



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 606**

51 Int. Cl.:

C07K 14/60 (2006.01)

C07K 5/02 (2006.01)

C07K 5/06 (2006.01)

A61K 38/05 (2006.01)

A61K 38/25 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **99929114 .9**

96 Fecha de presentación : **29.06.1999**

97 Número de publicación de la solicitud: **1100824**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.05.2001**

54

Título: **Composiciones con propiedades de liberación de hormonas del crecimiento.**

30

Prioridad: **30.06.1998 DK 1998 00857**
09.11.1998 DK 1998 01440

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.06.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.06.2011

73

Titular/es: **Novo Nordisk A/S**
Novo Allé
2880 Bagsvaerd, DK

72

Inventor/es: **Peschke, Bernd;**
Richter, Stefan, Lutz;
Hansen, Thomas, Kruse y
Ankersen, Michael

74

Agente: **Tomás Gil, Tesifonte Enrique**

ES 2 361 606 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

Composiciones con propiedades de liberación de hormonas del crecimiento

CAMPO DE LA INVENCION

5 [0001] La presente invención se refiere a compuestos nuevos, composiciones que los contienen, y su uso para tratar trastornos médicos que resultan de una deficiencia de la hormona del crecimiento.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 [0002] La hormona del crecimiento es una hormona que estimula el crecimiento de todos los tejidos capaces de crecer. Además, se sabe que la hormona del crecimiento tiene varios efectos en procesos metabólicos, por ejemplo, estimula la síntesis de proteínas y movilización de ácidos grasos libres y que provoca un cambio en el metabolismo energético del metabolismo de carbohidratos a ácidos grasos. La deficiencia de hormona del crecimiento puede resultar en un número de trastornos severos médicos, por ejemplo, enanismo.

15 [0003] La glándula pituitaria libera la hormona del crecimiento. La liberación está sometida a un estricto control de varias hormonas y neurotransmisores bien directa o indirectamente. La liberación de la hormona del crecimiento se puede estimular con la hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH) e inhibirse por la somatostatina. En ambos casos las hormonas son liberadas por el hipotálamo pero su acción se media principalmente mediante receptores específicos localizados en la glándula pituitaria. Otros compuestos que estimulan la liberación de la hormona del crecimiento de la glándula pituitaria también han sido descritos. Por ejemplo la arginina, L-3,4-dihidroxifenilalanina (L-Dopa), glucagón, vasopresina, PACAP (péptido activador de adenilato ciclasa de pituitaria), agonistas del receptor muscarínico y un hexapéptido sintético, GHRP (péptido liberador de la hormona del crecimiento) libera hormona del crecimiento endógena ya sea por efecto directo en la glándula pituitaria o afectando la liberación de GHRH y/o somatostatina del hipotálamo.

20 [0004] En trastornos o condiciones donde se requieren niveles aumentados de hormona del crecimiento, la naturaleza de la proteína de la hormona del crecimiento hace cualquier cosa excepto una administración parenteral no viable. Además, otros secretagogos naturales que actúan directamente, por ejemplo, GHRH y PACAP, son polipéptidos más largos, razón por la cuál se prefiere una administración parenteral.

25 [0005] El uso de compuestos determinados para aumentar los niveles de hormona del crecimiento en mamíferos ha sido propuesto previamente, por ejemplo en EP 18 072, EP 83 864, WO 8302272, WO 8907110, WO 8907111, WO 8910933, WO 8809780, WO 9118016, WO 9201711, WO 9304081, WO 9413696, WO 9517423, WO 9514666, WO 9615148, WO 9622997, WO 9635713, WO 9700894, WO 9722620, WO 9723508, WO 9740023, y WO 9810653.

30 [0006] WO 98/58950 se refiere a compuestos de liberación de hormona del crecimiento. Los compuestos se utilizan para regular y/o liberar la hormona del crecimiento.

[0007] WO 97/23508 se refiere a compuestos de hormona del crecimiento con biodisponibilidad mejorada. La invención específicamente se refiere a compuestos que actúan en células pituitarias para liberar la hormona del crecimiento.

35 [0008] WO98/03473 se refiere a compuestos, sus composiciones farmacéuticas para aumentar el índice y extensión de crecimiento de animales para aumentar su producción de leche y lana, o para el tratamiento de dolencias y para usar los compuestos para la preparación de medicamentos.

40 [0009] La composición de compuestos de liberación de la hormona del crecimiento es importante para su potencia de liberación de la hormona del crecimiento al igual que su biodisponibilidad. Es por lo tanto un objeto de la presente invención proporcionar compuestos nuevos con propiedades de liberación de la hormona del crecimiento. Por otra parte, es un objeto proporcionar compuestos de liberación de hormonas de crecimiento nuevas (secretagogos de la hormona del crecimiento) que son específicos y/o selectivos y no tienen sustancialmente efectos secundarios, tales como por ejemplo liberación de LH, FSH, TSH, ACTH, vasopresina, oxitocina, cortisol y/o prolactina. Es también un objeto proporcionar compuestos que tengan buena biodisponibilidad oral.

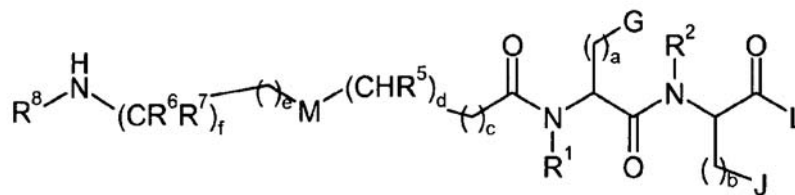
Resumen de la invención

45 [0010] Conforme a la presente invención se proporcionan compuestos nuevos que actúan directamente en las células pituitarias bajo condiciones normales experimentales in vitro para liberar hormona del crecimiento de las mismas.

[0011] Estos compuestos de liberación de hormona del crecimiento pueden ser utilizados in vitro como herramientas de investigación únicas para comprender, entre otras cosas, cómo se regula la segregación de la hormona del crecimiento al nivel de la glándula pituitaria.

50 [0012] Por otra parte, los compuestos de liberación de la hormona del crecimiento de la presente invención puede también ser administrados in vivo para aumentar la liberación de la hormona del crecimiento endógena.

[0013] Una forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula general I



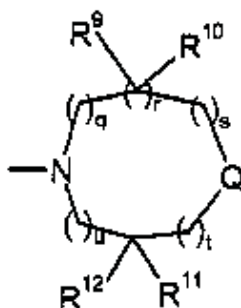
fórmula I

donde

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R² es alquilo C₁₋₆;

5 L es



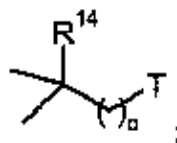
donde q, s, t y u son independientemente entre sí 0 o 1;

R es 0 o 1

10 la suma q + r + s + t + u es 2 o 3;

R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

Q es >N-R¹³ o

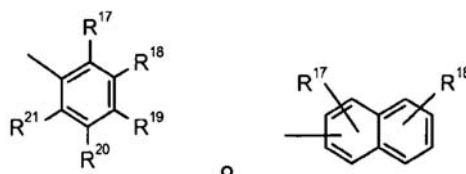


15 donde o es 0 o 1;

T es -N(R¹⁵)(R¹⁶) o hidroxilo;

R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C₁₋₆; R¹⁴ es hidrógeno;

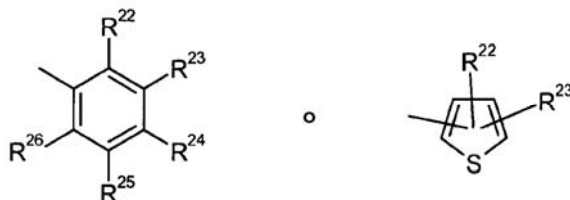
G es



20

donde R¹⁷, R¹⁸, R²⁰ y R²¹ independientemente entre sí son hidrógeno donde R¹⁹ es independientemente hidrógeno o arilo;

J es



5

donde R²², R²³, R²⁵ y R²⁶ son independientemente entre sí hidrógeno;

donde R²⁴ es hidrógeno o halógeno;

a es 1;

b es 1;

10 c es 0;

d es 0;

e es 0 o 1;

f es 1;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, arilo o hetarilo;

15 R⁶ y R⁷ son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C₁₋₆; o R⁶ y R⁷ forman -(CH₂)_i-U-(CH₂)_j-, donde i y j independientemente entre sí son 1 o 2, y U es un enlace de valencia;

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

M es arileno o -CR²⁷=CR²⁸-;

donde R²⁷ y R²⁸ son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C₁₋₆

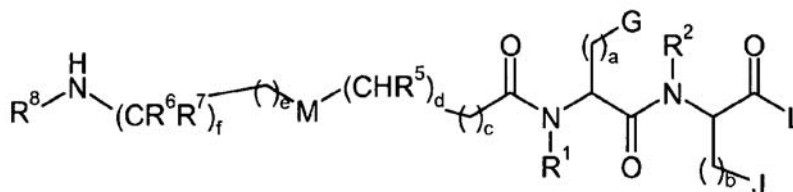
20 o una sal derivada farmacéuticamente aceptable.

[0014] En una forma de realización la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende, como sustancia activa, una sal de compuesto o farmacéuticamente aceptable de la misma junto con un portador farmacéuticamente aceptable o un diluyente.

25 [0015] En una forma de realización de la invención se refiere a un uso de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para la estimulación de la liberación de hormona del crecimiento de la glándula pituitaria de un mamífero.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

[0016] Por consiguiente, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula general I

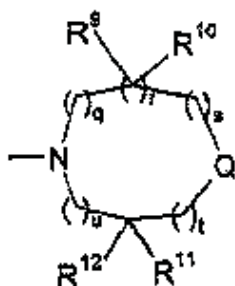


fórmula I

30 donde

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₈;

R² es alquilo C₁₋₆;



L está

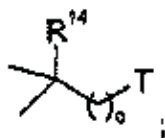
donde en

q, s, t, u son independientemente entre sí 0 o 1

5 r es 0 o 1;

la suma $q + r + s + t + u$ es 2 o 3

R^9, R^{10}, R^{11} , y R^{12} son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;



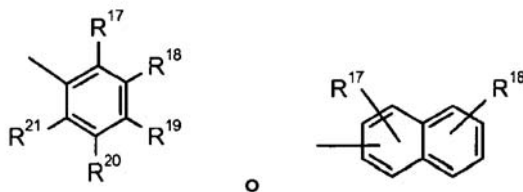
Q es $>N-R^{13}$ o

10 donde o es 0 o 1,

T es $-N(R^{15})(R^{16})$ o hidróxilo;

R^{13}, R^{15} , y R^{16} son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

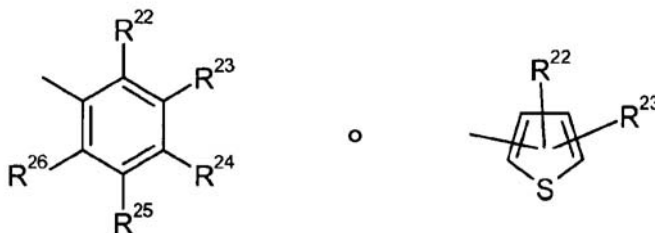
R^{14} es hidrógeno



15 G está

donde R^{17}, R^{18}, R^{20} y R^{21} independientemente entre sí son hidrógeno

donde R^{19} es hidrógeno o arilo;



J está

donde R^{22} , R^{23} , R^{25} y R^{28} independientemente entre sí son hidrógeno, donde R^{24} es hidrógeno o halógeno

a es 1

b es 1

5 c es 0

d es 0

e es 0 o 1

f es 1;

R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más hidróxilo, arilo o hetarilo;

10 R^6 y R^7 son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C_{1-6} ,

R^8 es hidrógeno o alquilo C_{1-6}

R^6 y R^7 puede opcionalmente formar $-(CH_2)_i-U-(CH_2)_j-$, donde i y j independientemente entre sí son 1 o 2 y U es un enlace químico;

M es arileno o $-CR^{27}=CR^{28}-$;

15 R^{27} y R^{28} son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C_{1-6} ,

o una sal derivada farmacéuticamente aceptable.

[0017] Por otra parte, los compuestos de la fórmula I pueden comprender cualquier isómero óptico de los mismos, en forma de isómeros ópticos separados, puros o isómeros ópticos parcialmente purificados o mezclas derivadas racémicas. Siempre que uno o más átomos de carbono quirales están presentes tal centro o centros quiral(es) puede(n) estar en la configuración R y/o S, o una mezcla de R y S.

20

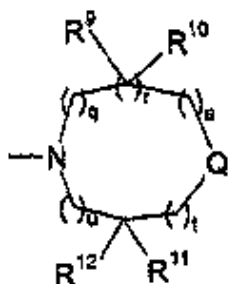
[0018] Además, los compuestos de la fórmula I pueden tener uno o más enlaces dobles carbono-carbono con la posibilidad de isómeros geométricos, y se pretende que los posibles estereoisómeros (isómeros E o Z) se incluyan en el ámbito de la invención, a menos que se especifique un isómero geométrico especial.

[0019] En una forma de realización del compuesto de la fórmula I R^1 es alquilo C_{1-6} , tal como alquilo C_{1-4} , en particular metilo. En una segunda forma de realización R^1 es hidrógeno.

25

[0020] En otra forma de realización del compuesto de fórmula la I R^2 es alquilo C_{1-6} , tal como alquilo C_{1-4} , en particular metilo.

[0021] En otra forma de realización del compuesto de fórmula I L es



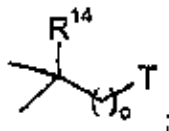
30 donde q, s, t, u independientemente entre sí son 0 o 1;

R es 0 o 1;

La suma $q + r + s + t + u$ es 2 o 3

R^9 , R^{10} , R^{11} , y R^{12} son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

Q es $>N-R^{13}$ o



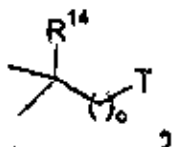
35

donde o es 0 o 1,

T es $-N(R^{15})(R^{16})$ o hidróxilo;

$R^{13}R^{15}$, y R^{16} son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

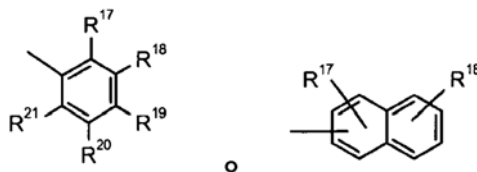
R^{14} es hidrógeno en una forma de realización q es 0. En una segunda forma de realización q es 1. En una tercera forma de realización s es 0. En otra forma de realización s es 1. En otra forma de realización t es 0. En otra forma de realización t es 1. En otra forma de realización más u es 0. En otra forma de realización u es 1. En otra forma más de realización r es 0. En otra forma de realización r es 1. En otra forma más de realización R^9 es hidrógeno. En otra forma más de realización R^9 es alquilo C_{1-6} , tal como alquilo C_{1-4} , en particular metilo. En otra forma de realización R^{10} es hidrógeno. En otra forma más de realización R^{10} es alquilo C_{1-6} , tal como alquilo C_{1-4} , en particular metilo. En otra forma de realización R^{11} es hidrógeno. En otra forma más de realización R^{11} es alquilo C_{1-6} , tal como alquilo C_{1-4} , en particular metilo. En otra forma de realización R^{12} es hidrógeno. En otra forma más de realización R^{12} es alquilo C_{1-6} , tal como alquilo C_{1-4} , en particular metilo. En otra forma de realización Q es $>N-R^{13}$. En otra forma de realización más R^{13} es hidrógeno. En otra forma más de realización R^{13} es alquilo C_{1-6} , tal como alquilo C_{1-4} , en particular metilo. En otra forma de realización Q es



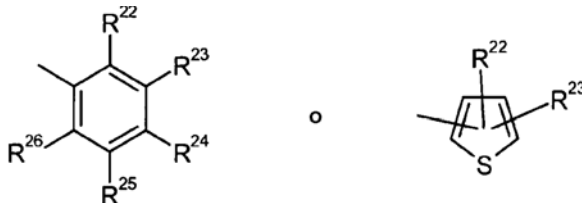
donde R^4 es hidrógeno. En otra forma más de realización o es 0. En otra forma de realización o es 1. En otra forma más de realización T es hidróxilo. En otra forma de realización T es $-N(R^{15})(R^{16})$. En otra forma más de realización R^{15} es alquilo C_{1-6} , tal como alquilo C_{1-4} , en particular metilo. En otra forma de realización R^{15} es alquilo C_{1-6} , tal como alquilo C_{1-4} , en particular metilo.

[0022] En el compuesto de la fórmula I anterior L es preferiblemente 4-hidroxi-4-(2-tienil)piperidino, (3-hidroxiciclohexilo)amino, 4-(N,N-dimetilamino)piperidino, N-metilo-N-(1-metilpiperidino-4-yl)amino), 4-((N,N-dimetilamino)metil)piperidino, 4-metilpiperazino, (2,2,6,6-tetrametilpiperidino-4-yl)amino, 4-hidroxipiperidino, (3S)-3-((N,N-dimetilamino)metil)-piperidino, (2S)-2-((N,N-dimetilamino)metil)pirrolidino,

[0023] En otra forma más de realización del compuesto de fórmula I G es



donde R^{17} , R^{16} , R^{20} y R^{21} independientemente entre sí son hidrógeno y donde R^{19} es hidrógeno o arilo. En una forma de realización R^{17} es hidrógeno. En una segunda forma de realización R^{18} es hidrógeno. En una tercera forma de realización R^{19} es hidrógeno. En otra forma de realización R^{19} es arilo, en particular fenilo. En otra forma más de realización R^{20} es hidrógeno. En otra forma de realización R^{21} es hidrógeno. En el compuesto de la fórmula I anterior G es preferiblemente 2-naftilo o bifenil-4-ilo. En otra forma de realización del compuesto de fórmula I J es



donde R^{22} , R^{23} , R^{25} y R^{26} independientemente entre sí son hidrógeno y donde R^{24} es hidrógeno o halógeno. En una forma de realización R^{22} es hidrógeno. En una segunda forma de realización R^{23} es hidrógeno. En una tercera forma de realización R^{24} es hidrógeno. En otra forma de realización R^{24} es halógeno, en particular flúor. En otra forma más de realización R^{25} es hidrógeno. En otra forma de realización R^{26} es hidrógeno. En el compuesto de la fórmula I anterior, J es preferiblemente fenilo, 4-fluorofenilo o 2-tienilo.

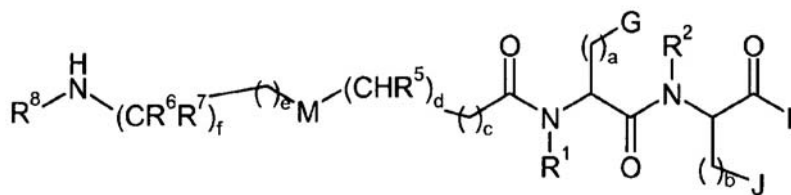
[0024] En otra forma más de realización del compuesto de la fórmula I a es 1.

[0025] En otra forma de realización del compuesto de la fórmula I b es 1.

[0026] En otra forma más de realización del compuesto de la fórmula I c es 0.

[0027] En otra forma de realización del compuesto de la fórmula I d es 0.

