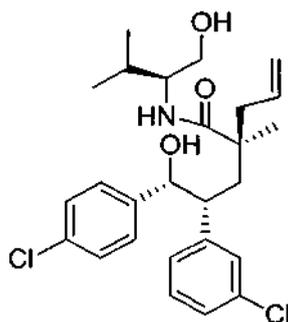
El primer pico recogido se asignó como (3R,5S,6S)-3-allyl-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-tetrahidro-2H-piran-2-ona. Se determinó que el segundo pico recogido era (3S,5R,6R)-3-allyl-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metiltetrahidro-2H-piran-2-ona por derivatización química posterior con (S)-2-amino-1-butanol y conversión al mismo compuesto como se prepara en el ejemplo de referencia 4, etapa B, por los procedimientos descritos por el ejemplo de referencia 15, etapas G y H. La RMN de los enantiómeros separados era consistente con el espectro del racemato descrito anteriormente.

De forma alternativa, se puede preparar (3S,5R,6R)-3-allyl-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metiltetrahidro-2H-piran-2-ona a partir de 4-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-metil-5-oxopentanoato de metilo racémico.

En un matraz de tres bocas, se cargó una solución de 4-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-2-metil-5-oxopentanoato de metilo racémico (500 g, 1,37 mol, 1 eq) en 2-propanol anhidro (2,5 l) con KO^tBu (46,1 g, 0,41 mol, 0,3 eq) y se agitó durante 30 min hasta que se formó una solución de color amarillo claro. A continuación, se trató la solución con una solución de dicloro{(S)-(-)-2,2'-bis[di(3,5-xilil)fosfino]-1,1'-binaftil}[(2S)-(+)-1,1-bis(4-metoxifenil)-3-metil-1,2-butanodiamina]rutenio (II) (5 g, 4,1 mmol, 0,003 eq, Strem Chemicals inc., Newburyport, MA) en tolueno anhidro (250 ml) y se agitó a TA durante 2 horas (Nota: la mayoría del éster metílico se convirtió a isopropilo). Se transfirió la solución a dos agitadores Parr, se sellaron y se purgaron con hidrógeno 3 veces. Se agitó la reacción a TA a una presión de hidrógeno de 414 kilopascales. Después de 18 h, se desactivó la reacción con NH₄Cl sat., se concentró y se extrajo con EtOAc (2 l X 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera y se concentró como un aceite marrón y se usó como tal en la siguiente etapa.

Se disolvió el intermedio en bruto (542 g, 1,37 mol) en THF (3 l) y MeOH (1 l) y se cargó con LiOH 2 M (1 l). Se rotó la solución a TA durante la noche, se concentró para retirar la mayoría del THF y MeOH, y se desactivó con 1 l de HCl 2 M. Después de la separación de fases, se extrajo la capa acuosa con EtOAc (1 l X 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío.

Etapa G: (S)-2-((2R,3R)-2-(3-clorofenil)-3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-N-((S)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-2-metilpent-4-enamida

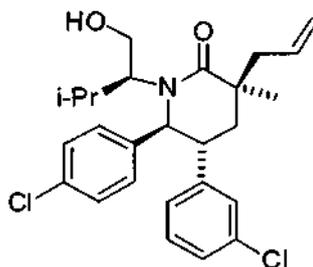


Se calentó una mezcla de (S)-2-amino-3-metilbutan-1-ol (550 mg, 5,33 mmol) y

(3S,5R,6R)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metiltetrahidro-2H-piran-2-ona (ejemplo de referencia 15, etapa H, 2° compuesto, 500 mg, 1,332 mmol) a 100 °C durante 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó 3X con HCl 1N (5 ml) seguido de solución de solución de NaCl ac. sat. (5 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró el filtrado para proporcionar el compuesto del título.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,21 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,06 (s.a., 1H), 6,99 (m, 2H), 6,86 (br d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,84 (br d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,53 (dddd, J = 16,9, 10,3, 8,1, 6,6 Hz, 1H), 5,46 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,90 (m, 2H), 4,78 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 4,56 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 2,87 (dt, J = 7,8, 4,2 Hz, 1H), 2,29 (dd, J = 13,7, 6,4 Hz, 1H), 2,14 (dd, J = 14,4, 7,8 Hz, 1H), 1,97 (dd, J = 14,4, 3,9 Hz, 1H), 1,88 (dd, J = 13,9, 8,1 Hz, 1H), 1,76 (octete, J = 6,4 Hz, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,81 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,75 (d, J = 6,6 Hz, 3H) ppm.

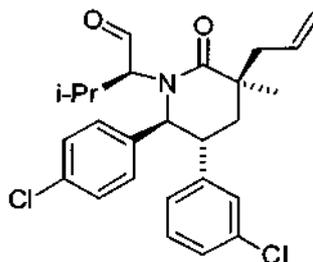
Etapa H. (3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-3-metilpiperidin-2-ona



se pesó previamente, se secó en horno en matraz de fondo redondo de 50 ml y se extrajo hasta sequedad. Se realizó una destilación azeotrópica de benceno/agua dos veces más, y se secó el residuo a alto vacío durante 2 h, después de esto pesaba 550 mg. Se añadió una barra agitadora secada en horno al matraz. Se selló el recipiente y se purgó con nitrógeno y a continuación se añadió diclorometano anhidro (23 ml), seguido de trietilamina (1,3 ml, 9,33 mmol). Se enfrió la solución agitada resultante a 0 °C. se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,270 ml, 3,49 mmol) por microjeringuilla. Después de 1 h, se desactivó la reacción por adición de HCl (1,2 M, 12 ml) y se diluyó en acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con HCl 1,2 M (30 ml), bicarbonato de sodio saturado (2 X 25 ml), y solución de NaCl ac. sat. Después del secado sobre sulfato de magnesio y la concentración a vacío se obtuvo un intermedio como una espuma blanquecina (0,64 g). Se añadieron 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno, 314 mg, 1,465 mmol) y agua (0,104 ml, 5,75 mmol) al intermedio, seguido de dioxano (23 ml). Se calentó la mezcla bajo nitrógeno a 110 °C durante la noche. Después de enfriar, se disolvió la mezcla en acetato de etilo y se lavó con solución de cloruro de amonio saturado. Se volvió a extraer la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución de NaCl ac. sat., se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en sílice, eluyendo con acetato de etilo en hexanos. Se combinaron las fracciones de cromatografía que contenían predominantemente el producto deseado. Se repurificó el producto por cromatografía en una columna de sílice de 40 g, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 50 % en hexanos para dar el compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,73 (d, J = 6,46 Hz, 3 H), 0,83 (d, J = 6,65 Hz, 3 H), 1,28 (s, 3 H), 1,91 - 2,00 (m, 1 H), 2,00 - 2,10 (m, 1 H), 2,26 - 2,45 (m, 1 H), 2,56 - 2,74 (m, 2 H), 3,16 (s.a., 1 H), 3,26 (ddd, J = 13,50, 10,47, 3,42 Hz, 1 H), 3,43 (s.a., 1 H), 3,76 (dd, J = 11,25, 3,42 Hz, 1 H), 4,49 (d, J = 10,56 Hz, 1 H), 5,18 (s, 1 H), 5,21 (d, J = 6,46 Hz, 1 H), 5,87 (ddt, J = 16,95, 9,85, 7,53 Hz, 1 H), 6,72 (aparente d, J = 7,63 Hz, 1 H), 6,95 (t, J = 1,66 Hz, 1 H), 6,97 - 7,17 (m, 4 H), 7,23 (d, J = 8,41 Hz, 2 H). EM (ESI) m/z = 460 [M+H]⁺.

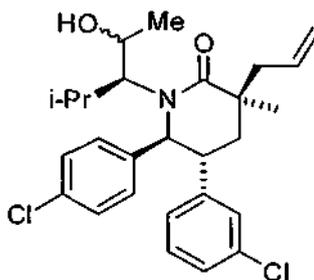
Etapa I. (S)-2-((3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-2-oxopiperidin-1-il)-3-metilbutanal



Se añadió peryodinano de Dess-Martin (938 mg, 2,212 mmol) como un sólido a una solución de (3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-3-metilpiperidin-2-ona (ejemplo de referencia 15, etapa H, 365,4 mg, 0,794 mmol) en diclorometano (8 ml) y agua (0,04 ml, 2,220 mmol). Se agitó