- [0028] En otra forma más de realización del compuesto de la fórmula I M es arileno o $-CR^{27}=CR^{28}-$, donde R^{27} y R^{28} independientemente entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-8} , opcionalmente sustituido con arilo o hetarilo. En una forma de realización M es arileno, en particular fenileno. En otra forma de realización M es $-CR^{27}=CR^{28}-$, donde R^{27} y R^{28} son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} . En otra forma de realización R^{27} es hidrógeno. En otra forma más de realización R^{27} es alquilo C_{1-6} , en particular metilo. En otra forma de realización R^{28} es hidrógeno. En otra forma de realización M es el E-isómero de $-CR^{27}=CR^{28}-$. En el compuesto de la fórmula I anterior M es preferiblemente etenileno, 1,3-fenileno o 1,2-propenileno
- [0029] En otra forma de realización del compuesto de la fórmula I e es 0.
- [0030] En otra forma más de realización del compuesto de la fórmula I e es 1.
- [0031] En otra forma más de realización del compuesto de la fórmula I f es 1.
- [0032] En otra forma de realización del compuesto de la fórmula I R^6 y R^7 son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C_{1-6} . En una forma de realización R^6 es hidrógeno. En una segunda forma de realización R^8 es alquilo C_{1-6} , en particular metilo. En una tercera forma de realización R^7 es hidrógeno. En otra forma de realización R^7 es alquilo C_{1-6} , en particular metilo.
- [0033] En otra forma más de realización del compuesto de la fórmula I R^6 y R^7 forman $-(CH_2)_i-U-(CH_2)_j-$, donde i y j independientemente entre sí son 1 o 2 y U es un enlace químico. En una forma de realización la suma i + j es 3. En una segunda forma de realización U es un enlace químico. En una forma de realización particular (CR^6R^7) es ciclobutilo.
- [0034] En otra forma de realización del compuesto de la fórmula I R^8 es hidrógeno. En una segunda forma de realización R^8 es alquilo C_{1-6} , en particular metilo.
- [0035] En una forma de realización especial la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula general I



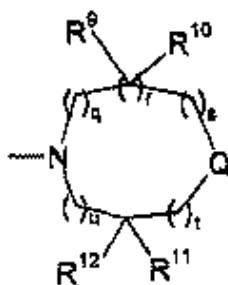
fórmula I

donde

R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^2 es alquilo C_{1-6} ;

L es



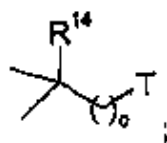
q, s, t, u son independientemente entre sí 0 o 1;

r es 0 o 1;

La suma q + r + s + t + u es 2 o 3;

R^9 , R^{10} , R^{11} , y R^{12} son independientes entre sí hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

Q es $>N-R^{13}$ o



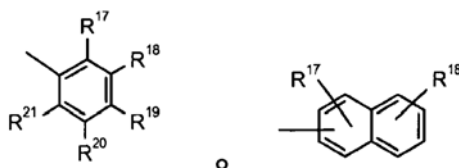
donde o es 0 o 1;

T es $-N(R^{15})(R^{16})$ o hidroxilo;

R^{13} , R^{15} , y R^{16} son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

5 R^{14} es hidrógeno

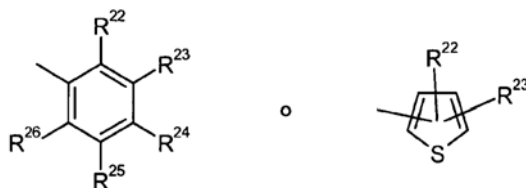
G es



donde R^{17} , R^{18} , R^{20} y R^{21} independientemente entre sí son hidrógeno,

donde R^{19} es independientemente hidrógeno o arilo;

10 J es



donde R^{22} , R^{23} , R^{25} y R^{26} independientemente entre sí son hidrógeno donde R^{24} es hidrógeno o halógeno;

a es 1

b es 1,

15 c es 0,

d es 0

e es 0 o 1

f es 1;

R^6 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más hidróxilo, arilo o hetarilo;

20 R^6 y R^7 son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C_{1-6} ,

R^8 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ,

R^6 y R^7 puede opcionalmente formar $-(CH_2)_i-U-(CH_2)_j-$, donde i y j independientemente entre sí son 1 o 2 y U es un enlace químico;

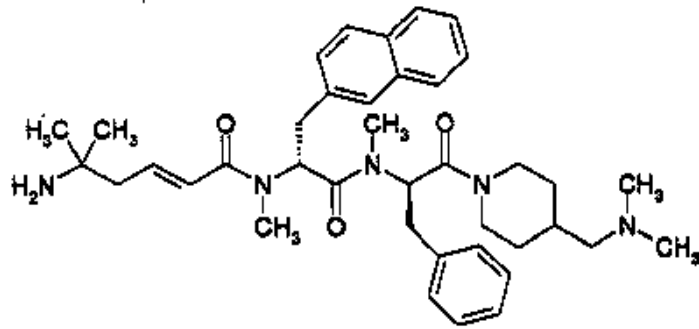
M es arileno o $-CR^{21}=CR^{28}-$;

25 R^{27} y R^{28} son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C_{1-6} ,

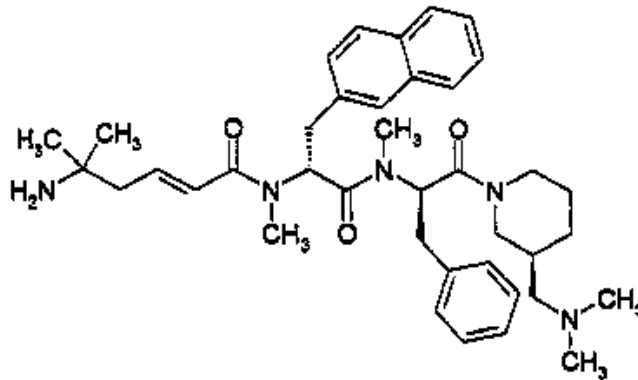
o una sal derivada farmacéuticamente aceptable.

[0036] Compuestos preferidos de fórmula I de la invención son:

Ácido (2E)-5-Amino-5-metilhexo-2- enóico N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-(4-((dimetilamino)-metil)piperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoyl}-2-(2-naftil)etil)-N-metiloamida

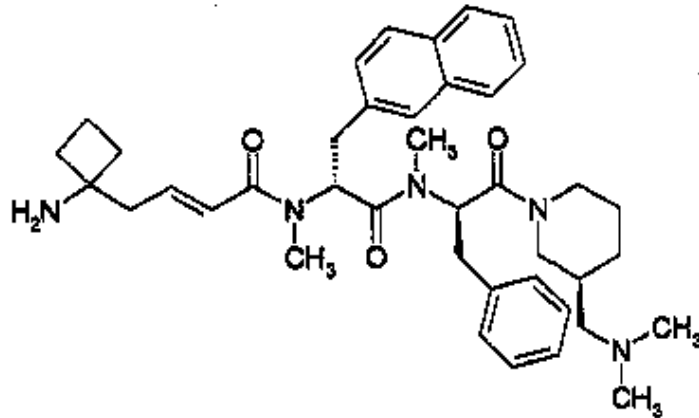


Ácido (2E)-5-amino-5-metilhexo-2-enoico N-((1R)-1-[N-[(1R)-1-bencil-2-((3S)-3-(dimetilaminometil)piperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil]-2-(2-naftil)etil)-N-metilamida



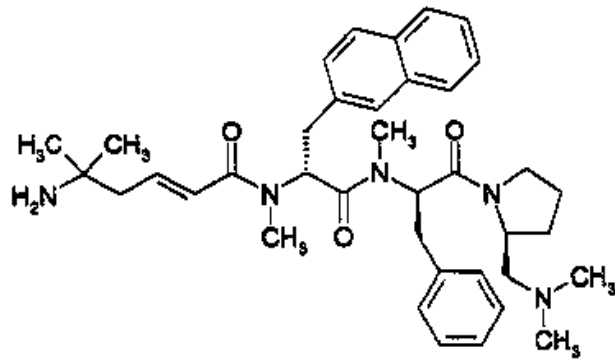
5

Ácido (2E)-4-(1-aminociclobutil)but-2-enoico N-((1R)-1-[N-[(1R)-1-bencil-2-((3S)-3-(dimetilaminometil)piperidin-1-yl)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil]-2-(2-naftil)etil)-N-metilamida

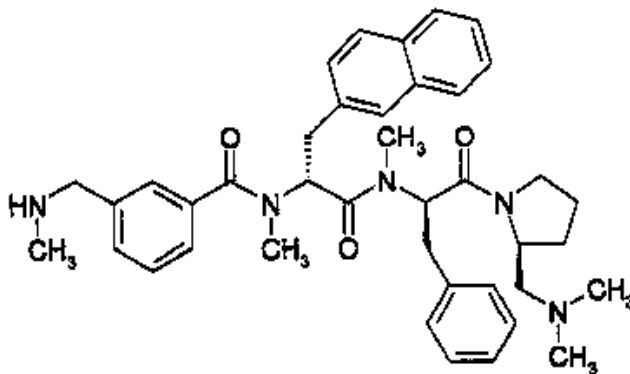


10

Ácido (2E)-5-amino-5-metilhexo-2-enoico N-((1R)-1-[N-[(1R)-1-bencil-2-((2S)-2-((dimetil-amino)metil)pirrolidin-1-yl)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil]-2-(2-naftil)etil)-N-metiloamida

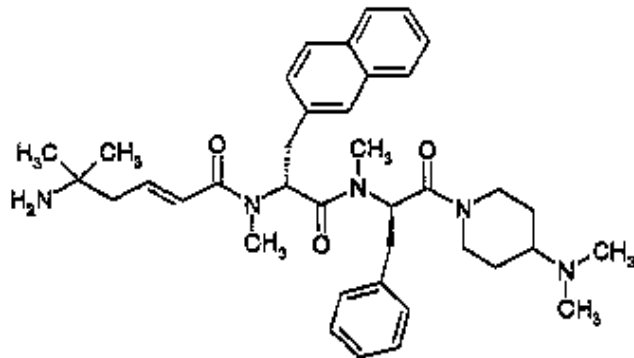


N-((1R)-1-(N-((1R)-1-bencil-2-((2S)-2-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-N-metilcarbamoi)-2-(2-naftil)etil)-N-metil-3-((metilamino)metil)benzamida



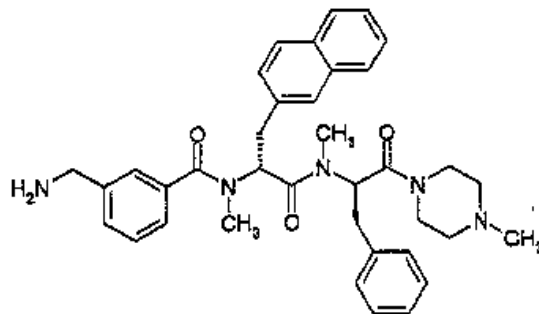
5

Ácido (2E)-5-amino-5-metilhexo-2-enoico N-((1R)-1-(N-((1R)-1-bencil-2-(4-(dimetil-amino)piperidin-1-il)-2-oxoetil)-N-metilcarbamoi)-2-(2-naftil)etil)-N-metilamida.

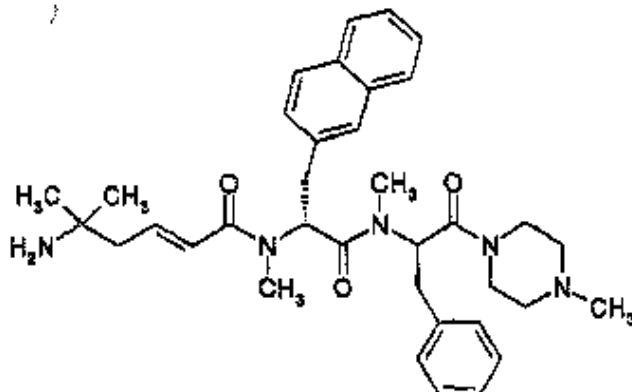


10

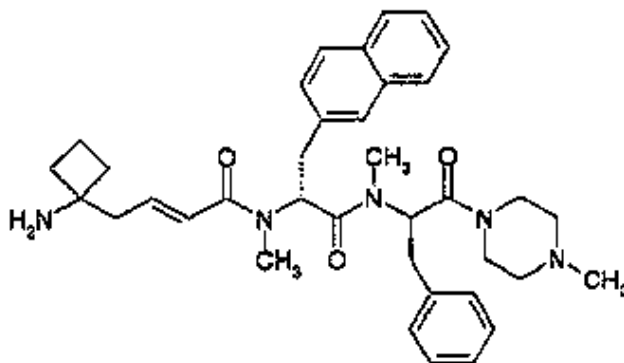
3-Aminometil-N-((1R)-1-(N-((1R)-1-bencil-2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)-N-metilcarbamoi)-2-(2-naftil)etil)-N-metilbenzamida



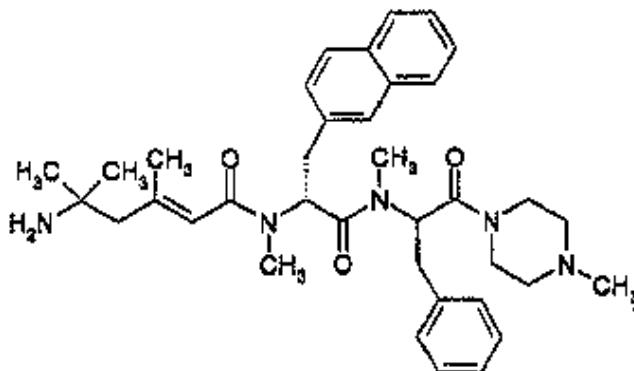
Ácido (2E)-5-amino-5-metilhexo-2-enoico N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoi}-2-(2-naftil)etil)-N-metilamida



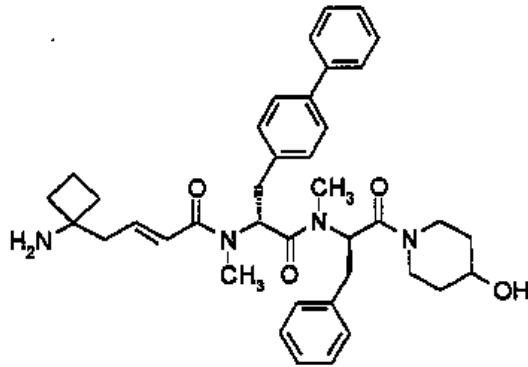
5 Ácido (2E)-4-(1-aminociclobutil)but-2-enoico N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoi}-2-(2-naftil)etil)-N-metilamida



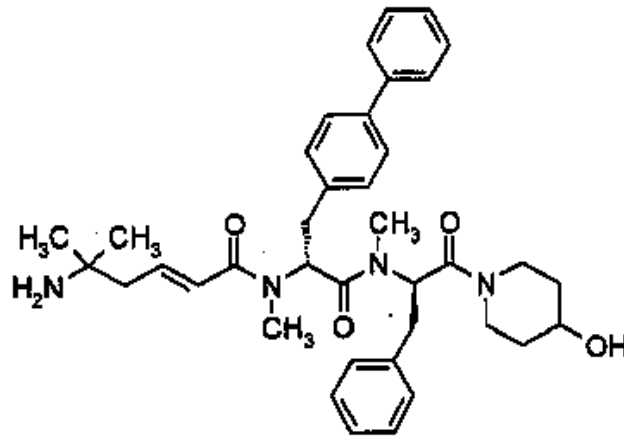
10 Ácido (2E)-5-amino-3,5-dimetilhexo-2-enoico N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoi}-2-(2-naftil)etil)-N-metilamida



Ácido (2E)-4-(1-Aminociclobutil)but-2-enoico N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoi}-2-(bifenil-4-il)etil)-N-metilamida

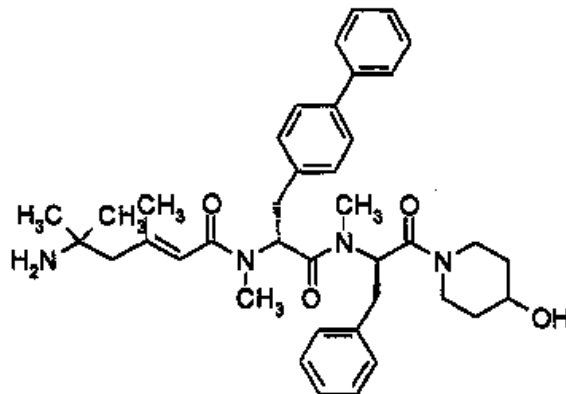


Ácido (2E)-5-amino-5-metilexo-2-enoico N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil}-2-(bifenil-4-il)etil)-N-metilamida



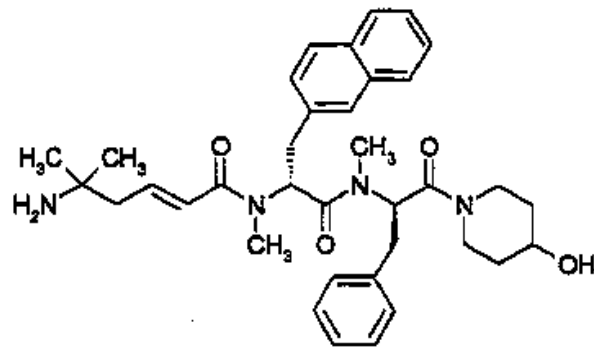
5

Ácido (2E)-5-amino-3,5-dimetilhexo-2-enoico N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil}-2-(bifenil-4-il)etil)-N-metilamida

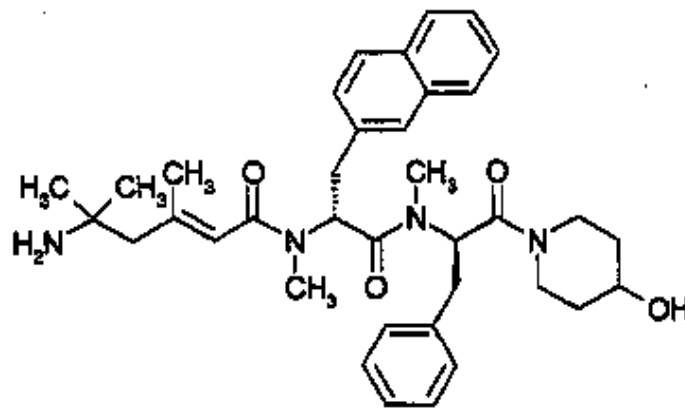


10

Ácido (2E)-5-amino-5-metilhexo-2-enoico N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil}-2-(2-naftil)etil)-N-metilamida

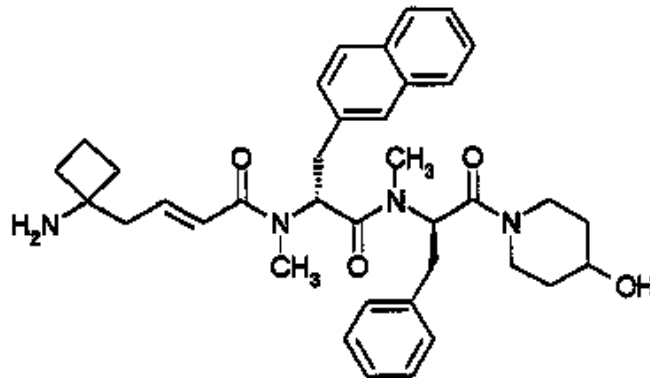


Ácido (2E)-5-amino-3,5-dimetilhexo-2-enoico N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil}-2-(2-naftil)etil)-N-metilamida



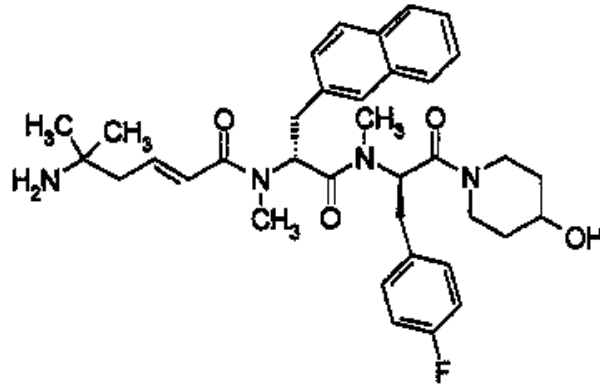
5

Ácido (2E)-4-(1-aminociclobutil)but-2-enoico N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil}-2-(2-naftil)etil)-N-metilamida

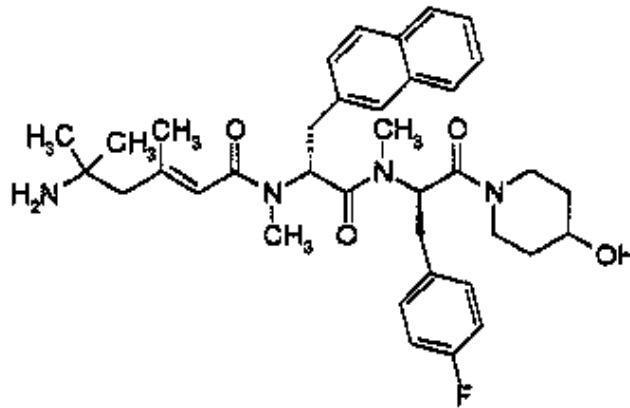


10

Ácido (2E)-5-amino-5-metilhexo-2-enoico N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-(4-fluorobencil)-2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil}-2-(2-naftil)etil)-N-metilamida

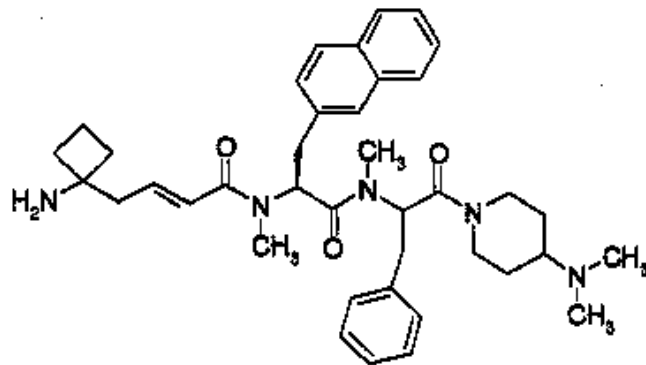


Ácido (2E)-5-amino-3,5-dimetilhexo-2-enoico N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-(4-fluorobencil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoi}2-(2-naftil)etil)-N-metilamida



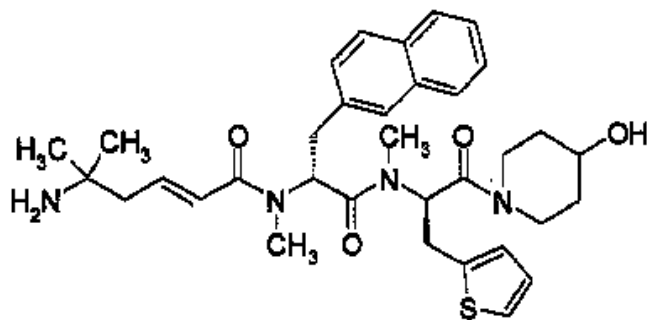
5

Ácido (2E)4-(1-aminociclobutilo)but-2-enoico N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-(4-(dimetil-amino)piperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoi}2-(2-naftil)etil)-N-metilamida

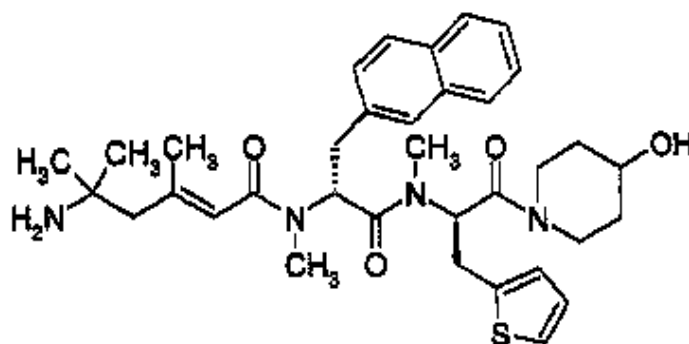


10

Ácido (2E)-5-amino-5-metilhexo-2-enoico N-((1R)-1-{N-[(2R)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxo-1-((2-tienil)metil)etil]-N-metilcarbamoi}2-(2-naftil)etil)-N-metilamida