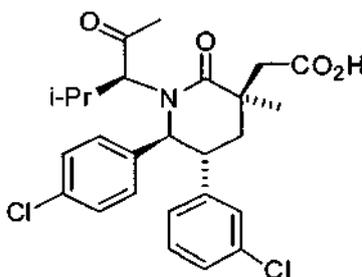
enérgicamente la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se desactivó la reacción con solución de tiosulfato de sodio (1 M aq, 6 ml). Se añadió solución de tiosulfato de sodio adicional (1 M aq, 6 ml) y se agitó hasta que la suspensión terrosa se volvió una mezcla bifásica ligeramente turbia. Se separó la fase acuosa y se volvió a extraer con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con solución de tiosulfato de sodio, bicarbonato de sodio acuoso saturado y solución de NaCl ac. sat. Después del secado sobre sulfato de sodio y la concentración, se purificó el residuo en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 30 % en hexanos. Se agruparon las fracciones que contenían el producto deseado para dar el compuesto del título como una espuma blanca. EM (ESI) $m/z = 458 [M+H]^+$.

10 Etapa J. (3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-2-hidroxi-4-metilpentan-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona.



15 Se añadió bromuro de metilmagnesio (1,4 ml, 1,960 mmol, 1,4 M en 1:3 THF:tolueno) por jeringuilla a una solución bajo nitrógeno de (S)-2-((3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-2-oxopiperidin-1-il)-3-metilbutanal presecado (ejemplo de referencia 15, etapa I, 286 mg, 0,624 mmol) en THF (6,5 ml) a 0 °C. Se retiró el bromuro de hielo. Después de 2 h, se reenfrió la solución a 0 °C y se desactivó por adición cuidadosa de solución de cloruro de amonio saturado. Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica solución de NaCl ac. sat., se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 40 % en hexanos. Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se repurificaron para dar el compuesto del título como una mezcla de alcoholes diastereoméricos) como una espuma blanca. EM (ESI) $m/z = 474 [M+H]^+$.

25 Etapa K. Ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-1-((S)-2-metil-4-oxopentan-3-il)-2-oxopiperidin-3-il)acético.



30 Se convirtió (3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-2-hidroxi-4-metilpentan-3-il)-3-metil-piperidin-2-ona (ejemplo de referencia 15, etapa J, 244 mg, 0,51 mmol) por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo de referencia 13, etapa E, al compuesto del título obtenido después de la cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos como un sólido blanco. EM (ESI) 490 $[M+H]^+$.

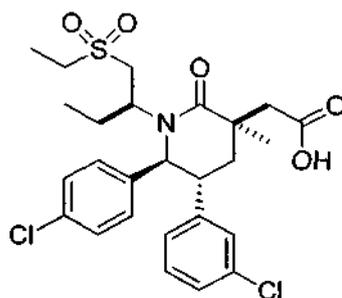
35 Etapa L. Ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((2S,3S)-2-hidroxi-4-metilpentan-3-il)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético

Se obtuvo el compuesto del título a partir de ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-1-((S)-2-metil-4-oxopentan-3-il)-2-oxopiperidin-3-il)acético (ejemplo de referencia 15, etapa K, 79,9 mg, 0,16 mmol) por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo de referencia 13. Después del tratamiento, se purificó el material por cromatografía en una columna de sílice de 24 g, eluyendo con un gradiente de isopropanol del 10 al 20 % en hexanos. Se combinaron las fracciones más puras, se concentró, se redisolvió en 1:1 MeCN / agua, se pasó a través de un microfiltro Pall, se congeló y se liofilizó para dar el compuesto del título como un sólido blanco. La estereoquímica se asignó por analogía al ejemplo de referencia 8.

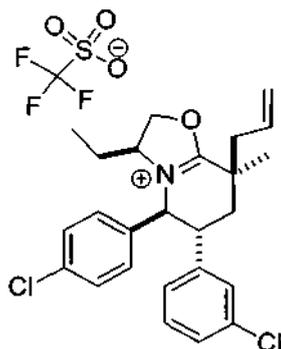
45

RMN de ^1H (400 MHz, *Metanol- d_4*) δ 0,62 (d, $J=7,04$ Hz, 3 H), 0,67 (d, $J=6,65$ Hz, 3 H), 1,26 (d, $J=6,46$ Hz, 3 H), 1,42 (s, 3 H), 2,13 - 2,29 (m, 3 H), 2,49 (t, $J=7,14$ Hz, 1 H), 2,62 (d, $J=13,69$ Hz, 1 H), 3,01 (d, $J=13,69$ Hz, 1 H), 3,57 (td, $J=10,81, 6,16$ Hz, 1 H), 4,23 (t, $J=6,65$ Hz, 1 H), 4,70 (d, $J=10,95$ Hz, 1 H), 6,65 - 7,51 (m, 8 H). EM (ESI) $m/z = 492$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Ejemplo de referencia 16
 Ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-(etilsulfonyl)butan-2-il)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético



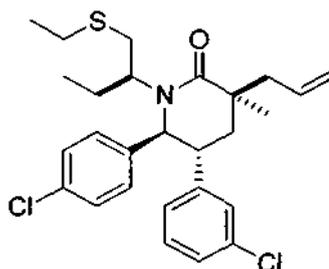
10 Etapa A. Trifluorometanosulfonato de (3S,5S,6R,8S)-8-alil-6-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-etil-8-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidroxazolo[3,2-a]piridin-4-io



15 Por el procedimiento del ejemplo de referencia 17, etapa A, usando (S)-2-aminobutanol en lugar de L-valinol, se obtuvo el compuesto del título como el primer diastereómero en elución.

20 RMN de ^1H (500 MHz, *DMSO- d_6*) δ ppm 7,95 (1 H, s.a.), 7,34 - 7,60 (2 H, m), 7,18 - 7,34 (4 H, m), 7,13 (1 H, dt, $J=7,5, 1,3$ Hz), 5,88 (1 H, m), 5,37 (1 H, dd, $J=16,8, 1,6$ Hz), 5,28 (1 H, dd, $J=10,0, 2,0$ Hz), 5,16 (1 H, d, $J=10,8$ Hz), 5,06 (1 H, t, $J=9,8$ Hz), 4,78 (1 H, dd, $J=9,5, 7,1$ Hz), 4,45 (1 H, m, $J=2,7$ Hz), 3,88 - 3,98 (1 H, m), 2,66 - 2,85 (2 H, m), 2,33 (1 H, t, $J=13,4$ Hz), 1,99 (1 H, dd, $J=13,7, 3,4$ Hz), 1,32 (3 H, s), 0,94 (1 H, m), 0,59 (3 H, t, $J=7,2$ Hz), 0,41 - 0,53 (1 H, m); espectro de masas (ESI) $m/z = 428,2$ (M^+).

25 Etapa B. (3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-(etiltio)butan-2-il)-3-metilpiperidin-2-ona



30 A una solución de trifluorometanosulfonato de (3S,5S,6R,8S)-8-alil-6-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-etil-8-metil

5 -2,3,5,6,7,8-hexahidroxazolo[3,2-a]piridin-4-ilo (86 mg, 0,15 mmol; ejemplo de referencia 16, etapa A) en DMF (0,74 ml) se le añadió etanotiolato de sodio (38 mg, 0,45 mmol). Después de agitarse a 25 °C durante 1,5 h, se desactivó la reacción (NH₄Cl ac. sat.), se extrajo (2 x EtOAc) y se lavó (2 x salmuera). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró el filtrado a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice (12 g SiO₂, EtOAc al 10 % y 20 %/hex) proporcionó el compuesto del título como un líquido incoloro.

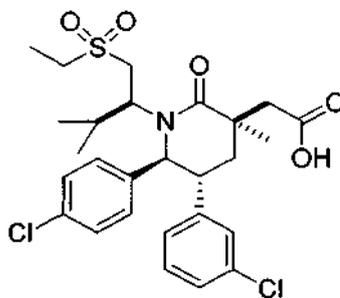
Etapa C. Ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-(etilsulfonil)butan-2-il)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético

10 A una solución en una agitación rápida de (3S,5R,6S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-(etiltio)butan-2-il)-3-metilpiperidin-2-ona (60 mg, 0,12 mmol; ejemplo de referencia 16, etapa B) en una mezcla de agua (0,66 ml), acetonitrilo (0,44 ml) y CCl₄ (0,44 ml), se le añadió peryodato de sodio (157 mg, 0,734 mmol), seguido de cloruro de rutenio(III) hidratado (2,8 mg, 0,012 mmol). Después
15 de agitarse enérgicamente durante 5 h, se acidificó la reacción (ácido cítrico al 10 %) y se diluyó (EtOAc). Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite® (J.T. Baker, Phillipsberg, NJ, tierra de diatomeas) y se extrajo el filtrado (2 X EtOAc). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ se filtró y se concentró el filtrado a presión reducida. La purificación del residuo por HPLC preparativa de fase inversa (columna Gemini™ Prep C₁₈ de 5 mm, Phenomenex, Torrance, CA; elución de gradiente de MeCN del 40 % al 60 % en agua, donde ambos disolventes contenían TFA al 0,1 %) proporcionó el compuesto del título como una espuma
20 blanca.