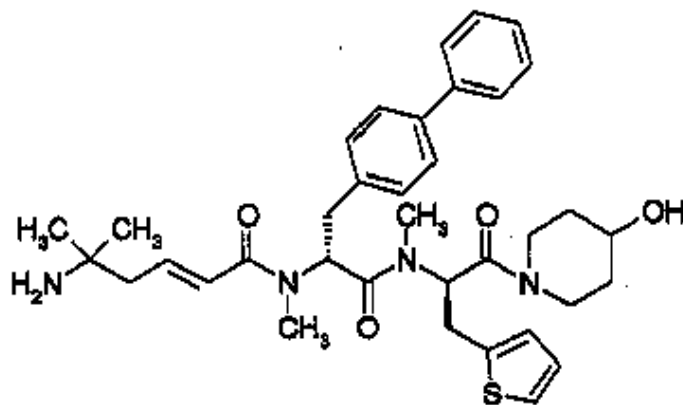


Ácido (2E)-5-amino-3,5-dimetilhexo-2-enoico N-((1R)-1-((2R)-2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxo-1-((2-tienil)metil)etil)-N-metilcarbamoil)-2-(2-naftil)etil)-N-metilamida



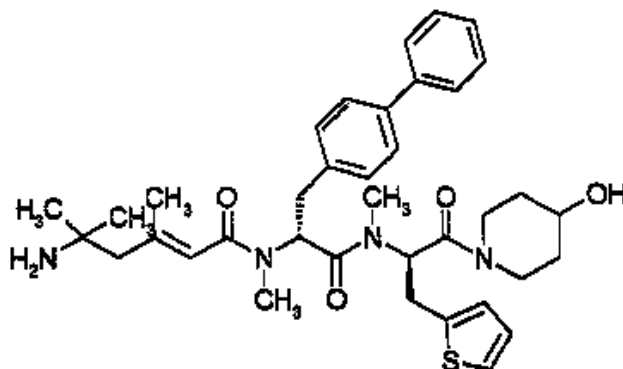
5

Ácido (2E)-5-amino-5-metilhexo-2-enoico N-((1R)-2-(bifenil-4-il)-1-((2R)-2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxo-1-((2-tienil)metil)etil)-N-metilcarbamoil)etil)-N-metilamida

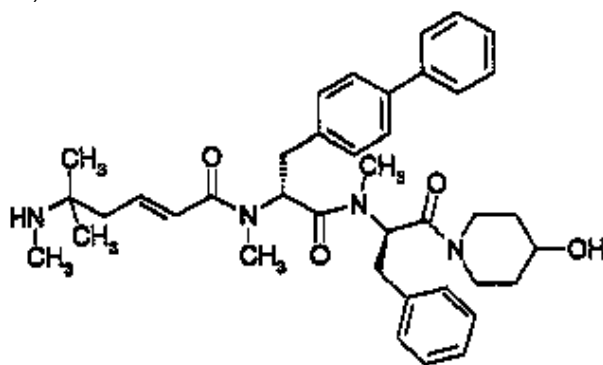


10

Ácido (2E)-5-amino-3,5-dimetilhexo-2-enoico N-((1R)-2-(bifenil-4-il)-1-((1R)-2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxo-1-((2-tienil)metil)etil)-N-metilcarbamoil)etil)-N-metilamida

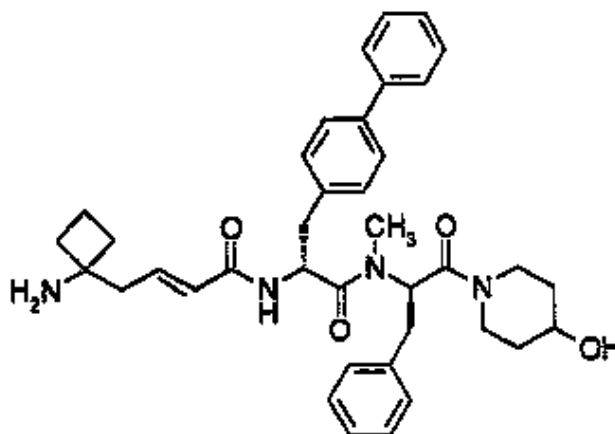


Ácido (2E)-5-metil-5-(metilamino)hex-2-enoico N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoi}-2-(bifenil-4-il)etil)-N-metilamida



5

Ácido (2E)-4-(1-aminociclobutil)but-2-enoico ((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoi}-2-(bifenil-4-il)etil)amida

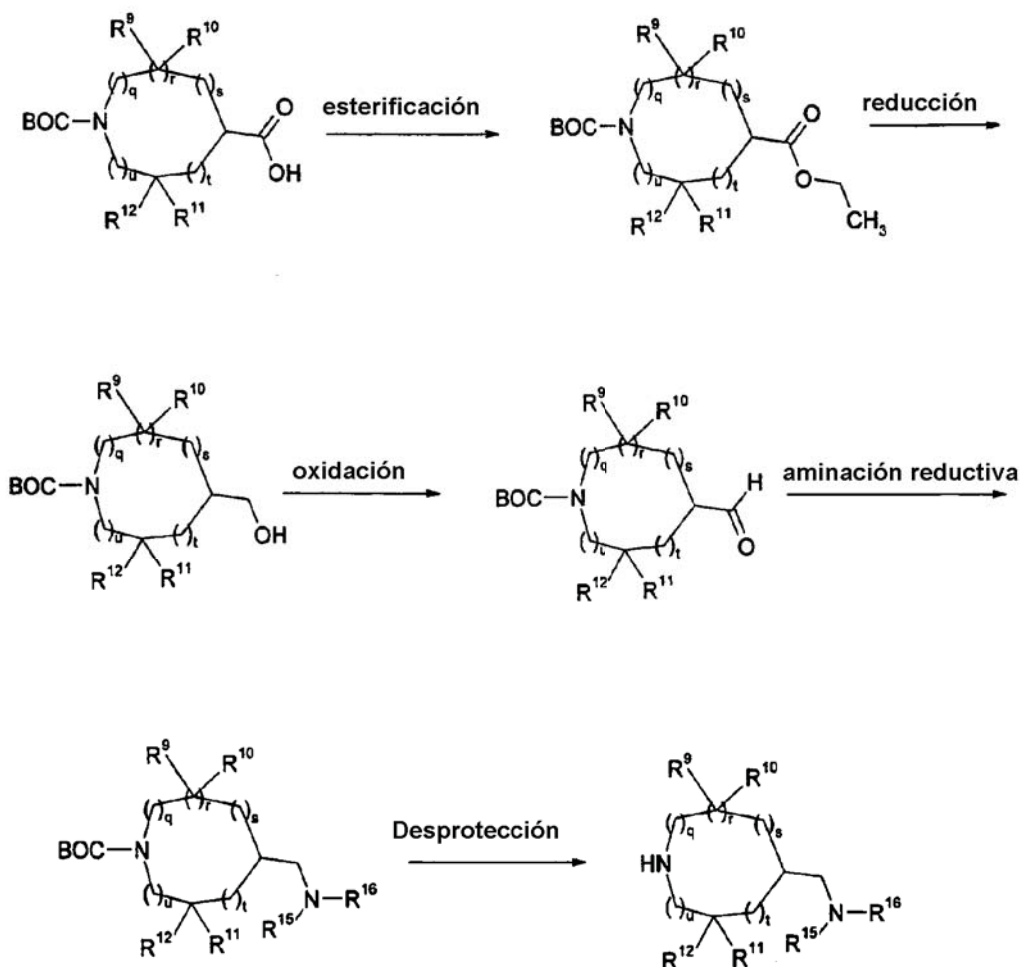


10 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Métodos Generales

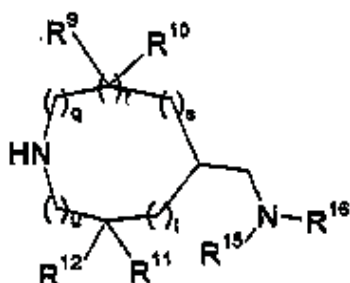
[0037] Los métodos ilustrados en los esquemas I - III más abajo no son limitativos de la presente invención en ningún aspecto, deberían sólo verse como una guía para saber cómo se pueden preparar los presentes compuestos.

Esquema I



Aminas del tipo

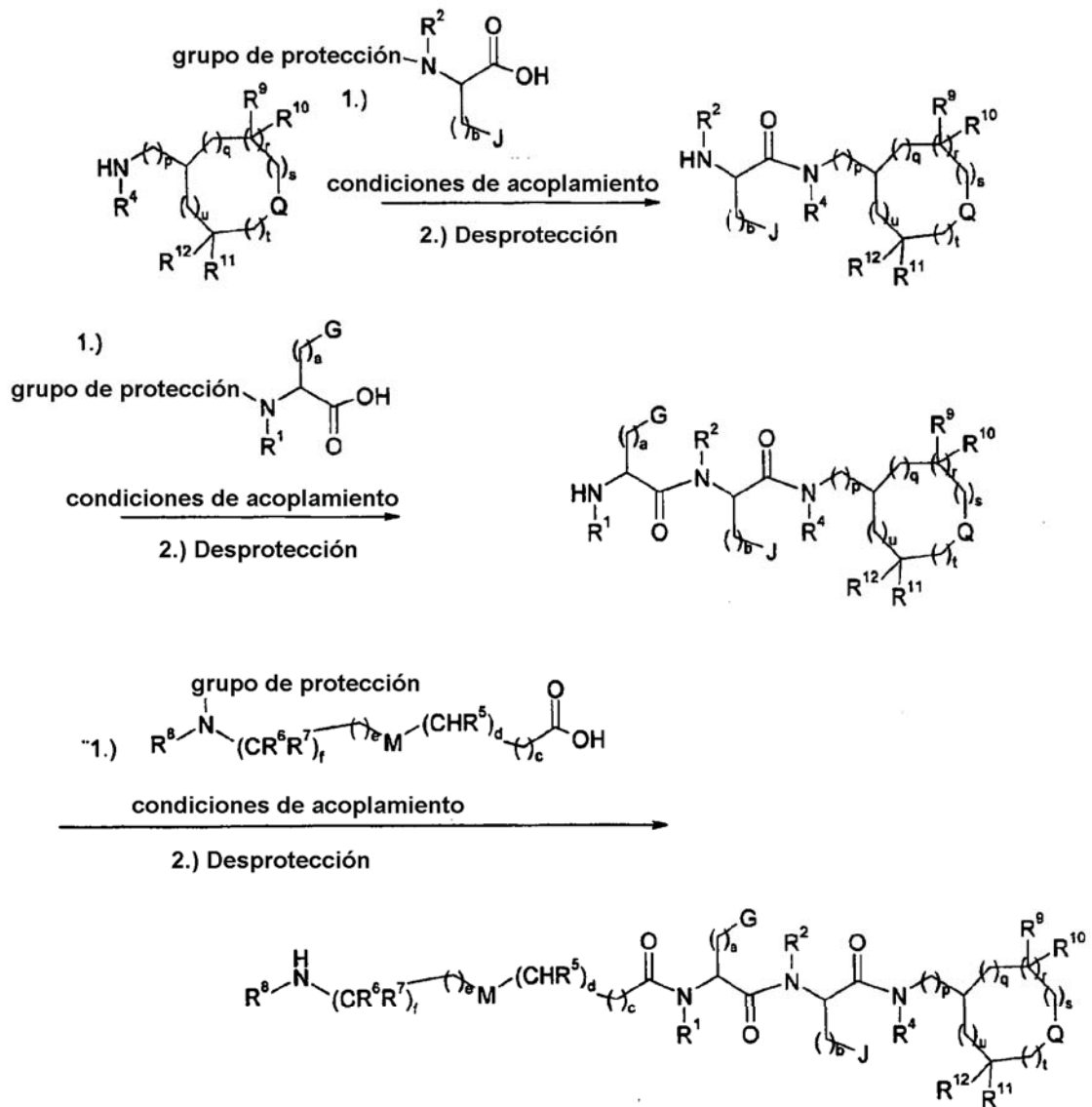
[0038]



- 5 se pueden sintetizar de un aminoácido protegido BOC (cf. esquema I). El ácido se transforma en un éster por reacción con o sin un reactivo tal como por ejemplo 1-hidroxibenzotriazol, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, o 3-hidroxi-1,2,3 benzotriazol-4(3H)-ona y un reactivo tal por ejemplo como hidrocloreto N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida o diisopropilcarbodiimida y un catalizador tal como N,N-dimetilaminopiridina. El éster se puede reducir con un reactivo adecuado, tal como hidruro diisobutilaluminio en un solvente apropiado tal como por ejemplo tolueno, diclorometano, éter, o tetrahydrofurano para dar el aldehído protegido por BOC o alcohol. Si se obtiene el alcohol, éste se puede oxidar al correspondiente aldehído, por un método adecuado, tal como por ejemplo dimetilsulfóxido/cloruro de oxalilo/
- 10

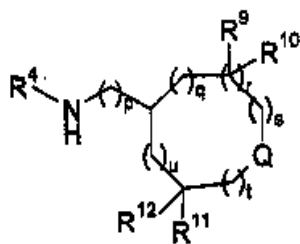
5 trietilamina o dimetilsulfóxido/sulfotrióxido/piridina, dicromato de piridinio, o clorocromato de piridinio. Una aminación reductiva con una amina apropiada $N(R^{15})(R^{16})$ y un reactivo adecuado, tal como cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio en un solvente adecuado tal como por ejemplo alcoholes puede producir la amina protegida BOC. Si al menos uno de R^{15} o R^{16} es hidrógeno, el grupo amino se puede proteger con un método conocido por los expertos en la técnica y descrito en la bibliografía como por ejemplo T. W. Greene, P. G. M. Wuts Protective groups in organic synthesis, 2ª edición, Wiley, New York, antes de realizar los siguientes pasos. La eliminación del grupo de protección BOC se puede conseguir por un método conocido por los expertos en la técnica como se describe en T. W. Greene, P. G. M. Wuts Protective groups in organic synthesis, 2ª edición, Wiley, New York, tales como por ejemplo cloruro de hidrógeno en acetato de etilo, o ácido trifluoroacético en diclorometano.

Esquema II



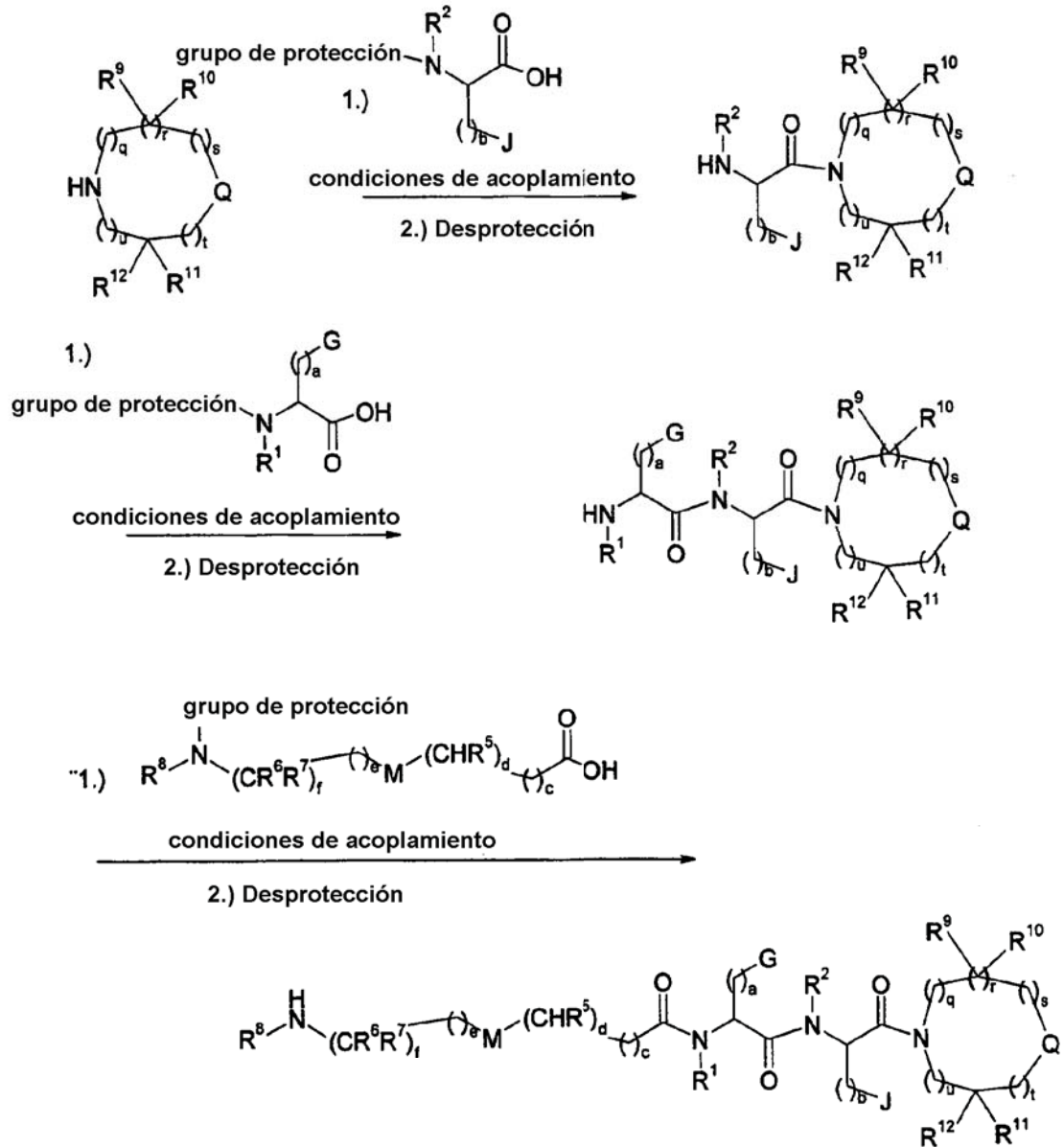
10

[0039] Compuestos del tipo de la fórmula I se pueden sintetizar acoplado una amina de tipo

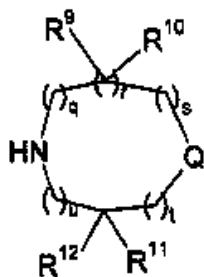


5 y un ácido adecuado protegido con o sin un reactivo de enlace tal como por ejemplo 1-hidroxibenzotriazol, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, o 3-hidroxi-1,2,3-benzotriazol-4(3H)-ona y un reactivo tal como por ejemplo N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida hidrocloreto o diisopropilcarbodiimida en un solvente adecuado, tal como N,N-dimetilformamida o diclorometano (cf. esquema II). El producto se puede desproteger en el nitrógeno del ácido por un método conocido para un experto en la técnica y descrito en la bibliografía por ejemplo en T. W. Greene, P. G. M. Wuts Protective groups in organic synthesis, 2ª edición, Wiley, New York. El producto se acopla con un ácido adecuado protegido con o sin un reactivo de enlace tal como por ejemplo 1-hidroxibenzotriazol, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, o 3-hidroxi-1,2,3-benzotriazol-4(3H)-ona y un reactivo tal como por ejemplo N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida hidrocloreto o diisopropilcarbodiimida en un solvente adecuado, tal como N,N-dimetilformamida o diclorometano. El producto se puede desproteger en el nitrógeno del ácido por un método conocido para un experto en la técnica y descrito en la bibliografía por ejemplo en T. W. Greene, P. G. M. Wuts Protective groups in organic synthesis, 2ª edición, Wiley, New York. El producto se acopla con ácido adecuado protegido con o sin un reactivo de enlace tal como por ejemplo 1-hidroxibenzotriazol, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, o 3-hidroxi-1,2,3-benzotriazol-4(3H)-ona y un reactivo tal como por ejemplo N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida hidrocloreto o diisopropilcarbodiimida en un solvente adecuado, tal como N,N-dimetilformamida o diclorometano. Todos los grupos de protección pueden ser eliminados por un método conocido por el experto en la técnica y descrito en la bibliografía por ejemplo en T. W. Greene, P. G. M. Wuts Protective groups in organic synthesis, 2ª edición, Wiley, New York.

Esquema III



[0040] Compuestos del tipo de la fórmula I se pueden sintetizar por acoplamiento de una amina de tipo



5 y un ácido adecuado protegido con o sin un reactivo de enlace tal como por ejemplo 1-hidroxibenzotriazol, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, o 3-hidroxi-1,2,3-benzotriazol-4(3H)-ona y un reactivo como por ejemplo N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida hidrocloreto o diisopropilcarbodiimida en un solvente adecuado, tal como N,N-dimetilformamida o diclorometano (cf. esquema III). El producto se puede desproteger en el nitrógeno del ácido por un método conocido por un experto en la técnica y descrito en la bibliografía por ejemplo en T. W. Greene, P. G. M. Wuts Protective groups in organic synthesis, 2ª edición, Wiley, New York. El producto se acopla con un ácido adecuado protegido con o sin un reactivo de enlace tal como por ejemplo 1-hidroxibenzotriazol, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, o 3-hidroxi-1,2,3-benzotriazol-4(3H)-ona y un reactivo como por ejemplo N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida hidrocloreto o diisopropilcarbodiimida en un solvente adecuado, tal como N,N-dimetilformamida o diclorometano. El producto se puede desproteger en el nitrógeno del ácido por un método conocido para un experto en la técnica y descrito en la bibliografía por ejemplo en T. W. Greene, P. G. M. Wuts Protective groups in organic synthesis, 2ª edición, Wiley, New York. El producto se acopla con ácido adecuado protegido con o sin un reactivo de enlace tal como por ejemplo 1-hidroxibenzotriazol, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, o 3-hidroxilo 1,2,3-benzotriazol-4(3H)-ona y un reactivo como por ejemplo N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida hidrocloreto o diisopropilcarbodiimida en un solvente adecuado, tal como N, N-dimetilformamida o diclorometano. Todos los grupos de protección se pueden eliminar con un método conocido para un experto en la técnica y descrito en la bibliografía por ejemplo en T. W. Greene, P. G. M. Wuts Protective groups in organic synthesis, 2ª edición, Wiley, New York.

20 [0041] Los compuestos de la fórmula I muestran una resistencia mejorada a la degradación proteolítica por enzimas porque no son naturales, en particular debido a que los enlaces de amida naturales se sustituyen por miméticos de enlace amida no naturales. La resistencia aumentada a la degradación proteolítica de los compuestos de la invención en comparación con péptidos liberadores de hormona conocidos se espera que mejoren su biodisponibilidad en comparación con aquel de los péptidos sugeridos en la bibliografía precedente.