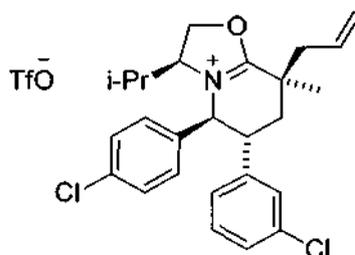
RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,24 - 7,26 (2 H, m), 7,01 - 7,20 (4 H, m), 6,93 - 6,98 (1 H, m), 6,85 (1 H, d, *J*=7,0 Hz), 4,94 (1 H, d, *J*=10,6 Hz), 4,15 (1 H, t, *J*=12,1 Hz), 3,24 - 3,37 (1 H, m), 2,92 - 3,18 (4 H, m), 2,71 - 2,82 (2 H, m), 2,38 (1 H, t, *J*=13,8 Hz), 2,06 - 2,21 (1 H, m), 1,92 (1 H, dd, *J*=13,7, 2,7 Hz), 1,48 (3 H, s), 1,42 - 1,46 (1 H, m)
25 1,44 (3 H, t, *J*=7,5 Hz), 0,41 (3 H, t, *J*=7,5 Hz); Espectro de masas (ESI) *m/z* = 540,1 [M+H].

Ejemplo de referencia 17

30 Ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-(etilsulfonil)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético



35 Etapa A. Trifluorometanosulfonato de (3S,5S,6R,8S)-8-alil-6-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-isopropil-8-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidroxazolo[3,2-a]piridin-4-ilo



40 Se calentaron L-valinol (Sigma Aldrich, St. Louis, MO) (3,64 g), (3S/R,5R/S,6R/S)-3-alil-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-3-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidroxazolo[3,2-a]piridin-4-ilo racémica (3,17 g; ejemplo de referencia 15, etapa E) y t-butoxido de litio (0,025 g) como una masa fundida durante 17 h usando un baño de aceite a 135 °C. Después de enfriar, se disolvió el sólido vítreo en diclorometano. Se lavó la capa orgánica con solución de cloruro de amonio seguido de solución de hidróxido de sodio 1 N y a continuación salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar 3,88 g de una mezcla de diastereómeros. Se disolvió una porción

de 2,61 g (67 % del total) de la mezcla ca. 1:1 obtenida anteriormente en tolueno y se evaporó hasta sequedad tres veces para retirar la humedad residual. Se añadieron diclorometano (55ml) y 2,6-dimetilpiridina (3,3 ml, 28,5 mmol) y se enfrió la solución agitada resultante a - 50 °C en un baño de hielo seco/acetronitrilo. Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (2,4 ml, 14,27 mmol) durante el transcurso de 10 minutos de modo que la temperatura interna nunca excediera de - 45 °C. Después de 40 min, se desactivó la reacción por la adición de HCl 2 M. Se calentó la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó en diclorometano, se lavó con HCl 2 N, agua y finalmente salmuera. Se secaron las capas orgánicas sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a una espuma amarilla que pesaba ca. 2,6 g. Se purificó una porción de este material (1,92 g, 74 %) por cromatografía líquida a presión media usando una columna de 120 g, eluyendo con un gradiente de acetona del 20 al 100 % en hexanos. Se concentraron las fracciones que contenían el diastereómero de elución más rápida (menos polar) para dar el compuesto del título como una espuma blanca.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,62 (d, $J = 2,4$ Hz, 3 H), 0,64 - 0,74 (m, 4 H), 1,51 (s, 3 H), 2,04 (dd, $J = 14,1, 3,5$ Hz, 1 H), 2,54 - 2,79 (m, 3 H), 3,58 (ddd, $J = 13,7, 10,8, 3,5$ Hz, 1 H), 4,59 (dd, $J = 10,2, 4,7$ Hz, 1 H), 4,67 (dd, $J = 9,2, 4,9$ Hz, 1 H), 5,23 - 5,45 (m, 3 H), 5,71 (d, $J = 11$ Hz, 1 H), 5,83 (ddt, $J = 17, 9,9, 7,4$ Hz, 1 H), 7,06 (t, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 7,11 - 7,16 (m, 1 H), 7,19 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,23 - 7,32 (m, 3 H), 7,39 (s.a., 2 H); Espectro de masas (ESI) $m/z = 442,2$ (M^+).