25 [0042] En las fórmulas anteriores estructurales y en toda la presente descripción, los siguientes términos tienen los significados indicados:

30 Los grupos alquilo C₁₋₆, alquileo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄ o alquileo C₁₋₄ especificados arriba se destinan para incluir aquellos grupos alquileo o alquilo de la longitud designada bien en una configuración cíclica o lineal o ramificada. Ejemplos de alquilo lineal son metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, y hexilo y sus fracciones correspondientes bivalentes, como etileno. Ejemplos de alquilo ramificado son isopropilo, sec-butilo, *terc*-butilo, isopentilo, y isohexilo y sus fracciones correspondientes bivalentes, como isopropileno. Ejemplos de alquilo cíclico son cicloalquilo C₃₋₆ tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo y sus fracciones correspondientes bivalentes, tales como ciclo-propileno.,tal como ciclo-propileno.

35 Los grupos alcoxi C₁₋₆ especificados arriba están destinados a incluir aquellos grupos alcoxi con longitud designada en una configuración cíclica o lineal o ramificada. Ejemplos de alcoxi lineal son metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, y hexoxi. Ejemplos de alcoxi ramificado son isopropoxi, sec-butoxi, *terc*-butoxi, isopentoxi, e isohexoxi. Ejemplos de alcoxi cíclico son cicloalcoxi C₃₋₆ tales como ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi.

40 [0043] En el presente contexto, el término "arilo" incluye fracciones de anillo aromático monovalente carbocíclico, siendo, policíclico, monocíclico o bicíclico, por ejemplo seleccionados del grupo que consiste en fenilo y naftilo, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, amino o arilo.

[0044] En el presente contexto, el término "arileno" incluye fracciones de anillo aromático bivalente carbocíclico, siendo, policíclico, monocíclico o bicíclico, por ejemplo seleccionados del grupo que consiste en fenileno y naftileno, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, amino o arilo.

45 [0045] En el presente contexto, el término "hetarilo" se destina a incluir fracciones de anillo aromático monovalente heterocíclico, siendo, policíclico, monocíclico o bicíclico, por ejemplo seleccionado del grupo que consiste en piridilo, 1-H-tetrazol-5-ilo, tiazolilo, imidazolilo, indolilo, pirimidinilo, tiadiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, quinoleínilo, pirazinilo, o isotiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, amino o arilo.

50 [0046] En el presente contexto, el término "hetarileno" incluye fracciones de anillo aromático bivalente heterocíclico, siendo, policíclico, monocíclico o bicíclico, por ejemplo seleccionados del grupo que consisten en piridinediilo, 1-H-

tetrazolediilo, tiazoldiilo, imidazolediilo, indolediilo, pirimidinediilo, tiadiazolediilo, pirazolediilo, oxazolediilo, isoxazolediilo, oxadiazolediilo, tiofenediilo, quinoleína-ediilo, pirazinediilo, o isotiazolediilo, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, amino o arilo.

5 [0047] En el presente contexto, el término "sistema heterocíclico" incluye fracciones aromáticas al igual que no aromáticas del anillo, que puede ser, policíclico, monocíclico o bicíclico, y contiene en su estructura anular al menos uno, como uno, dos o tres, átomo(s) de nitrógeno, y opcionalmente uno o más, como uno o dos, otros hetero átomos, por ejemplo átomos de azufre o de oxígeno. El sistema heterocíclico es preferiblemente seleccionado de pirazol, piridazina, triazina, indazol, ftalazina, cinnolina, pirazolidina, pirazolina, aziridina, ditiagina, pirrol, imidazol, pirazol, isoindol, indol, indazol, purina, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, imidazolina, pirazolidina, pirazolina, piperidina, piperazina, indolina, isoindolina, o morfolina, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, amino, oxo o arilo.

[0048] El término "halógeno" incluye clorina (Cl), fluorina (F), bromina (Br) y yodo (I).

15 [0049] En el contexto de la presente solicitud, el término "secretagogo de hormona del crecimiento" se destina a incluir cualquier compuesto que tenga la capacidad, directa o indirectamente, de inducir (es decir, estimular o aumentar) la liberación de hormona del crecimiento de la glándula pituitaria. El término "secretagogo de hormona del crecimiento" incluye péptidos liberadores de hormonas de crecimiento, peptidomiméticos de liberación de hormona del crecimiento, y compuestos de liberación de hormona del crecimiento de una naturaleza no peptídica. Los compuestos de la presente invención pueden opcionalmente ser en forma de sal aceptable farmacéuticamente tal como las sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I que incluye aquellas preparadas al reaccionar el compuesto

20 de fórmula I con un ácido inorgánico u orgánico tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, acético, fosfórico, láctico, málico, maléico, mandélico, ftálico, cítrico, glutárico, glucónico, metanosulfónico, salicílico, succínico, tartárico, fumárico o toluenosulfónico, trifluoracético, sulfámico y/o agua.

[0050] Los compuestos de la fórmula I se pueden administrar en forma de sal de adición ácida aceptable farmacéuticamente o, donde sea apropiado, como un metal alcalino o metal alcalinotérreo o sal de alquilamoníaco inferior. Se cree que tales formas de sal muestran aproximadamente el mismo orden de actividad que las formas de base libre.

[0051] En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende, como sustancia activa, un compuesto de la fórmula general I o una sal derivada farmacéuticamente aceptable junto con un portador farmacéuticamente aceptable o diluyente.

30 [0052] Las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la presente invención se pueden preparar mediante técnicas convencionales, por ejemplo como se describe en Remington's Pharmaceutical Sciences, 1985 o en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition (1995). Las composiciones pueden aparecer en formas convencionales, por ejemplo cápsulas, comprimidos, aerosoles, soluciones, suspensiones o aplicaciones tópicas.

35 [0053] El soporte farmacéutico o diluyente empleado puede ser un portador convencional sólido o líquido. Ejemplos de portadores sólidos son lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico o éteres de alquilo inferior de celulosa. Ejemplos de portadores líquidos son jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácido graso, polioxietileno o agua.

40 [0054] De forma similar, el portador o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera.

[0055] Si se usa un portador sólido para administración oral, la preparación puede ser en tabletas, colocada en una cápsula de gelatina dura en polvo o forma de granulado o en forma de tableta o gragea. La cantidad de soporte sólido variará mucho pero normalmente será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g. Si se utiliza un portador líquido, la preparación puede ser en forma de jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido estéril inyectable tal

45 como una suspensión o solución líquida acuosa o no acuosa.

[0056] Una pastilla típica que se puede preparar con técnicas de disposición en tabletas convencionales puede contener:

Núcleo:

Compuesto activo (como compuesto libre o derivado de sal)	10mg
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil)	1.5mg
Celulosa, microcrist. (Avicel)	70mg
Goma de celulosa modificada (Ac-Di-Sol)	7.5mg

Estearato de magnesio

Recubrimiento:

HPMC aprox. 9mg

*Mywacett 9-40 T aprox. 0.9mg

*Monoglicérido acilado usado como plastificante para recubrimiento pelicular.

5 [0057] Para administración nasal, la preparación puede contener un compuesto de fórmula I disuelto o suspendido en un portador líquido, en particular un portador acuoso, para la aplicación de aerosol. El portador puede contener aditivos tales como agentes de solubilización, por ejemplo propilenglicol, tensioactivos, potenciadores de absorción tales como lecitina (fosfatidilcolina) o ciclodextrina, o conservantes como parabenos.

[0058] Ha sido demostrado que los compuestos de la fórmula general I poseen la capacidad de liberar in vivo la hormona del crecimiento endógena. Los compuestos pueden por lo tanto ser usados en el tratamiento de condiciones que requieren niveles de hormona del crecimiento en plasma aumentados tal como en seres humanos deficitarios de hormona del crecimiento o en pacientes más ancianos o ganado.

10 [0059] Así, en un aspecto particular, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para estimular la liberación de la hormona del crecimiento de la glándula pituitaria, la composición comprende, como sustancia activa, un compuesto de la fórmula general I o una sal derivada farmacéuticamente aceptable junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

15 [0060] En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de estimulación de la liberación de la hormona del crecimiento de la glándula pituitaria, dicho método comprende la administración a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula general I o una sal derivada farmacéuticamente aceptable.

20 [0061] En otro aspecto ulterior, la presente invención se refiere a un método de tratamiento del retraso del crecimiento en relación con el asma, el método comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un secretagogo de hormona del crecimiento o una sal derivada farmacéuticamente aceptable. En una forma de realización particular, la presente invención se refiere a un método de tratamiento de retraso del crecimiento en relación con el asma, el método comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula general I o una sal derivada farmacéuticamente aceptable.

25 [0062] En otro aspecto ulterior, la presente invención se refiere a un método de tratamiento de retraso del crecimiento en relación con artritis juvenil reumática o fibrosis sistica, el método comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un secretagogo de hormona del crecimiento o una sal derivada farmacéuticamente aceptable. En una forma de realización, la presente invención se refiere a un método de tratamiento del retraso del crecimiento en relación con artritis juvenil reumática, el método comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un secretagogo de hormona del crecimiento o una sal derivada farmacéuticamente aceptable. En una segunda forma de realización, la presente invención se refiere a un método de tratamiento del retraso del crecimiento en relación con la fibrosis sistica, el método comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un secretagogo de hormona del crecimiento o una sal derivada farmacéuticamente aceptable. En una forma de realización particular, la presente invención se refiere a un método de tratamiento del retraso del crecimiento en relación con artritis juvenil reumática, el método comprendiendo la administración a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula general I o una sal derivada farmacéuticamente aceptable. En otra forma de realización particular, la presente invención se refiere a un método de tratamiento del retraso del crecimiento en relación con la fibrosis sistica, el método comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula general I o una sal derivada farmacéuticamente aceptable.

40 [0063] En otro aspecto ulterior, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula general I o una sal derivada farmacéuticamente aceptable para la preparación de un medicamento para estimular la liberación de la hormona del crecimiento de la glándula pituitaria.

45 [0064] Es conocido por los expertos en la técnica que los usos actuales y potenciales de la hormona del crecimiento en seres humanos son variados y numerosos. Así, los compuestos de la fórmula I se pueden administrar para estimular la liberación de la hormona del crecimiento de la glándula pituitaria y tener luego efectos o usos similares a la hormona del crecimiento misma. Los compuestos de la fórmula I son útiles para: la estimulación de la liberación de la hormona del crecimiento en sí, una mayor prevención de efectos secundarios catabólicos de glucocorticoides, prevención y tratamiento de osteoporosis, tratamiento de síndrome de fatiga crónica (SFC), tratamiento del síndrome de fatiga aguda y pérdida muscular tras una cirugía electiva, estimulación del sistema inmunológico, aceleración de la cicatrización de una herida, reparación de fractura ósea acelerada, aceleración de fracturas complicadas, por ejemplo osteogénesis de distracción, tratamiento de degeneración consecuencia de las fracturas, tratamiento del retraso del crecimiento, tratamiento del retraso del crecimiento que resulta en insuficiencia renal, tratamiento de miocardiopatía, tratamiento de degeneración en relación con la enfermedad hepática crónica, tratamiento de trombocitopenia, tratamiento del retraso del crecimiento en relación con la enfermedad de Crohn, tratamiento del síndrome del intestino corto, tratamiento de degeneración en relación con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), tratamiento de complicaciones asociadas al trasplante, tratamiento de corta estatura fisiológica incluyendo niños deficitarios de hormona del crecimiento y corta estatura asociada a enfermedad crónica, tratamiento de obesidad y retraso del crecimiento asociado a obesidad, tratamiento de anorexia, tratamiento del retraso del crecimiento asociado al síndrome Prader-Willi y

síndrome Turner; aumento del índice de crecimiento de un paciente con síndrome insensible de hormona del crecimiento parcial, aceleración de la recuperación y reducción de la hospitalización de pacientes con quemaduras; tratamiento del retraso del crecimiento intrauterino, displasia esquelética, hipercortisolismo y síndrome de Cushing; inducción de liberación de hormona del crecimiento pulsátil; sustitución de la hormona del crecimiento en pacientes estresados, tratamiento de osteo-condrodisplasias, síndrome de Noonan, esquizofrenia, depresiones, enfermedad de Alzheimer, cicatrización retardada de una herida y privación psicosocial, tratamiento de catabolismo en relación con disfunción pulmonar y dependencia de ventilador; tratamiento de fallo cardíaco o disfunción vascular relacionada, tratamiento de función perjudicada cardíaca, tratamiento o prevención de infarto miocárdico, disminución de la presión sanguínea, protección contra disfunción ventricular o prevención de eventos de reperfusión; tratamiento de adultos con diálisis crónica; atenuación de respuestas catabólicas de proteínas después de una cirugía mayor, reducción de caquexia y pérdida de proteína debido a enfermedad crónica tal como cáncer o SIDA; tratamiento de hiperinsulinemia incluyendo nesidioblastosis, tratamiento adyuvante para inducción de ovulación; estimulación de desarrollo tímico y prevención del declive relacionado con la edad de la función tímica, tratamiento de pacientes inmunosuprimidos; tratamientos de sarcopenia, tratamiento de degeneración en relación con SIDA; mejora en resistencia muscular, movilidad, mantenimiento de espesor de piel, tratamiento de homeóstasis metabólica y homeóstasis renal en ancianos frágiles, estimulación de osteoblastos, remodelación ósea y crecimiento de cartílago; regulación de toma de alimentos; estimulación del sistema inmunológico en animales de compañía y tratamiento de trastorno de envejecimiento en animales de compañía, promoción del crecimiento del ganado y estimulación del crecimiento de la lana de las ovejas, aumento de la producción de leche en el ganado, tratamiento del síndrome metabólico (síndrome X), tratamiento de resistencia a la insulina, incluyendo NIDDM, en mamíferos, por ejemplo seres humanos, tratamiento de resistencia a la insulina en el corazón, mejora de calidad del sueño y corrección del hiposomatotropismo relativo de senescencia debido a un alto aumento en sueño MOR y una reducción en estado latente de ROM, tratamiento de hipotermia, tratamiento de fragilidad asociado con el envejecimiento, tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva, tratamiento de fracturas de cadera, tratamiento de deficiencia inmunológica en individuos con proporción de células T4/T8 deprimida, tratamiento de atrofia muscular, tratamiento de degradación musculoesquelética en personas ancianas, aumento de la actividad de proteína quinasa B (PKB), mejora de la función global pulmonar, y tratamiento de trastornos del sueño.

[0065] En el contexto de la presente solicitud, el término "tratamiento" incluye también un tratamiento profiláctico.

[0066] En otro aspecto la presente invención se refiere al uso de un secretagogo de hormona del crecimiento o una sal derivada farmacéuticamente aceptable para la preparación de un medicamento para el tratamiento del retraso del crecimiento en relación con el asma. En una forma de realización particular la invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula general I o una sal derivada farmacéuticamente aceptable para el tratamiento del retraso del crecimiento en relación con el asma. En una segunda forma de realización particular la invención se refiere al uso de péptidos liberadores de la hormona del crecimiento, peptidomiméticos liberadores de hormona del crecimiento, o compuestos liberadores de hormona del crecimiento de una naturaleza no peptídica o una sal derivada farmacéuticamente aceptable para el tratamiento del retraso del crecimiento en relación con el asma.

[0067] En otro aspecto ulterior la presente invención se refiere al uso de un secretagogo de hormona del crecimiento o una sal derivada farmacéuticamente aceptable para la preparación de un medicamento para el tratamiento de retraso del crecimiento en relación con la artritis juvenil reumática o fibrosis sistica. En una forma de realización la invención se refiere al uso de un secretagogo de hormona del crecimiento o una sal derivada farmacéuticamente aceptable para la preparación de un medicamento para el tratamiento del retraso del crecimiento en relación con la fibrosis sistica. En una segunda forma de realización la invención se refiere al uso de un secretagogo de hormona del crecimiento o una sal derivada farmacéuticamente aceptable para la preparación de un medicamento para el tratamiento del retraso del crecimiento en relación con la fibrosis sistica. En una forma de realización particular la invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula general I o una sal derivada farmacéuticamente aceptable para el tratamiento del retraso del crecimiento en relación con la artritis juvenil reumática. En otra forma de realización particular la invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula general I o una sal derivada farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de retraso del crecimiento en relación con la fibrosis sistica. En otra forma de realización particular la invención se refiere al uso de péptidos liberadores de hormona del crecimiento, peptidomiméticos liberadores de hormona del crecimiento, o compuestos liberadores de hormona del crecimiento de una naturaleza no peptídica o una sal derivada farmacéuticamente aceptable para el tratamiento del retraso del crecimiento en relación con la artritis juvenil reumática. En todavía otra forma de realización particular la invención se refiere al uso de péptidos liberadores de hormona del crecimiento, peptidomiméticos liberadores de hormona del crecimiento, o compuestos liberadores de hormona del crecimiento de una naturaleza no peptídica o una sal derivada farmacéuticamente aceptable para el tratamiento del retraso del crecimiento en relación con la fibrosis sistica.

[0068] Para las indicaciones arriba mencionadas la dosificación variará dependiendo del secretagogo de hormona del crecimiento empleado, por ejemplo del compuesto de la fórmula I empleado, del modo de administración y de la terapia deseada. No obstante, generalmente los niveles de dosificación entre 0.0001 y 100 mg/kg de masa corporal diaria se administran a pacientes y animales para obtener una liberación eficaz de hormona del crecimiento endógena. Además los compuestos de la fórmula I no tienen sustancialmente ningún efecto secundario, cuando se administra en los niveles de dosificación anteriores, tales efectos secundarios son por ejemplo liberación de LH, FSH, TSH, ACTH, vasopresina, oxitocina, cortisol y/o prolactina. Normalmente, las formas de dosificación adecuadas para la administración transdérmica, oral, nasal o pulmonar comprenden de aproximadamente 0.0001 mg a aproximadamente 100 mg, preferiblemente de aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 50 mg de los compuestos de la fórmula I

mezclados con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

[0069] La dosificación de los compuestos según esta invención es adecuadamente 0.01-500 mg/día, por ejemplo de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg, tal como aproximadamente 10 mg por dosis, cuando se administra a pacientes, por ejemplo seres humanos, como un medicamento.

5 [0070] Opcionalmente, la composición farmacéutica de la invención puede comprender un compuesto de fórmula I combinado con uno o más compuestos que exhiben una actividad diferente, por ejemplo, un antibiótico u otro material farmacológicamente activo.

10 [0071] La vía de administración puede ser cualquier vía que transporte eficazmente el compuesto activo al sitio de acción deseado o apropiado, tal como, la vía parenteral, oral, nasal, pulmonar, transdérmica, siendo la vía oral la preferida.

[0072] Además del uso farmacéutico de los compuestos de la fórmula I, pueden ser útiles herramientas in vitro para investigar la regulación de la liberación de hormona del crecimiento.

15 [0073] Compuestos de la fórmula I pueden también ser herramientas in vivo útiles para evaluar la capacidad de liberación de hormona del crecimiento de la glándula pituitaria. Por ejemplo, se pueden evaluar muestras de suero tomadas antes y después de la administración de estos compuestos a seres humanos en cuanto a la hormona del crecimiento. La comparación de la hormona del crecimiento en cada muestra de suero directamente determinaría la capacidad de la glándula pituitaria de los pacientes para liberar hormona del crecimiento.

[0074] Los compuestos de la fórmula I se pueden administrar a animales comercialmente importantes para aumentar su índice y extensión de crecimiento, y para aumentar la producción de leche y de lana.

20 [0075] Otro uso de compuestos secretagogos de la hormona del crecimiento de la fórmula I está en combinación con otros secretagogos tales como GHRP (2 o 6), GHRH y sus análogos, hormona del crecimiento y sus análogos o somatomedinas inclusivos IGF-1 y IGF-2.

Métodos farmacológicos

25 [0076] Compuestos de la fórmula I pueden ser evaluados in vitro para su eficacia y fuerza para liberar hormona del crecimiento en cultivos primarios de glándula pituitaria de rata, y tal evaluación se puede realizar como se describe abajo.

30 [0077] El aislamiento de las células de la glándula pituitaria de la rata es una modificación de O. Sartor et al., Endocrinology 116, 1985, pp. 952-957. Ratas Sprague-Dawley macho albinas (250 +/- 25 gramos) fueron compradas por Møllegaard, Lille Skensved, Dinamarca. Las ratas fueron alojadas en grupo en jaulas (cuatro animales/jaula) y colocadas en espacios con un ciclo de luz de 12 horas. La temperatura ambiente variaba de 19-24°C y la humedad de 30 - 60%.

35 [0078] Las ratas fueron decapitadas y la pituitaria seccionada. Los lóbulos neurointermediarios fueron eliminados y el tejido restante fue inmediatamente colocado en un tampón de aislamiento congelado (medio de Gey (Gibco 041-04030) suplementado con 0.25% de D-glucosa, 2% de aminoácidos no esenciales (Gibco 043-01140) y un 1% de albúmina de suero bovino (ABS) (Sigma A-4503)). El tejido fue cortado en pedazos pequeños y transferido al tampón de aislamiento suplementado con 3.8 mg/ml de tripsina (Worthington #3707 TRL-3) y 330 mg/ml de DNasa (Sigma D-4527). Esta mezcla fue incubada a 70 rotaciones/min durante 35 min a 37°C en una atmósfera 95/5% de O₂/CO₂. El tejido fue luego lavado tres veces en el tampón anterior. Usando una pipeta de pasteur estándar, el tejido fue luego aspirado a células únicas. Después de la dispersión, las células fueron filtradas a través de un filtro de nilón (160 mm) para eliminar el tejido no asimilado. La suspensión celular fue lavada 3 veces con un tampón de aislamiento suplementado con un inhibidor de tripsina (0.75 mg/ml, Worthington #2829) y finalmente resuspendido en un medio de cultivo; DMEM (Gibco 041-01965) suplementado con 25 mM de HEPES (Sigma H-3375), 4 mM de glutamina (Gibco 043-05030H), 0.075% de bicarbonato sódico (Sigma S-8875), 0.1 % aminoácido no esencial, 2.5% sérum de calcio esencial (FCS, Gibco 011-06290), 3% de suero de caballo (Gibco 034-06050), 10% de suero de rata fresco, 1 nM de T₃ (Sigma T-2752) y 40 mg/l de dexametasona (Sigma D- 4902) pH 7.3, a una densidad de 2 x 10⁵ células/ml. Las células fueron sembradas en placas de microtitulación (Nunc; Dinamarca), 200 ml/pocillo, y cultivadas durante 3 días a 37°C y 8% de CO₂.

Prueba del compuesto

50 [0079] Después del cultivo, las células fueron lavadas dos veces con un tampón de estimulación Hanks Balanced Salt Solution (Gibco 041-04020) suplementado con 1 % de ABS (Sigma A-4503), 0.25% de D-glucosa (Sigma G-5250) y 25 mM de HEPES (Sigma H-3375) pH 7.3) y preincubadas durante 1 hora a 37°C. El tampón fue intercambiado por 90 ml de tampón de estimulación (37°C). Diez ml de solución de compuesto de prueba fueron añadidos y las placas fueron incubadas durante 15 min a 37°C y 5% CO₂, el medio fue decantado y analizado para el contenido de GH en un sistema de prueba rGH SPA.

55 [0080] Todos los compuestos fueron evaluados en dosis que varían desde 10 pM a 100 mM. Una relación de respuesta a la dosis fue construida usando la ecuación Hill (Fig P, Biosoft). La eficacia (máxima GH liberada, E_{max}) fue expresada en % del E_{max} de GHRP-6. La fuerza (EC₅₀) fue determinada a medida que la concentración inducía una estimulación media máxima de la liberación de GH.

[0081] Los compuestos de la fórmula I se pueden evaluar en cuanto a su estabilidad metabólica utilizando el procedimiento descrito abajo:

5 [0082] El compuesto es disuelto en una concentración de 1 mg/ml en agua. 25 ml de esta solución se añaden a 175 ml de la solución enzimática respectiva (dando como resultado una enzima: proporción de sustrato (p/p) de aproximadamente 1:5). La solución se deja a 37°C durante toda la noche. 10 ml de las diferentes soluciones de degradación se analizan contra una muestra cero correspondiente usando espectrometría de masas mediante electrospray de inyección en flujo (ESMS) con control de ión seleccionado del ión molecular. Si la señal ha disminuido más de un 20% en comparación con la muestra cero, el resto de la solución se analiza por HPLC y espectrometría de masas identificando la extensión y sitio(s) de degradación de manera precisa.

10 [0083] Diferentes péptidos estándares (ACTH 4-10, angiotensina 1-14 y glucagón) han sido incluidos en las pruebas de estabilidad para verificar la capacidad de varias soluciones para degradar péptidos.

[0084] Péptidos estándares (angiotensina 1-14, ACTH 4-10 y glucagón) fueron comprados a Sigma, MO, EEUU)

[0085] Enzimas (tripsina, quimiotripsina, elastasa aminopeptidasa M y carboxipeptidasa Y y B) fueron todas compradas a Boehringer Mannheim GmbH (Mannheim, Alemania).

15 [0086] Mezcla de enzima pancreática: tripsina, quimiotripsina y elastasa en 100 mM de bicarbonato de amoníaco pH 8.0 (todas las concentraciones 0.025 mg/ml).

[0087] Mezcla de carboxipeptidasa: carboxipeptidasa Y y B en 50 mM de acetato de amoníaco pH 4.5 (todas las concentraciones 0.025 mg/ml).

[0088] Solución de aminopeptidasa M: aminopeptidasa M (0.025 mg/ml) en 100 mM de bicarbonato de amoníaco pH 8.0

20 [0089] Se realizó un análisis espectrométrico de la masa utilizando dos espectrómetros de masa diferentes. Un instrumento LC-MS de triple cuadrupolo Sciex API III (Sciex instruments, Thornhill, Ontario) equipado con una fuente de iones por electrospray y un instrumento de desorción por plasma por tiempo-de-vuelo (Bio-Ion Nordic AB, Uppsala, Suecia).

25 [0090] La cuantificación de los compuestos (antes y después de la degradación) fue hecha en el instrumento API III usando monitorización de iones únicos del ión molecular en cuestión con inyección de flujo del analito. El flujo líquido (MeOH:agua 1:1) de 100 ml/min fue controlado por una unidad ABI 140B HPLC (Perkin-Elmer Applied Biosystems Divisions, Foster City, CA). Los parámetros del instrumento fueron establecidos en condiciones de funcionamiento estándar, y la monitorización SIM fueron realizados usando el ión molecular más intenso (en la mayoría de casos esto correspondía al ión molecular doblemente cargado).

30 [0091] La identificación de productos de degradación además implicó el uso de espectrometría de masas por desorción de plasma (MSPD) con aplicación de muestras en objetivos revestidos de nitrocelulosa y ajustes instrumentales estándares. La exactitud de las masas aquí determinadas es generalmente mejor que 0.1%.

35 [0092] La separación y el aislamiento de productos de degradación fue hecha usando una columna de HPLC de fase inversa HY-TACH C-18 de 4.6x105 mm (Hewlett-Packard Company, Palo Alto, CA) con un acetonitrilo estándar: gradiente de separación TFA. El sistema de HPLC usado fue HP1090M (Hewlett-Packard Company, Palo Alto, CA).

Derivado peptídico	MW/ion SIM (amu)	Mezcla de carboxi-peptidasa	Mezcla de enzima pan.
Estándares			
ACTH 4-10	1124.5/562.8	+	-
Glucagón	3483/871.8	-	-
Insulina (B23-29)	859.1/430.6		
Angiotensina 1-14	1760.1/881.0	-	-
GHRP-2	817.4/409.6	-	-
GHRP-6	872.6/437.4	-	-

+: Estable (menos de un 20% de disminución de la señal SIM tras 24 h en la solución de degradación).

-: Inestable (más de un 20% de disminución de la señal SIM tras 24 h en la solución de degradación)

[0093] Cualquier característica nueva o combinación de características descrita aquí es considerada esencial para esta invención.

40 **EJEMPLOS:**

[0094] El proceso para preparar los compuestos de la fórmula I y las preparaciones que los contienen es posteriormente

ilustrado en los siguientes ejemplos, que no obstante, no son limitativos.

[0095] Las estructuras de los compuestos se confirman o por un análisis elemental (AE) o por resonancia magnética nuclear (RMN) o por una espectrometría de masas (MS). Los cambios de NMR (d) se dan en partes por millón (ppm) y solo se dan valores máximos seleccionados. MP es punto de fusión y se da en °C. La cromatografía en columna se efectuó utilizando la técnica descrita por W.C. Still et al, J. Org. Chem. 1978, 43, 2923-2925 En gel de sílice 60. Los compuestos usados como materias primas son o bien compuestos conocidos o compuestos que pueden prepararse fácilmente con métodos conocidos per se.

Análisis de HPLC:

Método A1.

[0096] El análisis RP fue realizado usando detecciones UV a 214, 254, 276, y 301 nm en una columna de sílice C-18 218TP54 4.6 mm x 250 mm 5m (The Separations Group, Hesperia), que fue eluida en 1 mL/min a 42°C. La columna fue equilibrada con un 5% de acetonitrilo en un tampón que consiste en 0.1 M de sulfato amónico, que fue ajustado a pH 2.5 con 4M de ácido sulfúrico. Después de la inyección la muestra fue eluida por un gradiente de 5% a 60% de acetonitrilo en el mismo tampón durante 50 min.

Método B1.

[0097] El análisis RP fue realizado usando detecciones UV a 214, 254, 276, y 301 nm en una columna de sílice C-18 218TP54 4.6 mm x 250 mm 5m (The Separations Group, Hesperia), que fue eluida en 1 mL/min a 42°C. La columna fue equilibrada con 5% (acetonitrilo + 0.1 % CCF) en una solución acuosa de TFA en agua (0.1 %). Después de la inyección, la muestra fue eluida por un gradiente de 5% a 60% (acetonitrilo + 0.1 % CCF) en el mismo tampón acuoso durante 50 min.

Abreviaturas:

[0098]

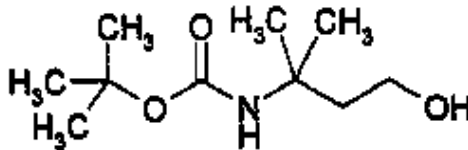
TLC:	cromatografía en capa fina
DMSO:	dimetilsulfóxido
Min:	minutos
h:	horas
Boc:	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
DMF:	dimetilformamida
THF:	tetrahidrofurano
EDAC:	hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
HOAt:	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
DIEA:	diisopropiletilamina
TFA:	ácido trifluoroacético

Bloques funcionales:

[0099] Los aminoácidos N-metilados usados en los siguientes ejemplos fueron preparados como en Can. J. Chem. 1977,55,906.

Terc-butil éster de ácido 3-hidroxi-1,1-dimetilpropilcarbámico:

[0100]



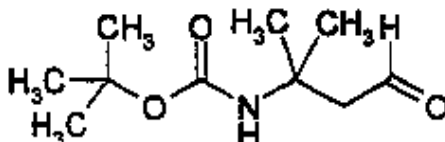
[0101] A 0 °C, el clorofornato de etilo (1.10 mL, 11.5 mmol) fue vertido gota a gota a una solución de ácido 3-*tert* butoxicarbonilamino-3-metilbutanoico (2.50 g, 11.5 mmol) y trietilamina (1.92 mL, 13.8 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL). La solución fue agitada durante 40 min a 0 °C. El precipitado formado fue filtrado y lavado con tetrahidrofurano (20 mL). El líquido fue inmediatamente enfriado a 0 °C. Una solución 2M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (14.4 mL, 28.8 mmol) fue añadido gota a gota. La solución fue agitada a 0 °C durante 2 h, y luego calentada a temperatura

ambiente durante 4 h y fue enfriada a 0 °C. El metanol (5 mL) fue añadido cuidadosamente. Se añadió 1N de ácido clorhídrico (100 mL). La solución fue extraída con acetato de etilo (2 x 100 mL, 3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución de hidrogenocarbonato de sodio saturado (100 mL) y secadas con sulfato de magnesio. El solvente fue eliminado al vacío. El producto bruto fue cromatografiado en sílice (110 g) con acetato de etilo /heptano 1:2 para dar, 1.84 g de *tert*-butil éster de ácido 3-hidroxi-1,1-dimetilpropilcarbámico.

¹H-NMR (CDCl₃): d 1.33 (s, 6 H); 1.44 (s, 9 H); 1.88 (t, 2 H); 1.94 (br, 1 H); 3.75 (q, 2 H); 4.98 (br, 1 H).

3-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-3-metilbutanal:

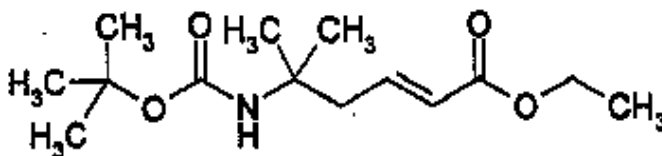
[0102]



[0103] Se añadió DMSO (1.22 mL, 17.2 mmol) a una solución de cloruro de oxalilo (1.1 mL, 12.9 mmol) a -78 °C en diclorometano (15 mL). La mezcla fue agitada durante 15 min a -78 °C. Una solución de *tert*-butil éster de ácido 3-hidroxi-1,1-dimetilpropilcarbámico (1.75 g, 8.6 mmol) en diclorometano (10 mL) fue añadido gota a gota durante 15 min. La solución fue agitada a -78 °C durante otros 15 min. Se añadió trietilamina (6.0 mL, 43 mmol). La solución fue agitada a -78 °C durante 5 min y luego calentada hasta alcanzar la temperatura ambiente. La solución fue diluida con diclorometano (100 mL) y extraída con 1 N de ácido clorhídrico (100 mL). La fase acuosa fue extraída con diclorometano (50 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución de hidrogenocarbonato de sodio saturado (100 mL) y secadas con sulfato de magnesio. El solvente fue eliminado al vacío. El producto bruto fue purificado por cromatografía en columna en sílice (140 g) con acetato de etilo/heptano (1:3) para dar 1.10 g de 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanal. MHz-¹H-NMR (CDCl₃): d 1.39 (s, 6 H); 1.45 (s, 9 H); 2.85 (d, 2 H); 4.73 (br, 1 H); 9.80 (t, 1 H).

(2E)-5-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-5-metilhexo-2-enoato de etilo:

[0104]

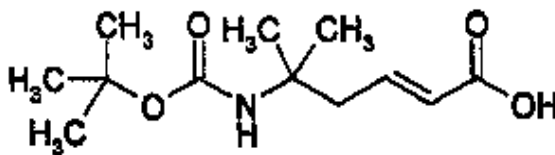


[0105] Trietilfosfonoacetato (1.96 ml, 9.8 mmol) fue disuelto en tetrahidrofurano (30 ml). Se añadió de *tert*-butoxido de potasio (1.10 g, 9.8 mmol). La solución fue agitada durante 40 min a temperatura ambiente. Una solución de 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanal (1.10 g, 5.5 mmol) fue añadida a tetrahidrofurano (6 ml). La solución fue agitada a temperatura ambiente durante 75 min. Fue diluida en acetato de etilo (100 ml) y 1 N de ácido clorhídrico (100 ml). Las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución de hidrogenocarbonato de sodio saturado (60 ml) y secada con sulfato de magnesio. El solvente fue eliminado al vacío. El producto bruto fue purificado por cromatografía en columna en sílice (90 g) con acetato de etilo/heptano (1:4) para dar 1.27 g de (2E)-5-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-metilhex-2-enoato de etilo.

¹H-NMR (CDCl₃): d 1.30 (s, 6 H); 1.30 (t, 3 H); 1.46 (s, 9 H); 2.62 (d, 2 H); 4.27 (q, 2 H); 4.42 (br, 1 H); 5.88 (d, 1 H); 6.94 (td, 1 H).

Ácido (2E)-5-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-metilhex-2-enoico:

[0106]



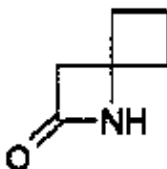
[0107] (2E)-5-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-metilhex-2-enoato de etilo (1.233 g, 4.54 mmol) fue disuelto en dioxano (20 ml). Hidróxido de litio (0.120 g, 5.00 mmol) fue añadido a modo de sólido. Agua (10 ml) fue añadida, hasta que se alcanzó una solución clara. La solución fue agitada 16 h a temperatura ambiente. La solución fue diluida con agua (70

ml) y fue extraída con *terc*-butil metil éter (2 x 100 ml). La fase acuosa fue acidificada con una solución 1 N hidrogenosulfato de sodio (pH = 1) y fue extraída con *terc*-butilmetil éter (3 x 70 ml). Las fases orgánicas fueron combinadas y secadas sobre sulfato de magnesio. El solvente fue eliminado al vacío para dar 1.05 g de ácido (2E)-5-(*terc*-butoxicarbonilamino)-5- metilhex-2- enoico. El producto bruto fue usado para más síntesis.

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): d 1.15 (s, 6 H); 1.35 (s, 9 H); 2.53 (d, 2 H); 5.75 (d, 1 H); 6.57 (br, 1 H); 6.75 (td, 1 H); 12.15 (s, 1 H).

1-Aza-spiro[3.3]heptan-2-ona:

[0108]

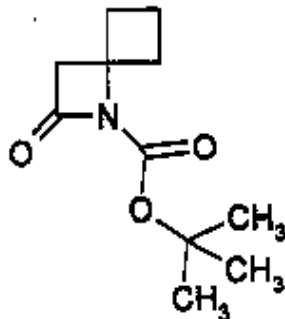


10 [0109] Metilenciclobutano (40.0g, 0.587 mol) fue disuelto en dietiléter (250 ml). A - 40°C clorosulfonilisocianato (26 ml, 0.294 mol) fue añadido gota a gota. La mezcla reactiva fue calentada a 10°C, una reacción exotérmica fue observada, y se formó una precipitación. La mezcla reactiva fue enfriada a -20 °C. Fue agitada durante 16 h, mientras se calentaba hasta alcanzar la temperatura ambiente. Una solución saturada acuosa de sulfito de sodio (100 ml) fue añadida gota a gota. La mezcla reactiva fue agitada enérgicamente durante 1 h. Otra solución saturada acuosa de sulfito de sodio (100 ml) fue añadida gota a gota. Hidrogenocarbonato de sodio sólido fue añadido, hasta pH 7. Diclorometano (500 ml) fue añadido. Las fases fueron separadas. La capa orgánica fue secada con sulfato de magnesio. El solvente fue eliminado al vacío, para dar 23.59 g de 1-aza-spiro[3.3]heptan-2-ona.

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): d 1.75 (m, 2 H); 2.26 (m, 2 H); 2.39 (m, 2 H); 2.96 (s, 2 H); 6.55 (br, 1 H).

terc-butiléster de ácido 2-oxo-1-azaspiro[3.3]heptano-1-carboxílico

20 [0110]

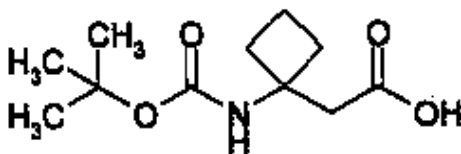


[0111] Una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (55.7 g, 0.211 mol) en diclorometano (100 ml) fue añadido gota a gota a una solución de 1-aza-spiro[3.3]heptan-2-ona, trietilamina (36 ml, 0.255 mol), y 4-dimetilaminopiridieno (2.6 g, 0.021 mol) en diclorometano (100 ml). La mezcla reactiva fue agitada durante 16 h a temperatura ambiente. Fue lavada con un 10% de solución acuosa de cloruro amónico (100 ml), agua (100 ml) y una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml). La capa orgánica fue secada con sulfato de magnesio. El solvente fue eliminado al vacío para dar 48.24 g de *terc*-butilester de ácido 2-oxo-1-azaspiro[3.3]heptano-1-carboxílico crudo, que fue usado para el siguiente paso sin purificación.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): d 1.55 (s, 9 H); 1.78 (m, 1 H); 1.92 (m, 1 H); 2.18 (m, 2 H); 2.90 (m, 2 H); 3.04 (s, 1H).

30 Ácido (1-(*terc*-Butoxicarbonilamino)ciclobutil)acético:

[0112]



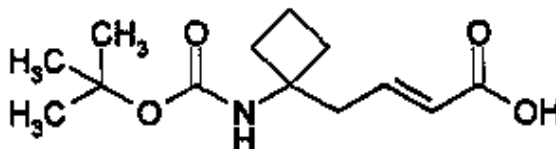
[0113] 1 N de solución acuosa de hidróxido de litio (227 ml, 227 mmol) se añadió a una solución de *terc*-butilester de ácido 2-oxo-1- azaspiro[3.3]heptano-1- carboxílico (48 g, 0.227 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml). La mezcla reactiva

fue agitada durante 2 h. Se añadió eter dietílico (200 ml) y agua (200 ml). La mezcla fue agitada durante 16 h. La capa orgánica fue aislada. La fase acuosa fue extraída con éter dietílico (200 ml). La fase acuosa fue acidificada con un 10% de solución acuosa de hidrógeno sulfato de sodio hasta pH 3. La precipitación formada fue filtrada, lavada con agua, y secada al vacío, para dar 38.84 g de ácido (1-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclobutil)acético.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): d 1.45 (s, 9 H); 1.85 (m, 1 H); 1.95 (m, 1 H); 2.25 (m, 4 H); 2.87 (m, 2 H); 5.15 y 6.20 (ambos br, juntos 1 H).

Ácido (2E)-4-(1-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclobutil)but-2-enoico:

[0114]

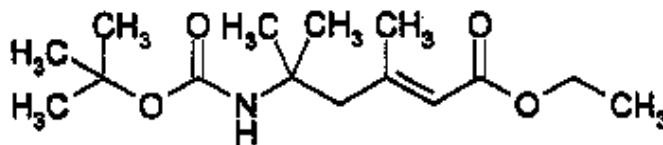


- 10 [0115] Ácido (2E)-4-(1-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclobutil)but-2-enoico fue sintetizado empezando con ácido (1-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclobutil)acético análogamente a la síntesis de ácido (2E)-5-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-metilhex-2-enoico empezando con ácido 3-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metilbutanoico.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): d 1.43 (s, 9 H); 1.84 (m, 1 H); 1.95 (m, 1 H); 2.10 (m, 2 H); 2.20 (m, 2 H); 2.70 (m, 2 H); 4.75 (br, 0.5 H); 5.90 (m, 1 H); 6.35 (br, 0.5 H); 6.95 (m, 1 H).

- 15 Etil éster de ácido (2E)-5-*tert*-butoxicarbonilamino-3,5-dimetilhex-2-enoico:

[0116]



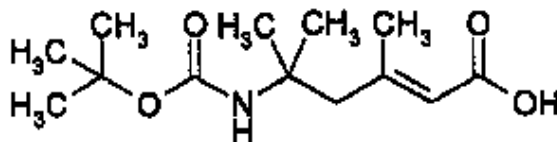
- [0117] Diacetona de oxalato de hidrógeno (30.0 g; 146 mmol) fue suspendido en tetrahidrofurano (400 ml). Una solución acuosa de hidróxido sódico (1 N; 146 ml) fue añadida. Dicarbonato de di-*tert*-butilo (38.3 g; 175 mmol) fue disuelto en tetrahidrofurano (100 ml) y adicionado gota a gota a la mezcla reactiva. La mezcla reactiva fue agitada durante 2 h a temperatura ambiente. Hidróxido sódico (1 N; 146 ml) fue adicionado y la mezcla reactiva fue agitada durante 12 h a temperatura ambiente. Se añadió agua (200 ml) y acetato de etilo (200 ml). La fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (4 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato de magnesio, y el solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en columna rápida en sílice (200 g), utilizando acetato de etilo /heptano (1:3) como eluyente, para proveer 28,4 g de *tert*-butil éster de ácido (1,1-dimetil-3-oxobutil) carbámico.