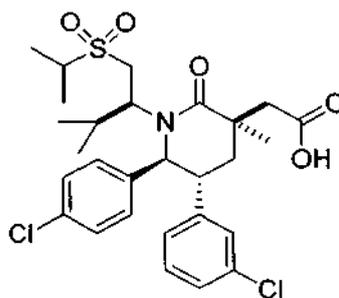
Etapa B. Ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-(etilsulfonyl)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético

Se preparó el compuesto del título a partir de trifluorometanosulfonato de (3S,5S,6R,8S)-8-alil-6-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-isopro-pil-8-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidrooxazolo[3,2-a]piridin-4-io (ejemplo de referencia 17, etapa A) por procedimientos similares a los descritos en el ejemplo de referencia 16, usando una cantidad equivalente de etanotiol en la etapa B.

RMN de ^1H (500 MHz, *metanol- d_4*) δ ppm 0,51 (d, $J = 7,1$ Hz, 3 H), 0,66 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H), 1,37 (s, 3 H), 1,41 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 2,05 (dd, $J = 13,7, 2,9$ Hz, 1 H), 2,18 (dq, $J = 14,2, 6,9$ Hz, 1 H), 2,31 (t, $J = 13,7$ Hz, 1 H), 2,62 (d, $J = 13,7$ Hz, 1 H), 3,00 (d, $J = 13,7$ Hz, 1 H), 3,14 - 3,24 (m, 3 H), 3,25 - 3,30 (m, 1 H), 3,57 (ddd, $J = 13,8, 10,9, 2,9$ Hz, 1 H), 4,02 (dd, $J = 13,9, 10,5$ Hz, 1 H), 5,12 (d, $J = 11$ Hz, 1 H), 7,00 (dt, $J = 7,3, 1,5$ Hz, 1 H), 7,04 - 8,17 (m, 7 H); espectro de masas (ESI) $m/z = 554,2$ ($\text{M}+1$).

Ejemplo 1

Ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-(isopropilsulfonyl)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético



Se preparó el compuesto del título a partir de trifluorometanosulfonato de (3S,5S,6R,8S)-8-alil-6-(3-clorofenil)-5-(4-clorofenil)-3-isopro-pil-8-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidrooxazolo[3,2-a]piridin-4-io (ejemplo de referencia 17, etapa A) por procedimientos similares a los descritos en el ejemplo de referencia 16, usando una cantidad equivalente de propano-2-tiol en la etapa B.

RMN de ^1H (500 MHz, *metanol- d_4*) δ ppm 0,50 (d, $J = 6,9$ Hz, 3 H), 0,65 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H), 1,37 (s, 3 H), 1,41 (d, $J = 6,9$ Hz, 6 H), 2,05 (dd, $J = 13,6, 2,8$ Hz, 1 H), 2,18 (dq, $J = 14, 6,9$ Hz, 1 H), 2,31 (t, $J = 13,7$ Hz, 1 H), 2,61 (d, $J = 13,5$ Hz, 1 H), 2,99 (d, $J = 13,7$ Hz, 1 H), 3,11 (d, $J = 13,7$ Hz, 1 H), 3,25 - 3,29 (m, 1 H), 3,32 - 3,37 (m, 1 H), 3,49 - 3,65 (m, 1 H), 4,01 (dd, $J = 13,7, 10,5$ Hz, 1 H), 5,13 (d, $J = 11$ Hz, 1 H), 6,93 - 7,03 (m, 1 H), 7,03 - 8,23 (m, 7 H); Espectro de masas (ESI) $m/z = 568,0$ ($\text{M}+1$).

Los compuestos de la presente invención presentan inhibición de la interacción entre HDM2 y p53 en los siguientes ensayos.