- [0118] Fosfonoacetato de trietilo (4.7 g; 20.9 mmol) fue disuelto en tetrahidrofurano (36 ml). Butóxido de *tert*-potasio (2,3 g; 20,9 mmol) fue adicionado y la mezcla reactiva fue agitada durante 40 min a temperatura ambiente. *tert*-butil éster de ácido (1,1-dimetil-3-oxobutil) carbámico (2,5 g; 11,6 mmol) fue disuelto en tetrahidrofurano (15 ml) y adicionado gota a gota a la mezcla de reacción que fue calentada con reflujo durante 12 h. Acetato de etilo (100 ml) y ácido clorhídrico (1 N; 100 ml) fueron adicionados y las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con acetato de sodio (saturado; 100 ml), secadas (sulfato de magnesio) y evaporadas al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en columna rápida en sílice (120 g) usando acetato de etilo/heptano (1:2) como eluyente para proveer 2,0 g de etil éster de ácido (2E)-5-*tert* butoxycarbonilamino-3,5-dimetilhex-2-enoico .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) d 1.25 (t, 3H); 1.30 (s, 6H); 1.44 (s, 9H); 2.21 (s, 3H); 2.58 (s, 2H); 4.14 (q, 2H); 4.48 (s, 1H); 5.65 (s, 1 H).

Ácido (2E)-5-*tert*-butoxicarbonilamino-3,5-dimetilhex-2- enoico:

[0119]

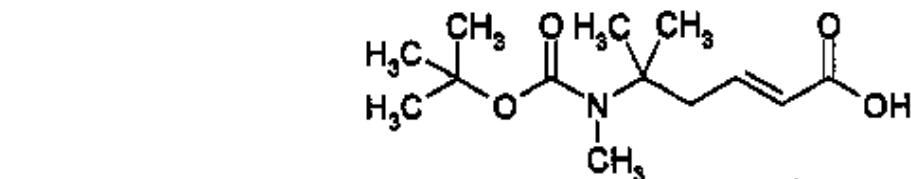


[0120] Etil éster de ácido (2E)-5-*tert*-butoxicarbonilamino-3,5-dimetilhex-2-enoico (1,95 g; 6,83 mmol) fue disuelto en 1,4-dioxano (25 ml) y agua (15 ml). Hidróxido de litio (0,18 g; 7,52 mmol) fue adicionado y la mezcla reactiva fue agitada durante 12 h a temperatura ambiente. Se añadió agua (150 ml) y *tert*-butil metil éter (150 ml). La fase acuosa fue diluida con un 10% de solución acuosa de hidrogenosulfato de sodio hasta pH 2,5 y extraída con de *tert*-butil metil éter (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato de magnesio y evaporadas al vacío. El residuo fue

recristalizado de heptano (20 ml) para proveer 0,6 g de ácido (2E)-5-*tert*-butoxicarbonilamino-3,5-dimetilhex-2-enoico.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.29 (s, 6H); 1.44 (s, 9H); 2.23 (s, 3H); 2.62 (s, 2H); 4.45 (s, 1 H); 5.66 (s, 1H).

Ácido (2E)-5-(*N*-(*tert* butoxicarbonil)-*N*-metilamino)-5-metilhex-2-enoico.



10

[0122] Ácido (2E)-5-(*tert*-Butiloxicarbonilamino)-5-metilhex-2-enoico (5,00 g; 20,6 mmol) fue disuelto en tetrahidrofurano (70 ml). Metilioduro (10,3 ml; 164 mmol) fue adicionado y la solución fue enfriada a 0° C. Se añadió hidruro sódico (60% en aceite) (2,07 g; 61,6 mmol) en partes y la solución fue agitada a temperatura ambiente durante cuatro días. Acetato de etilo (70 ml) y agua (60 ml) fue añadido gota a gota y el solvente fue eliminado al vacío. El producto bruto fue disuelto en agua (40 ml) y éter (40 ml). La fase orgánica fue lavada con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (30 ml). Las fases acuosas fueron mezcladas y se añadió un 5% de ácido cítrico acuoso a pH 3. La fase acuosa fue extraída con etilacetato (4 x 50 ml). La fase orgánica fue lavada con agua (2 x 40 ml), una solución acuosa de tiosulfato de sodio (5%; 40 ml), agua (40 ml), secada con MgSO₄ y el solvente fueron eliminados al vacío. El residuo fue disuelto en etilacetato (45 ml) y lavado con una solución acuosa de hidrogenosulfato de sodio (10%; 3 x 30 ml), secado con MgSO₄ y concentrado al vacío para dar 4,00 g de ácido (2E)-5-(*N*-(*tert* butoxicarbonil)-*N*-metilamino)-5-metilhex-2-enoico.

15

20

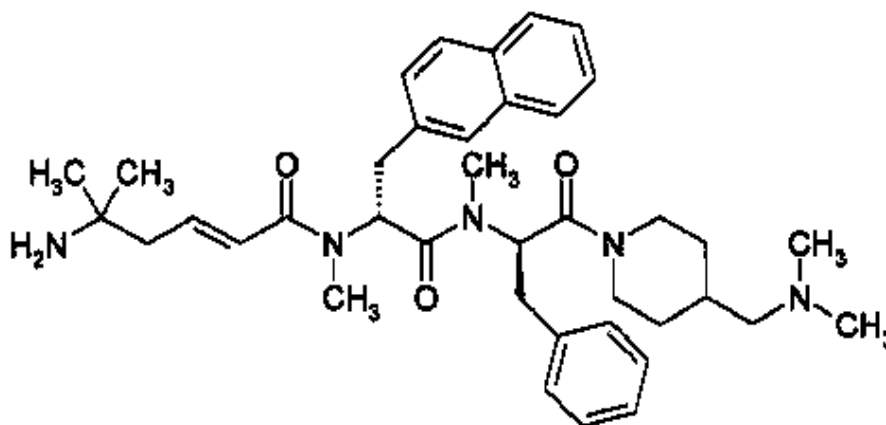
¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.38 (s, 6H), 1.45 (s, 9H); 2.80 (d, 2H); 2.85 (s, 3H); 5.88 (d, 1H); 7.01 (q, 1H).

Ejemplo 1

25

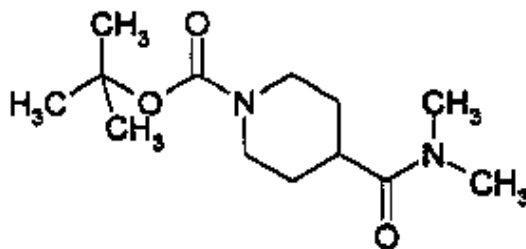
N-((1R)-1-{*N*-[(1R)-1-bencil-2-(4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-2-oxoetil]-*N*-metilcarbamoil}-2-(2-naftil)etil)-*N*-metilamida de ácido (2E)-5-amino-5-metilhex-2-enoico

[0123]



tert-butil éster de ácido de 4-(dimetilcarbamoil)piperidina-1- carboxílico

[0124]

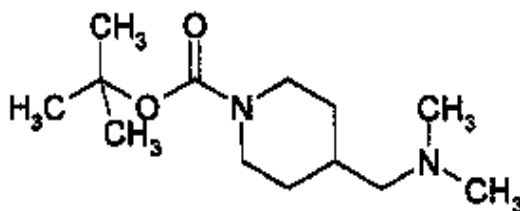


[0125] Ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidina-4-carboxílico (8.0 g, 35 mmol) fue disuelto en diclorometano (70 ml) y N,N-dimetilformamida (35 ml). 1-Hidroxi-7-azabenzotriazol (4.75 g, 35 mmol) fue añadido. La solución fue enfriada a 0 °C. Se añadió hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (6.69 g, 35 mmol). La mezcla reactiva fue agitada durante 20 min a 0 °C. Una solución 5.6 M de dimetilamina en etanol (37 ml, 209 mmol) fue añadida. La mezcla reactiva fue agitada durante 3 días, mientras se calentaba hasta lograr la temperatura ambiente. Fue diluida con acetato de etilo (400 ml) y lavada con un 10% de solución acuosa de hidrógeno sulfato de sodio (400 ml). La fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (300 ml) y secada con sulfato de magnesio. El solvente fue eliminado al vacío. El producto bruto fue purificado por cromatografía en columna rápida en sílice (300 g), usando diclorometano/metanol 20:1 como eluyente, para dar 4.56 g de *tert*-butil éster de ácido 4-(dimetilcarbamoil)piperidina-1-carboxílico .

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.47 (s, 9 H); 1.70 (m, 4 H); 2.60 - 2.90 (m, 3 H); 2.96 (s, 3 H); 3.08 (s, 3 H); 4.17 (m, 2 H).

tert-butil éster de ácido 4-((dimetilamino)metil)piperidina-1-carboxílico

[0126]



15

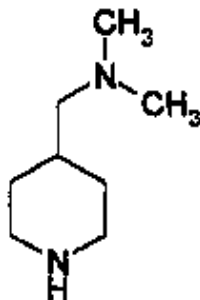
[0127] A 0 °C una solución de *tert*-butil éster de ácido 4-((dimetilamino)metil)piperidina-1-carboxílico (4.56 g, 18 mmol) en tetrahydrofurano (80 ml) fue añadida gota a gota a una suspensión de borohidruro de sodio (1.61 g, 43 mmol) en tetrahydrofurano (80 ml). La mezcla reactiva fue agitada durante 20 min a 0 °C. Una solución de yodo 4.51 g, 18 mmol) en tetrahydrofurano (80 ml) fue añadida gota a gota a 0 °C. La mezcla reactiva fue calentada a reflujo durante 16 h. Fue enfriada a 4 °C. Se añadió metanol (200 ml) gota a gota. El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en una solución acuosa al 20% de hidróxido sódico (200 ml) y *tert*-butil éster de ácido carboxílico (150 ml). Las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con éter *tert*-butílico de ácido carboxílico (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato de magnesio. El solvente fue eliminado al vacío. El producto bruto fue purificado por cromatografía en columna rápida en sílice (100 g), usando diclorometano/metanol/25% de amoníaco acuoso (100:10:1) como eluyente, para dar 4.07 g de *tert*-butil éster de ácido 4-((dimetilamino)metil)piperidina-1-carboxílico.

20

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.22 (m, 2 H); 1.44 (s, 9 H); 1.85 (d, 2 H); 2.09 (m, 1 H); 2.61 (s, 6 H); 2.65 (m, 2 H); 2.78 (t, 2 H); 4.05 (d, 2 H).

N,N-Dimetil-N-((piperidin-4-il)metil)amina

[0128]



30

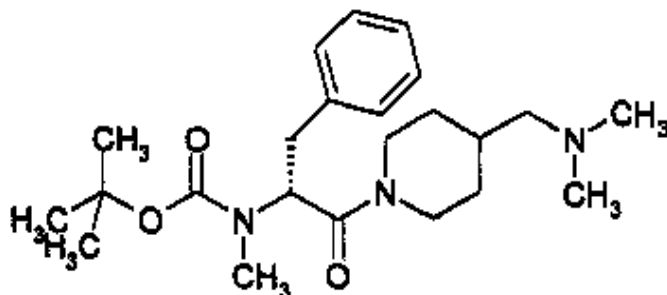
[0129] Una solución 3 M de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (120 ml, 360 mmol) se añadió a una solución de

tert-butil éster de ácido 4-((dimetilamino)metil)piperidina-1-carboxílico (2.0 g, 14 mmol) en acetato de etilo (50 ml). La mezcla reactiva fue agitada durante 30 min a temperatura ambiente. El solvente fue eliminado al vacío para dar 2.3 g de sal de dihidrocloruro cruda de N,N-dimetil-N-((piperidin-4-il)metil)amina, que fue usado sin purificación para el siguiente paso.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , valores seleccionados): δ 1.48 (m, 2 H); 1.92 (s, 6 H); 3.22 (d, 2 H).

tert-butil éster de ácido N-[(1R)-1-bencil-2-(4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbámico.

[0130]

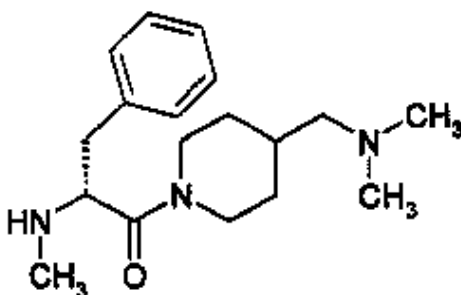


10 [0131] A 0°C , hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1.158 g, 6.04 mmol) se añadió a una solución de ácido (2R)-2-(N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-metilamino)-3-fenilpropiónico (1.69 g, 6.04 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0.822 g, 6.04 mmol) en diclorometano (25 ml) y N,N-dimetilformamida (12 ml). La mezcla reactiva fue agitada durante 20 min a 0°C . Una solución de sal de dihidrocloruro cruda de N,N-dimetil-N-((piperidin-4-il)metil)amina (1.3 g, 6.04 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) y diclorometano (5 ml) y etildisopropilamina (6.2 ml, 36.25 mmol) fueron adicionados sucesivamente. La mezcla reactiva fue agitada durante 16 h, mientras se calentaba hasta lograr una temperatura ambiente. Fue diluida con acetato de etilo (100 ml) y lavada con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml). La capa orgánica fue secada con sulfato de magnesio. El solvente fue eliminado al vacío. El producto bruto fue purificado por cromatografía flash en sílice (100 g), usando diclorometano/metanol/25% de amoníaco acuoso (200:10:1) como eluyente, para dar 1.22 g de *tert*-butil éster de ácido N-[(1R)-1-bencil-2-(4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbámico.

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , valores seleccionados): δ 1.28, 1.11, 1.37, y 1.38 (todos s, juntos 9 H); 4.00 (m, 1 H); 4.57 (m, 1 H); 4.97 y 5.28 (ambos t, juntos 1 H); 7.10 - 7.40 (m, 5 H). MS: 404 $[\text{M}+1]^+$

(2R)-1-(4-((Dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-2-(metilamino)-3-fenilpropan-1-ona

[0132]

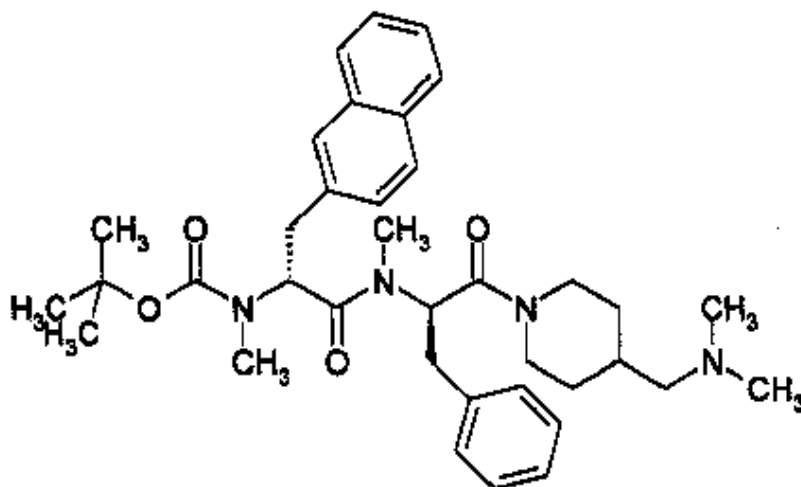


25 [0133] A 0°C , se añadió ácido trifluoroacético (20 ml) a una solución de *tert*-butil éster de ácido N-[(1R)-1-bencil-2-(4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbámico (1.22 g, 3.02 mmol) en diclorometano (20 ml). La mezcla reactiva fue agitada durante 1 h a 0°C . Los solventes fueron eliminados al vacío. El residuo fue disuelto en diclorometano (70 ml) y el solvente fue eliminado al vacío. Este procedimiento fue repetido dos veces. El producto bruto fue purificado por cromatografía en columna rápida en sílice (100 g), usando diclorometano/metanol/25% de amoníaco acuoso (100:10:1), para dar 659 mg de (2R)-1-(4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-2-(metilamino)-3-fenilpropan-1-ona.

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , valores seleccionados): δ 0.91 y 1.47 (m y d, juntos 1 H); 1.27 (m, 1 H); 4.62 (t, 1 H).

tert-butil éster de ácido N-[(1R)-1-(N-[(1R)-1-Bencil-2-(4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-yl)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoilo)-2-(2-naftil)etil]-N-metilcarbámico

[0134]

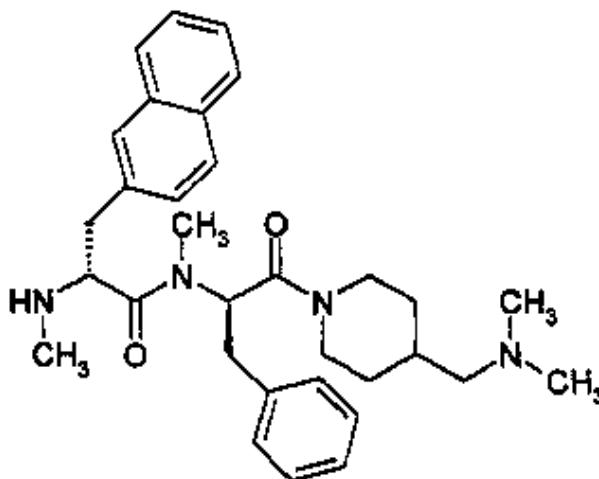


[0135] A 0 °C, hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (416 mg, 2.17 mmol) se añadió a una solución de ácido (2R)-2-(N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-metilamino)-3-(2-naftil)-propiónico (715 mg, 2.17 mmol) y de 1 hidroxí-7-azabenzotriazol (296 mg, 2.17 mmol) en diclorometano (20 ml) y N,N-dimetilformamida (10 ml). La mezcla reactiva fue agitada durante 20 min a 0 °C. Una solución de (2R)-1-(4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-2-(metilamino)-3-fenilpropan-1-ona (659 mg, 2.17 mmol) en diclorometano (10 ml) y N,N-dimetilformamida (5 ml) y etilidisopropilamina (0.56 ml, 3.26 mmol) fueron adicionados sucesivamente. La mezcla reactiva fue agitada durante 16 h, mientras se estaba calentando hasta alcanzar la temperatura ambiente. Fue diluida con acetato de etilo (100 ml) y lavada con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml). La solución acuosa fue extraída con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato de magnesio. El solvente fue eliminado al vacío. El producto bruto fue purificado por cromatografía en columna rápida en sílice (80 g), usando acetato de etilo/heptano/trietilamina (1:1:0.08) como eluyente, para dar 1.05 g de *tert*-butil éster de ácido N-((1R)-1-[N-[(1R)-1-bencil-2-(4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil]-2-(2-naftil)etil)-N-metilcarbámico

¹H-NMR (CDCl₃, valores seleccionados): δ 1.24 y 1.42 (ambos s, juntos 9 H); 5.04, 5.28, 5.44, 5.54, 5.73 (m, dd, dd, dd, y m, juntos 3 H);

(2R)-N-[(1R)-1-Bencil-2-(4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metil-2-(metilamino)-3-(2-naftil) propionamida

[0136]

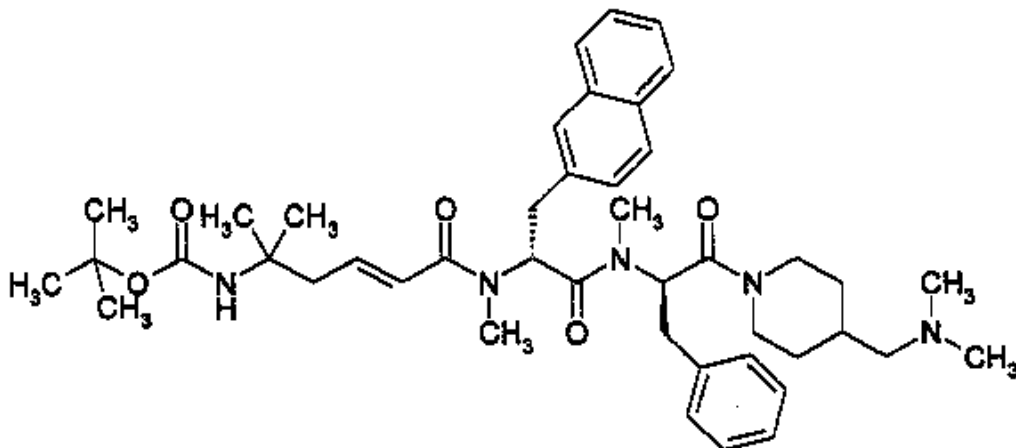


[0137] A 0 °C, ácido trifluoroacético (18 ml) se añadió a una solución de *tert*-butil éster de ácido N-((1R)-1-[N-[(1R)-1-bencil-2-(4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil]-2-(2-naftil)etil)-N-metilcarbámico (1.05 g, 1.71 mmol) en diclorometano (18 ml). La mezcla reactiva fue agitada durante 50 min a 0 °C. Los solventes fueron eliminados al vacío. El residuo fue disuelto en diclorometano (50 ml) y el solvente fue eliminado al vacío. Este procedimiento fue repetido dos veces. El producto bruto fue purificado por cromatografía en columna rápida en sílice (80 g), usando diclorometano/metanol/25% amoníaco acuoso como eluyente, para dar 846 mg de (2R)-N-[(1R)-1-bencil-2-(4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metil-2-(metilamino)-3-(2-naftil)propionamida.

¹H-NMR (CDCl₃, valores seleccionados): δ 0.60 (m, 1 H); 4.38 (t, 1 H); 5.72 y 5.79 (ambos t, juntos 1 H).

tert-butil éster de ácido {(3E)-4-[N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-(4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil)-2-(2-naftil)etil)-N-metilcarbamoil]-1,1-dimetilbut-3-enil}carbámico.

[0138]



5 [0139] A 0 °C, hidrocioruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (112 mg, 0.58 mmol) se añadió a una solución de ácido (2E)-5-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-metilhex-2-enoico (142 mg, 0.58 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (79 mg, 0.58 mmol) en diclorometano (10 ml) y N,N-dimetilformamida (5 ml). La mezcla reactiva fue agitada durante 20 min a 0 °C. Una solución de (2R)-N-[(1R)-1-bencil-2-(4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metil-2-(metilamino)-3-(2-naftil)propionamida (300 mg, 0.58 mmol) en diclorometano (5 ml) y N,N-dimetilformamida (5 ml) y etildiisopropilamina
10 fueron adicionados sucesivamente. La mezcla reactiva fue agitada durante 3 días, mientras se calentaba hasta alcanzar la temperatura ambiente. Fue diluida con acetato de etilo (70 ml) y lavada con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (70 ml). La fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio. El solvente fue eliminado al vacío. El producto bruto fue purificado por cromatografía en columna rápida en sílice (70 g), usando diclorometano/metanol/25% amoníaco acuoso (200:10:1) como eluyente, para dar 313 g de *tert*-butil éster de ácido {(3E)-4-[N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-(4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil)-2-(2-naftil)etil)-N-metilcarbamoil]-1,1-dimetilbut-3-enil} carbámico.

15 ¹H-NMR (CDCl₃, valores seleccionados): δ 1.28 y 1.30 (ambos s, juntos 6 H); 1.42 (s, 9H); 2.23, 2.27, 2.38, 2.43, 2.51, 2.52, 2.81, y 2.82 (todos s, juntos 12 H); 5.56, 5.76, y 5.90 (m, m, y dd, juntos 2 H); 6.17 y 6.19 (ambos dd, juntos 1 H); 6.94 (m, 1 H).

[0140] A 0 °C, ácido trifluoroacético (6 ml) se añadió a una solución de *tert*-butil éster de ácido {(3E)-4-[N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-(4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil)-2-(2-naftil)etil)-N-metilcarbamoil]-1,1-dimetilbut-3-enil} carbámico (212 mg, 0,29 mmol) en diclorometano (6 ml). La mezcla reactiva fue agitada durante 20 min a 0 °C. Fue diluida con diclorometano (30 ml). Una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (30 ml) fue añadida gota a gota. Se añadió hidrógeno carbonato de sodio sólido, se obtuvo hasta pH 7. Las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato de magnesio. El solvente fue eliminado al vacío. El producto bruto fue purificado por cromatografía en columna rápida en sílice (20 g), usando diclorometano/metanol/25% amoníaco acuoso (100:10:1) como eluyente, para dar 5 mg del compuesto del título.

30 ¹H-NMR (CDCl₃, valores seleccionados): δ 1.20 (s, 6 H); 2.28, 2.32, 2.41, 2.49, 2.56, 2.57, 2.82, y 2.83 (todos s, juntos 12 H); 5.58, 5.78, y 5.92 (m, m, y dd, juntos 2 H); 6.16 y 6.19 (ambos d, juntos 1 H); 7.00 (m, 1 H).

HPLC: 39.23 min (A1).

41.55 min (B1).

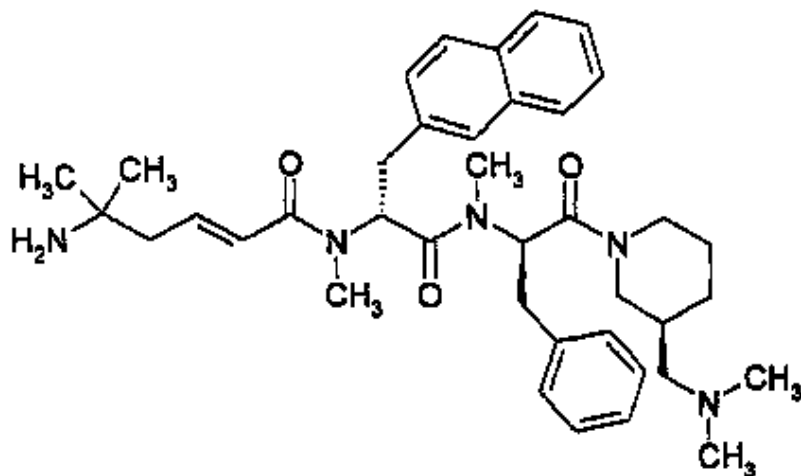
MS: 640.4 [M+1]⁺.

35 [0141] Para pruebas biológicas, el compuesto del título fue transferido en su sal de acetato por liofilización con 0.5 M de ácido acético (40 ml).

Ejemplo 2

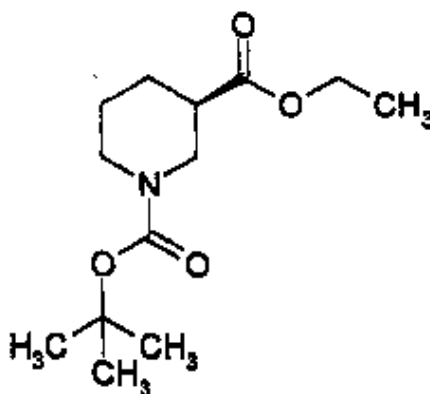
N-[(1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-(3S)-3-(dimetilaminometil)piperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil)-2-(2-naftil)etil]-N-metilamida de ácido (2E)-5-amino-5-metilhex-2-enoico

[0142]



1-*tert*-butil éster 3-etil éster de ácido (3R)-piperidina-1,3-dicarboxílico

[0143]

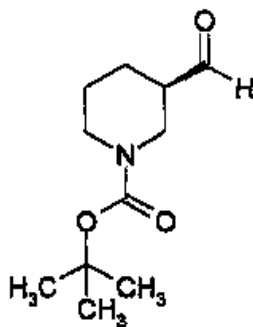


- 5 [0144] (R)-etil nipetcotato tarttrato (10.0 g, 32.5 mmol) fueron suspendidos en tetrahidrofurano (90 ml). Se añadió una solución 1 N de hidróxido sódico en agua (98 ml, 98 mmol). Una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (7.10 g, 32.5 mmol) fue añadida en tetrahidrofurano (90 ml). La mezcla reactiva fue agitada durante 16 h a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (400 ml). La mezcla reactiva fue lavada con una solución acuosa al 10% de sulfato de hidrógeno de sodio (400 ml). La solución acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas
- 10 fueron lavadas con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (200 ml) y secadas con sulfato de magnesio. El solvente fue eliminado al vacío. El producto bruto fue purificado por cromatografía en columna rápida en sílice (90 g), usando acetato de etilo/heptano 1:4 como eluyente, para dar 4,13 g de 1-*tert*-butil éster 3-etil éster de ácido (3R)-piperidina-1,3-dicarboxílico.

15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.27 (t, 3 H); 1.48 (s, 9 H); 1.54 (m, 1 H); 1.62 (m, 1 H); 1.73 (m, 2H); 2.05 (m, 1 H); 2.45 (m, 1 H); 2.81 (m, 1 H); 2.98 (br, 1 H); 3.93 (m, 1 H); 4.14 (q, 1 H).

tert-butil éster de ácido (3R)-3-Formilpiperidina-1-carboxílico

[0145]

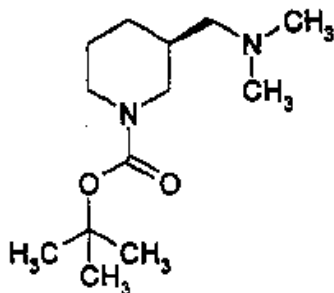


[0146] Una solución 1,2 M de diisobutilaluminio hidruro en tolueno (30,8 ml, 36.9 mmol) fue añadida a -78 °C a una solución de 1-terc-butil éster 3-etil éster de ácido (3R)-piperidina-1,3-dicarboxílico (4,13 g, 16.1 mmol) en éter dietílico (30 ml). La mezcla reactiva fue agitada durante 2.5 h a -78 °C. Se añadió agua (9.6 ml) gota a gota. La mezcla reactiva fue calentada a temperatura ambiente. La precipitación fue eliminada por filtración a través de un tapón de celita. La celita fue lavada con terc-butil metil éter (3 x 100 ml). Los líquidos fueron combinados y secados con sulfato de magnesio. El solvente fue eliminado al vacío, para dar 1.94 g de terc-butil éster de ácido (3R)-3-formilpiperidina-1-carboxílico crudo, que fue usado para el siguiente paso sin una purificación adicional.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.45 (s, 9H); 1.67 (m, 2 H); 1.95 (m, 1 H); 2.43 (m, 1 H); 3.10 (m, 1 H); 3.32 (dd, 1 H); 3.52 (d, 1 H); 3.66 (m, 1 H); 3.95 (m, 1 H); 9.69 (s, 1 H).

terc-butil éster de ácido (3S)-3-(Dimetilaminometil)piperidina-1-carboxílico

[0147]

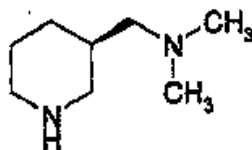


[0148] Una solución de terc-butil éster de ácido (3R)-3-formilpiperidina-1-carboxílico crudo (1.94 g, 9.1 mmol) fue preparada en diclorometano (80 ml). Una solución 5.6 M de dimetilamina en etanol (3.2 ml, 18.2 mmol) y tamices moleculares fueron adicionados sucesivamente. Triacetoxiborohidruro de sodio (5.78 g, 27.3 mmol) se añadió a esta mezcla. Ácido acético (1.04 ml, 18.2 mmol) fue añadido. La mezcla reactiva fue agitada durante 16 h a temperatura ambiente. Una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (70 ml) y terc-butil metil éter (70 ml) fueron adicionados. Las fases fueron separadas. La solución acuosa fue extraída con terc-butil metil éter (3 x 70 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato de magnesio. El solvente fue eliminado al vacío. El producto bruto fue purificado por cromatografía en columna rápida en sílice (40 g), usando diclorometano/metanol/25% amoníaco acuoso (100:10:1) como eluyente, para dar 866 mg de terc-butil éster de ácido (3S)-3-(dimetilaminometil)piperidina-1-carboxílico.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.10 (m, 1 H); 1.45 (s, 9 H); 1.45 (m, 1 H); 1.64 (m, 2 H); 1.85 (m, 1 H); 2.10 (m, 2 H); 2.20 (s, 6 H); 2.50 (br, 1 H); 2.79 (m, 1 H); 3.95 (m, 2 H).

N,N-Dimetil-N-((3R)-piperidin-3-il)metilamina

[0149]

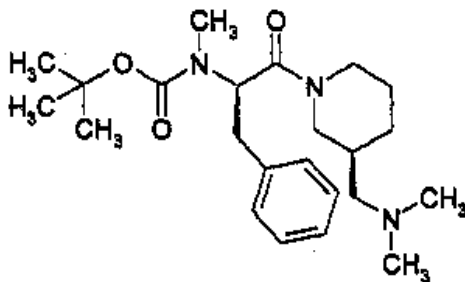


[0150] terc-butil éster de ácido (3S)-3-(dimetilaminometil)piperidina-1-carboxílico (1.25 g, 5.15 mmol) fue disuelto en acetato de etilo (30 ml). Una solución 2.7 M de hidrógeno cloruro en acetato de etilo (75 ml, 203 mmol) fue añadida. La mezcla reactiva fue agitada durante 45 min a temperatura ambiente. El solvente fue eliminado al vacío para dar 976 mg

de sal de dihidrocloruro cruda de N,N-dimetil-N-(((3R)-piperidin-3-il)metil)amina, que fue usado para el siguiente paso sin purificación adicional.

¹H-NMR (CD₃OD): δ 1.42 (m, 1 H); 1.86 (m, 1 H); 2.00 (m, 2 H); 2.38 (m, 1 H); 2.85 (t, 1 H); 2.95 (s, 6 H); 2.98 (m, 1 H); 3.16 (m, 2 H); 3.42 (m, 1 H); 3.53 (m, 1 H).

5 terc-butil éster de ácido N-[(1R)-1-Bencil-2-((3S)-3-(dimetilaminometil)piperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbámico
[0151]

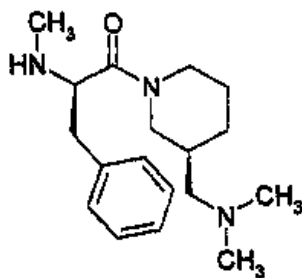


[0152] A 0 °C N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida hidrocloreto (870 mg, 4.54 mmol) se añadió a una solución de ácido (2R)-2-(N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-metilamino)-3-fenilpropiónico (1.27 g, 4.54 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (617 mg, 4.54 mmol) en diclorometano (20 ml) y N,N-dimetilformamida (10 ml). La mezcla reactiva fue agitada durante 20 min a 0 °C. Una solución de la sal de dihidrocloruro cruda de N,N-dimetil-N-(((3R)-piperidin-3-il) metil)amina (976 mg, 4.54 mmol) en diclorometano (20 ml) y N,N-dimetilformamida (10 ml) y etildiisopropilamina (3.9 ml, 22.7 mmol) fueron adicionados sucesivamente. La mezcla reactiva fue agitada durante 3 días, mientras se calentaba hasta alcanzar una temperatura ambiente. Acetato de etilo (300 ml) fue añadido. La solución fue lavada con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (300 ml). La fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio. El solvente fue eliminado al vacío. El producto bruto fue purificado por cromatografía en columna rápida en sílice (90 g), usando diclorometano/metanol/25% amoníaco acuoso (100:10:1) como eluyente, para dar 1.69 g de *tert*-butil éster de ácido N-[(1R)-1-bencil-2-((3S)-3-(dimetilaminometil)piperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbámico.

10 ¹H-NMR (CDCl₃, valores seleccionados): δ 1.20, 1.24, 1.31, y 1.32 (todos s, juntos 9 H); 2.12, 2.13, y 2.18 (todos s, juntos 6 H); 2.81 (m, 3 H); 4.97 y 5.30 (ambos m, juntos 1 H); 7.05 - 7.35 (m, 5 H).

(2R)-1-((3S)-3-((Dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-2-metilamino-3-fenilpropan-1-ona

[0153]

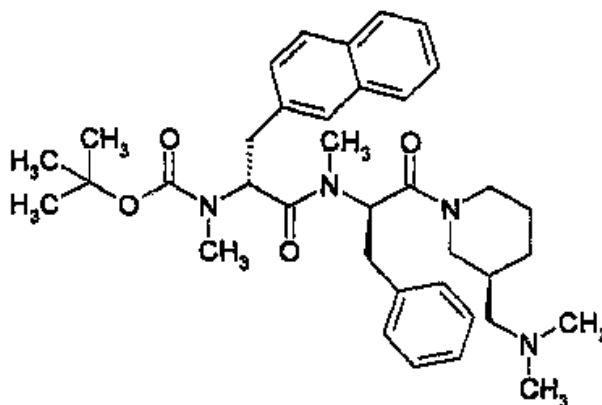


25 [0154] A 0 °C, ácido trifluoroacético (25 ml) se añadió a una solución de *tert*-butil éster de ácido N-[(1R)-1-bencil-2-((3S)-3-(dimetilaminometil)piperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbámico (1.69 g, 4.2 mmol) en diclorometano (25 ml). La mezcla reactiva fue agitada durante 30 min a 0 °C. El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en diclorometano (100 ml) y el solvente fue eliminado al vacío. Este procedimiento fue repetido dos veces. El producto bruto fue purificado por cromatografía en columna rápida en sílice (90 g), usando diclorometano/metanol/25% amoníaco acuoso (100:10:1) como eluyente, para dar 1.15 g de (2R)-1-((3S)-3-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-2-metilamino-3-fenilpropan-1-ona.

30 ¹H-NMR (CDCl₃, valores seleccionados): δ 0.38, 1.11, 1.37, y 1.65 (todos m, juntos 4 H); 2.11, 2.19, 2.25, y 2.31 (todos s, juntos 9 H); 4.37 y 4.53 (ambos m, juntos 1 H); 7.10 - 7.35 (m, 5 H).

35 *tert*-butil éster de ácido N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-((3S)-3-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil}-2-(2-naftil)etil)-N-metilcarbámico

[0155]

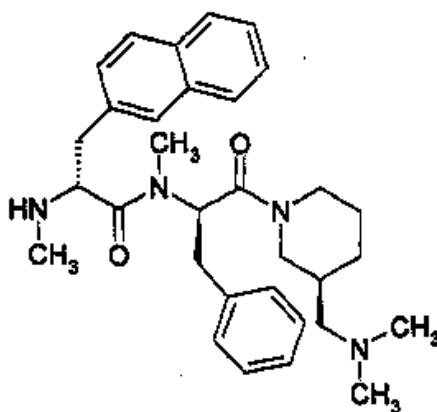


[0156] A 0 °C hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (379 mg, 1.98 mmol) se añadió a una solución de ácido (2R)-2-(N-(*terc*-butoxicarbonil)-N-metilamino)-3-(2-naftil)-propiónico (651 mg, 1.98 mmol) y de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (269 mg, 1.98 mmol) en diclorometano (10 ml) y N,N-dimetilformamida (5 ml). La mezcla reactiva fue agitada durante 20 min a 0 °C. Una solución de (2R)-1-((3S)-3-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-2-metilamino-3-fenilpropan-1-ona (600 mg, 1.98 mmol) en diclorometano (10 ml) y etildiisopropilamina (0.51 ml, 2.97 mmol) fueron adicionados sucesivamente. La mezcla reactiva fue agitada durante 3 días, mientras se calentaba hasta la temperatura ambiente. Acetato de etilo (100 ml) fue añadido. La solución fue lavada con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml). La fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio. El solvente fue eliminado al vacío. El producto bruto fue purificado por cromatografía en columna rápida en sílice (90 g), usando diclorometano/metano/25% amoníaco acuoso (100:10:1) como eluyente, para dar 1.18 g de *terc*-butil éster de ácido N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-((3S)-3-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil}-2-(2-naftil)etil)-N-metilcarbámico.

¹ H-NMR (CDCl₃, valores seleccionados): δ 0.45 y 0.71 (ambos m, juntos 1 H); 1.03, 1.05, 1.15, 1.20, 1.28, 1.36, y 1.42 (todos s, juntos 9 H); 2.12, 2.15, 2.21, 2.26, 2.29, 2.85 (todos s, juntos 6 H); 5.05, 5.44, 5.58, 5.71, 5.85, y 6.00 (todos s, juntos 2 H); 7.10 - 7.80 (m, 12 H).

(2R)-N-[(1R)-1-Bencil-2-((3S)-3-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metil-2-(metilamino)-3-(2-naftil)propionamida

[0157]



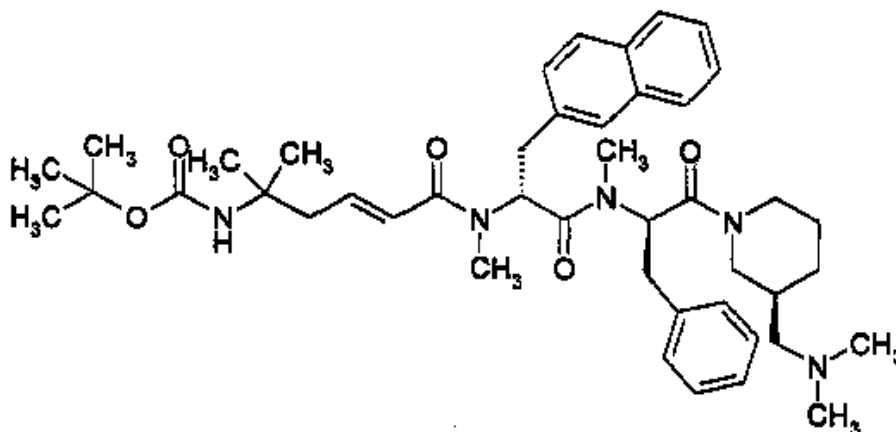
20

[0158] A 0 °C, ácido trifluoroacético (20 ml) se añadió a una solución de *terc*-butil éster de ácido N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-((3S)-3-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil}-2-(2-naftil)etil)-N-metilcarbámico (1.18g, 1.92 mmol) en diclorometano (20 ml). La mezcla reactiva fue agitada durante 50 min a 0 °C. El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en diclorometano (80 ml) y el solvente fue eliminado al vacío. Este procedimiento fue repetido dos veces. El producto bruto fue purificado por cromatografía en columna rápida en sílice (40 g), usando diclorometano/metanol/25% amoníaco acuoso (100:10:1) como eluyente, para dar 788 mg de (2R)-N-[(1R)-1-bencil-2-((3S)-3-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metil-2-(metilamino)-3-(2-naftil)-propionamida.

¹ H-NMR (CDCl₃, valores seleccionados): δ 2.01 y 2.25 (ambos s, juntos 9 H); 3.72 (m, 2 H); 3.95 y 4.27 (ambos m, juntos 1 H); 5.77, 5.86, y 6.03 (t, m, y dd, juntos 1 H); 7.10 y 7.85 (m, 12 H).

30 *terc*-butil éster de ácido {(3E)-4-[N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-((3S)-3-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil}-2-(2-naftil)etil)-N-metilcarbamoil]-1,1-dimetilbut-3-enil}carbámico

[0159]



[0160] A 0 °C, hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (105 mg, 0.55 mol) se añadió a una solución de (2E)-5-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-metilhex-2-enoico (136 mg, 0.55 mmol) y 1-hidroxi-7- azabenzotriazol (74 mg, 0.55 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla reactiva fue agitada durante 20 min a 0 °C. Una solución de (2R)-N-[(1R)-1-bencil-2-((3S)-3-((dimetilamino)methyl)piperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metil-2-(metilamino)-3-(2-naftil)propionamida (281 mg, 0.55 mmol) en diclorometano (5 ml) y N,N-dimetilformamida (5 ml) y etildiisopropilamina (0.094 ml, 0.55 mmol) fueron adicionados sucesivamente. La mezcla reactiva fue agitada durante 16 h, mientras se calentaba hasta la temperatura ambiente. Fue diluida con acetato de etilo (70 ml) y lavada con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (70 ml). La fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio. El solvente fue eliminado al vacío. El producto bruto fue purificado por cromatografía en columna rápida en sílice (40 g), usando diclorometano/metanol/25% amoniaco acuoso (100:10: 1) como eluyente, para dar 398 mg de *tert*-butil éster de ácido {(3E)-4-[N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-((3S)-3-((dimetilamino)methyl)piperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil]-2-(2-naftil)etil)-N-metilcarbamoil]-1,1-dimetilbut-3-enil}carbámico.