Ensayo de fluorescencia de resolución temporal homogénea (ensayo HTRF1)

Las condiciones de ensayo estándar para el ensayo HTRF *in vitro* consistieron en un volumen de reacción total de 50 ul en placas de polipropileno Costar negras de 384 pocillos en 1X tampón PBS pH 7,4, DTT 1 mM, BSA al 0,1 %, GST-hMDM2 2,5 nM (aa 1-188), p53 biotinilado 5 nM (aa 1-83), SA-XLent 1,8 nM (Cisbio; Bedford, MA), anticuerpo monoclonal anti-GST con criptato 0,6 nM (Cisbio; Bedford, MA) y KF 200 mM. Se expresaron los residuos aminoacídicos 1-188 de MDM2 humana como una proteína de fusión glutatión-S-transferasa (GST) amino-terminal (GST-hMDM2) en *Escherichia coli*. Se expresaron los residuos 1-83 de p53 humano como una proteína de fusión AviTag™-TrxA-6xHis amino-terminal (p53 biotinilada) en *E. coli*. Se purificó cada proteína a partir de pasta celular por cromatografía de afinidad.

Específicamente, se incubaron 10 ul de GST-hMDM2 con 10 ul de compuesto diluido (varias concentraciones, diluido en serie) en DMSO al 10 % durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron 20 ul de p53 biotinilado a la mezcla GST-hMDM2 + compuesto, y a continuación se incubó a temperatura ambiente durante 60 min. Se añadieron 10 ul de tampón de detección que consistía en SA-XLent, anticuerpo anti-GST con criptato y KF a la reacción de GST-hMDM2, p53 biotinilado y compuesto y se dejó a temperatura ambiente para que alcanzara el equilibrio durante >4 h. La concentración final de DMSO en la reacción era de un 2 %. Se midieron las lecturas de fluorescencia de resolución temporal en un lector de microplacas Multilabel. Se calculó el porcentaje de inhibición con relación a nutlina-3.

Como se incrementaron las potencias de los inhibidores de HDM2, se desarrolló un ensayo HTRF mejorado (ensayo HTRF2). Todas las condiciones del ensayo permanecieron iguales a como se describe anteriormente, con la excepción de los siguientes cambios en las concentraciones de reactivos: GST-hMDM2 0,2 nM (1-188), p53 biotinilado 0,5 nM (1-83), SA-XLent 0,18 nM y KF 100 mM.

Los resultados se proporcionan en la tabla a continuación.

Tabla 1

Ejemplo	CI ₅₀ HTRF1 (mM)	CI ₅₀ HTRF2 (mM)
Ejemplo de referencia 1	0,04	0,004
Ejemplo de referencia 2	0,06	0,01
Ejemplo de referencia 3	0,02	0,003
Ejemplo de referencia 4	0,01	0,004
Ejemplo de referencia 5	0,01	0,001
Ejemplo de referencia 6	0,04	0,006
Ejemplo de referencia 7	0,02	0,006
Ejemplo de referencia 8	0,01	0,001
Ejemplo de referencia 9	0,02	0,002
Ejemplo de referencia 10	0,03	0,006
Ejemplo de referencia 11	0,01	0,001
Ejemplo de referencia 12	0,06	
Ejemplo de referencia 13		0,001
Ejemplo de referencia 14	0,08	0,002
Ejemplo de referencia 15		0,001
Ejemplo de referencia 16		0,0003
Ejemplo de referencia 17		0,0005
Ejemplo 1		0,0010

Los compuestos en la presente invención presentan activación del inhibidor de cinasa dependiente de ciclina p21^{WAF1/CIP1}.

Ensayo TaqMan® de p21

La inhibición de la interacción entre hMDM2 y p53 da como resultado la activación de la ruta de p53 por medio de la estabilización y acumulación de p53. p53 activa la transcripción de muchos genes, de los que uno es p21^{WAF1/CIP1}. Con

el fin de evaluar la potencia de los inhibidores de hMDM2, se usó una reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa cuantitativa (qRT-PCR o TaqMan[®]) para medir los niveles de transcrito p21 células tratadas con compuesto con relación a células de control tratadas con dimetilsulfóxido (DMSO).

- 5 El día 1, se plaquearon células SJS-1 a una densidad de 3×10^4 células/pocillo en placas de cultivo celular de 96 pocillos en 100 ul de medio de crecimiento (RPMI 1640; HEPES 10 mM; piruvato de sodio 1 mM; 1X penicilina-estreptomicina-glutamina (PSQ); y suero fetal bovino al 10 % (todos los reactivos de Invitrogen; Carlsbad, CA)). Se cultivaron las células durante la noche a 37 °C y CO₂ al 5 %.
- 10 El día 2, se diluyeron en serie los inhibidores de hMDM2 en DMSO (Sigma-Aldrich; St. Louis, MO). Se añadieron 5 ul de cada dilución de compuesto a 245 ul de medio de ensayo filtrado (RPMI 1640, HEPES 10 mM, piruvato de sodio 1 mM, y 1X PSQ), que contenía FBS al 10 %. De forma alternativa, también se realizó el ensayo en presencia de suero humano al 10 % o suero de ratón al 10 %, o en ausencia de suero alguno. Se retiró el medio de crecimiento de las células SJS-1 plaqueadas y se reemplazó con 100 ul/pocillo de medio de ensayo. A continuación, se añadieron 100
- 15 ul de medio que contenía inhibidor diluido a cada pocillo, hasta un volumen final de 200 ul. La valoración de la dosis de compuesto proporcionó concentraciones finales que variaban de 0,049 uM - 50 uM, más un control de DMSO. Se incubaron las células en presencia de inhibidor a 37 °C y CO₂ al 5 % durante 7 horas. Al final del periodo de incubación, se retiró el medio de las células y se almacenaron las placas a -80 °C.
- 20 El día 3, se purificó el ARN total de las células SJS-1 tratadas con DMSO e inhibidor usando la estación de trabajo BioRobot Universal de Qiagen siguiendo el protocolo del kit RNeasy 96 BioRobot 8000 del fabricante (Qiagen; Valencia, CA), con las siguientes excepciones: el protocolo comenzó con la adición de tampón de lisis RLT, se omitió el tratamiento de DNasa, se omitió la adición de fluido Top Elute y se cambió el volumen de elución final a 120 ul. Después de que la BioRobot Universal finalizase el procedimiento de extracción de ARN, se centrifugó brevemente la
- 25 placa de recogida que contenía el ARN total de cada pocillo para recoger el eluato en el fondo de los tubos.

Para medir los niveles de transcrito p21 presente, se usó qRT-PCR. Se sometieron a ensayo los niveles de tanto de p21 como del gen constitutivo, gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH) para determinar el ARN total de cada pocillo tratado con DMSO o inhibidor en duplicados técnicos. Cada pocillo del ensayo qRT-PCR contenía los

30 siguientes componentes del kit One-Step RT-PCR Master Mix Reagents Kit TaqMan[®] (Invitrogen): 10 ul de 2X Universal PCR Master Mix TaqMan[®], 0,5 ul de 40X mezcla de inhibidor de transcriptasa inversa/RNasa Multiscribe[™], 1 ul de p21 20X ensayo de expresión génica TaqMan[®] (Invitrogen) o bien 1 ul de GAPDH 20X ensayo de expresión génica TaqMan[®] (Invitrogen), más 5 ul de ARN total y 3,5 ul de DEPC-H₂O (EMD Chemicals; Gibbstown, NJ). Se sometieron a ensayo reacciones qRT-PCR en el instrumento Prism 7900HT de Applied Biosystems, usando el

35 procedimiento de cuantificación relativa (delta delta Ct) con las siguientes condiciones de ciclo: 30 minutos a 48 °C, seguido de 10 minutos a 95 °C, a continuación 40 ciclos de 15 segundos a 95 °C y 1 minuto a 60 °C. Se analizaron los datos con el programa informático SDS2.2 de Applied Biosystems, usando GAPDH como control endógeno y muestras tratadas con DMSO como calibrador. El programa informático SDS2.2 calculó la cuantificación relativa (RQ) o el

40 incremento en veces de los niveles de p21 con relación al control de DMSO para cada muestra tratada. Se definió el máximo (100 %) en la inducción en veces de p21 por el máximo de una curva ajustada de un compuesto de referencia. La inducción en veces de p21 en cada dosis de inhibidor sometida a prueba se convirtió a un valor que representaba el porcentaje de máximo. Se generaron curvas de dosis-respuesta usando el programa informático XLFit (ID Business Solutions, Alameda, CA) para calcular los valores de tránsito CI₅₀ para cada inhibidor sometido a prueba.

45

REIVINDICACIONES

1. El compuesto ácido 2-((3R,5R,6S)-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((S)-1-(isopropilsulfonyl)-3-metilbutan-2-il)-3-metil-2-oxopiperidin-3-il)acético, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el procedimiento administrar al sujeto una cantidad de dosificación eficaz del mismo.