¹ H-NMR (CDCl₃, valores seleccionados): δ 1.44 (s, 9 H); 5.58, 5.75, y 5.86 (todos m, 2 H); 6.09 y 6.17 (ambos d, juntos 1 H); 6.84 (m, 1 H); 7.10 - 7.80 (m, 12 H).

[0161] A 0 °C, ácido trifluoroacético (7 ml) se añadió a una solución de *tert*-butil éster de ácido {(3E)-4-[N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-((3S)-3-((dimetilamino)methyl)piperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil]-2-(2-naftil)etil)-N-metilcarbamoil]-1,1-dimetilbut-3-enil}carbámico (398 mg, 0.54 mmol) en diclorometano (7 ml). La mezcla reactiva fue agitada durante 40 min a 0 °C. El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en diclorometano (20 ml) y el solvente fue eliminado al vacío. Éste procedimiento fue repetido dos veces. El producto bruto fue purificado por cromatografía en columna rápida en sílice (40 g), usando diclorometano/metanol/25% amoniaco acuoso (100:10:1) como eluyente, para dar 150 mg del compuesto del título.

¹ H-NMR (CDCl₃, valores seleccionados): δ 1.08, 1.12, 1.14, y 1.15 (todos s, juntos 6 H), 5.46, 5.59, 5.75, y 5.94 (todos m, juntos 2 H); 6.15 (m, 1H); 6.93 (m, 1 H).

HPLC 27. 5 min (A1).

30. 23min (B1).

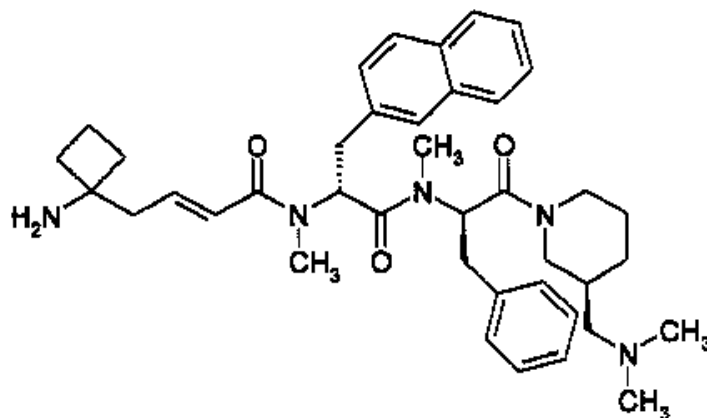
LC-MS: 640.4 [M+1]⁺ a 8.54 min.

[0162] Para llevar a cabo pruebas biológicas, el compuesto del título fue transferido en su sal de acetato, por liofilización de 0.5 M ácido acético (40 ml).

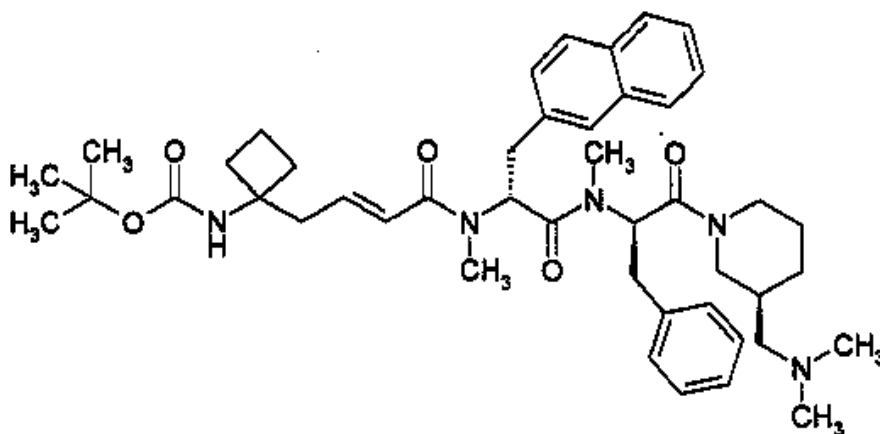
Ejemplo 3

N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-((3S)-3-(dimetilaminometil)piperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil]-2-(2-naftil)etil)-N-metilamida de ácido (2E)-4-(1-aminociclobutil)but-2-enoico

[0163]



terc-butil éster de ácido (1-((2E)-3-[N-((1R)-1-[N-((1R)-1-Bencil-2-((3S)-3-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoi]-2-(2-naftil)etil)-N-metilcarbamoi]alil)ciclobutil)carbámico



5 [0164] A 0 °C, hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (85 mg, 0.44 mmol) se añadió a una solución de ácido (2E)-5-(*terc*-butoxicarbonilamino)-5-metilhex-2-enoico (113 mg, 0.44 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (60 mg, 0.44 mmol) en diclorometano (5 ml) y N,N-dimetilformamida (5 ml). La mezcla reactiva fue agitada durante 20 min a 0 °C. Una solución de (2R)-N-[(1R)-1-bencil-2-((3S)-3-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metil-2-(metilamino)-3-(2-naftil)propionamida (228 mg, 0.44 mmol) en diclorometano (10 ml) y etildisopropilamina (0.07 ml, 0.44 mmol) fueron adicionados sucesivamente. La mezcla reactiva fue agitada durante 16 h, mientras se calentaba hasta la temperatura ambiente. Fue diluida con acetato de etilo (70 ml) y lavada con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (70 ml). La fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio. El solvente fue eliminado al vacío. El producto bruto fue purificado por cromatografía en columna rápida en sílice (40 g), usando diclorometano/metanol/25% amoníaco acuoso (100:10: 1) como eluyente, para dar 314 mg de *terc*-butil éster de ácido (1-((2E)-3-[N-((1R)-1-[N-((1R)-1-bencil-2-((3S)-3-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoi]-2-(2-naftil)etil)-N-metilcarbamoi]alil)ciclobutil)carbámico.

1 H-NMR (CDCl₃, valores seleccionados): δ 1,40 (m, 9 H); 4,22 y 4,67 (ambos m, juntos 2 H); 5,60, 5,75, 5,85, y 5,90 (dd, dd, m, y m, juntos 2 H); 6,10 y 6,19 (ambos d, juntos 1 H); 6,73 y 6,87 (ambos m, juntos 1 H); 7,22, 7,42, y 7,76 (todos m, juntos 12 H).

[0165] A 0 °C, ácido trifluoroacético (7 ml) se añadió a una solución de *terc*-butil éster de ácido (1-((2E)-3-[N-((1R)-1-[N-((1R)-1-bencil-2-((3S)-3-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoi]-2-(2-naftil)etil)-N-metilcarbamoi]alil)ciclobutil)carbámico (314 mg, 0.42 mmol) en diclorometano (7 ml). La mezcla reactiva fue agitada durante 20 min a 0 °C. El solvente fue eliminado al vacío sin calentamiento. El residuo fue disuelto en diclorometano (20 ml) y el solvente fue eliminado al vacío. Este procedimiento fue repetido dos veces. El producto bruto fue purificado por cromatografía en columna rápida en sílice (40 g), usando diclorometano/metanol/amoníaco (100:10:1) como eluyente, para dar 180 mg del compuesto de título.

1 H-NMR (CDCl₃, valores seleccionados): δ 0,40 y 0,74 (ambos m, juntos 2 H); 3,73 y 4,22 (ambos m, juntos 2 H); 5,57, 5,77, y 5,91 (todos m, juntos 2 H); 6,15 y 6,24 (ambos d, juntos 1 H); 6,85 y 6,96 (ambos m, juntos 1 H); 7,22, 7,92, y 7,74 (todos m, juntos 12 H).

HPLC: 28.03 min (A1).

29. 92min (B1).

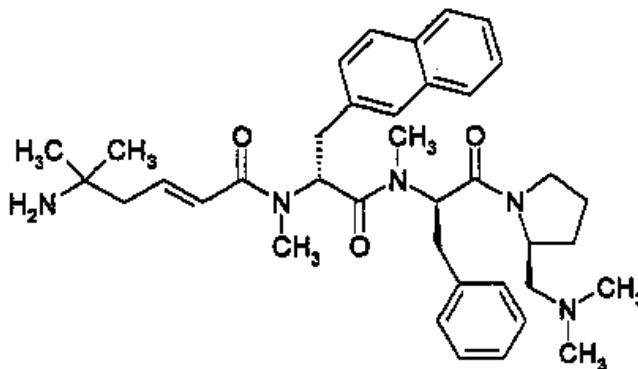
MS: 652.4 [M+1]⁺

[0166] Para llevar a cabo pruebas biológicas, el compuesto del título fue transferido en su sal de diacetato, por liofilización de 0.5 M ácido acético (40 ml).

Ejemplo 4

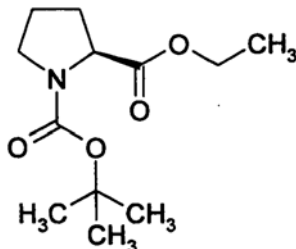
- 5 N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-((2S)-2-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoyl}2-(2-naftil)etil)-N-metilamida de ácido (2E)-5-amino-5-metilhex-2-enoico

[0167]



1-terc-butil éster 2-etil éster de ácido (2S)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico

10 [0168]

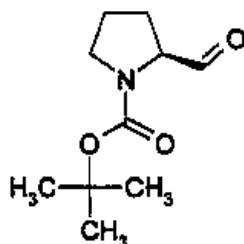


- [0169] N-*tert*-Butoxicarbonilprolina (24.38 g, 113 mmol) fue disuelto en diclorometano (60 ml). Etanol (7.9 ml, 135 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (1.52 g, 12.5 mmol) fueron adicionados. La solución fue enfriada a 0 °C. Hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (23.88 g, 125 mmol) fue añadido. La mezcla reactiva fue agitada durante 16 h, mientras se calentaba hasta la temperatura ambiente. Acetato de etilo (400 ml) fue añadido. Fue lavada con una solución acuosa al 10% de hidrógeno sulfato de sodio (300 ml). La fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (300 ml) y secada sobre sulfato de magnesio. El solvente fue eliminado al vacío. El producto bruto fue purificado por cromatografía en columna rápida en sílice (400 g), usando acetato de etilo (1:4) como eluyente, para dar 17,11 g de 1-terc-butil éster 2-etil éster de ácido (2S)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.28 (m, 3 H); 1.43 y 1.46 (ambos s, juntos 9 H); 2.95 (m, 3 H); 2.22 (m, 1 H); 3.50 (m, 2 H); 4.18 y 4.30 (m y dd, juntos 3 H).

N-t-butiloxycarbonil-(S)-prolinal

[0170]

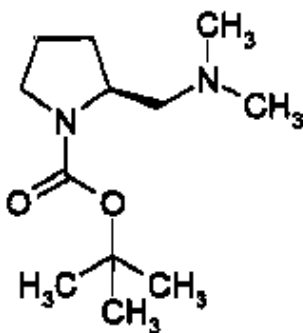


[0171] A -78 °C, una solución 1,2 M de hidruro de diisobutilaluminio (31,7 ml, 38 mmol) en tolueno fue añadida gota a gota a una solución de 1-terc-butil éster 2-etil éster de ácido (2S)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (4,02 g, 16. 5 mmol) en éter dietílico (15 ml). La mezcla reactiva fue agitada durante 3 h a -78 °C. Se añadió agua (9.9 ml) gota a gota. La mezcla reactiva fue calentada a temperatura ambiente. La mezcla fue filtrada a través de un tapón de celita. La celita fue lavada con terc-butil metil éter (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio. El solvente fue eliminado al vacío, para dar 2.34 g de N-t-butiloxicarbonil-(S)-prolinal crudo, que fue usado para el siguiente paso sin purificación adicional.

¹ H-NMR (CDCl₃): δ 1.42 y 1.47 (ambos s, juntos 9 H); 1.70 - 2.20 (m, 4 H); 3.20 - 4.30 (m, 3 H); 9.45 y 9.55 (ambos s, juntos 1 H).

terc-butil éster de ácido (2S)-2-((dimetilamino)methyl)pirrolidina-1-carboxílico

[0172]

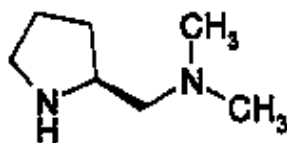


[0173] N-t-butiloxicarbonil-(S)-prolinal crudo (2.34 g, 11. 7 mmol) fue disuelto en diclorometano (90 ml). Una solución 5.6 M de dimetilamina en etanol (4.19 ml, 23. 5 mmol) fue añadida. Tamices moleculares de 0.4 nm (10.0g) fueron añadidos. Triacetoxiborohidruro de sodio 7.47 g, 35. 2 mmol) y ácido acético glacial (1.34 ml, 23. 5 mmol) fueron adicionados sucesivamente. La mezcla reactiva fue agitada durante 3 días. Fue filtrada a través de un tapón de celita. La celita fue lavada con metanol (150 ml). Una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (150 ml) y terc-butil metil éter (150 ml) fue añadida. Las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con terc-butil metil éter (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio. El solvente fue eliminado al vacío. El producto bruto fue purificado por cromatografía en columna rápida en sílice (90 g), usando diclorometano/metanol/25% amoníaco acuoso (100:10:1) como eluyente, para dar 1.29 g de terc-butil éster de ácido (2S)-2-((dimetilamino)methyl)pirrolidina-1-carboxílico.

¹ H-NMR (CDCl₃): δ 1.48 (s, 9 H); 1.90 (m, 4 H); 2.15 y 2.23 (AB, 2 H); 2.26 (s, 6 H); 3.31 (br, 2 H); 3.85 (br, 1 H).

N-Dimetil-N-(((2S)-pirrolidin-2-il)methyl)amina

[0174]

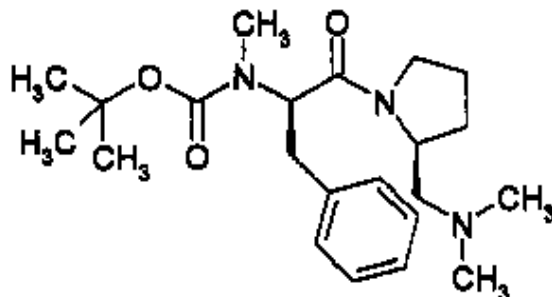


[0175] Una solución 2.7 M de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (75 ml, 202 mmol) fue dada a una solución de terc-butil éster de ácido (2S)-2-((dimetilamino)methyl)pirrolidina-1-carboxílico (1.29 g, 5.65 mmol) en acetato de etilo (30 ml). La mezcla reactiva fue agitada durante 30 min a temperatura ambiente. El solvente fue eliminado al vacío para dar 1.36 g de la sal de dihidrocloruro crudo de N-dimetil-N-(((2S)-pirrolidin-2-il)methyl)amina, que fue usado para el siguiente paso sin purificación adicional.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.90 (m, 2 H); 2.17 (m, 1 H); 2.40 (m, 1 H); 2.90 (m, 2 H); 3.14 (s, 6 H); 3.55 (m, 2 H); 4.35 (m, 1 H).

terc-butil éster de ácido N-[(1R)-1-bencil-2-((2S)-2-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-N-carbámico

[0176]



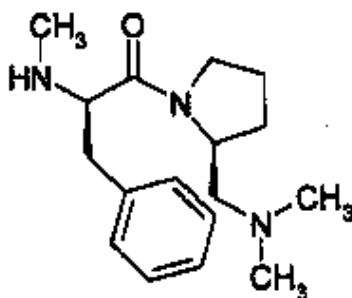
5 [0177] A 0 °C, hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1.30 g, 6.76 mmol) se añadió a una solución de ácido (2R)-2-(N-(*terc*-butoxicarbonil)-N-metilamino)-3-fenilpropiónico (1.89 g, 6.76 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol 0.92 g, 6.76 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla reactiva fue agitada durante 20 min a 0 °C. Una
10 solución de la sal de hidrocloreto crudo de N-Dimetil-N-(((2S)-pirrolidin-2-il)metil)amina (1.36 g, 6.76 mmol) en diclorometano (10 ml) y N,N-dimetilformamida (10 ml) y etildiisopropilamina (5.75 ml, 33.8 mmol) se añadió sucesivamente. La mezcla reactiva fue agitada durante 16 h, mientras se calentaba hasta la temperatura ambiente. Fue
15 diluida con acetato de etilo (100 ml) y lavada con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml). La fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (3 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio. El solvente fue eliminado al vacío. El producto bruto fue purificado por cromatografía en columna rápida en sílice (90 g), usando diclorometano/metanol/25% amoníaco acuoso (100:10:1) como eluyente, para dar 2.26 g de *terc*-butil éster de ácido N-[(1R)-1-bencil-2-((2S)-2-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-N-carbámico.

¹H-NMR (CDCl₃, valores seleccionados): δ 1.20, 1.33, y 1.37 (todos s, juntos 9 H); 2.22 y 2.28 (ambos s, juntos 6 H); 2.82 y 2.84 (ambos s, juntos 3 H); 4.25 (m, 1 H); 4.80, 5.11, y 5.30 (dd, t, y m, juntos 1 H); 7.10 - 7.30 (m, 5 H).

C ₂₂ H ₃₅ N ₃ O ₃	[389.5]
calc.	C67.83 H9.06 N10.79
encontrado	C67.39 H9.13 N10.73

(2R)-1-((2S)-2-((Dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-2-metilamino-3-fenilpropan-1-ona

20 [0178]



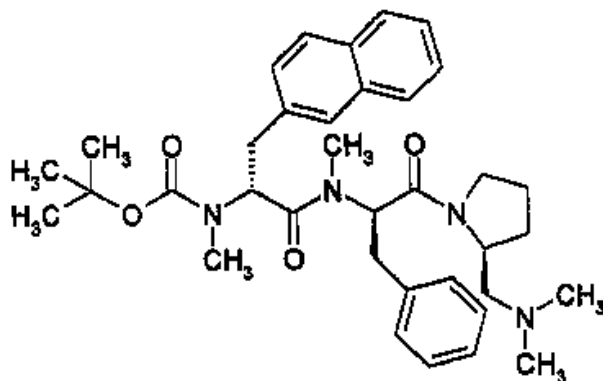
[0179] A 0 °C, ácido trifluoroacético (8 ml) se añadió a una solución de *terc*-butil éster de ácido N-[(1R)-1-bencil-2-((2S)-2-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbámico (2.26 g, 5.80 mmol) en diclorometano (8 ml). La mezcla reactiva fue agitada durante 20 min a 0 °C. El solvente fue eliminado al vacío. Diclorometano (70 ml) fue añadido, y el
25 solvente fue eliminado al vacío. Éste procedimiento fue repetido dos veces. El producto bruto fue purificado por cromatografía en columna rápida en sílice (90 g), usando diclorometano/metanol/25% amoníaco acuoso (100:10:1) como eluyente, para dar 1.24 g de (2R)-1-((2S)-2-((dimetil-amino)metil)pirrolidin-1-il)-2-metilamino-3-fenilpropano-1-ona.

¹H-NMR (CDCl₃, valores seleccionados): δ 2.33 (s, 3 H); 2.43 (s, 6 H); 3.25 (m, 3 H); 4.17 (m, 1 H); 7.25 (m, 5 H).

terc-butil éster de ácido N-[(1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-((2S)-2-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil}-2-(2-naftil)etil]-N-metilcarbámico

30

[0180]

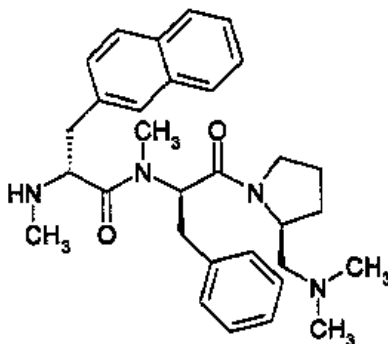


[0181] A 0 °C, hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (530 mg, 2.76 mmol) se añadió a una solución de ácido (2R)-2-(N-(*terc*-butoxicarbonil)-N-metilamino)-3-(2-naftil)-propiónico (911 mg, 2.76 mmol) y de 1 hidroxí-7-azabenzotriazol (376 mg, 2.76 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla reactiva fue agitada durante 20 min a 0 °C. Una solución de (2R)-1-((2S)-2-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-2-metilamino-3-fenilpropan-1-ona (800 mg, 2.76 mmol) en diclorometano (5 ml) y N,N-dimetilformamida (5 ml) y etildiisopropilamina (0.71 ml, 4.15 mmol) se añadió sucesivamente. La mezcla reactiva fue agitada durante 3 días, mientras éste fue calentamiento hasta temperatura ambiente. Fue diluida con acetato de etilo (100 ml) y lavada con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml). La solución acuosa fue extraída con acetato de etilo (3 x 70 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio. El solvente fue eliminado al vacío. El producto bruto fue purificado por cromatografía en columna rápida en sílice (90 g), usando diclorometano/metanol/25% amoníaco acuoso (200:10:1) como eluyente, para dar 1.37 g de *terc*-butil éster de ácido N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-((2S)-2-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil}-2-(2-naftil)etil)-N-metilcarbámico.

¹ H-NMR (CDCl₃, valores seleccionados): δ 0.64 (m, 1 H); 1.10, 1.29, 1.36, y 1.47 (todos s, juntos 9 H); 4.99, 5.09, 5.45, y 5.53 (t, t, m, y t, juntos 2 H); 7.10 - 7.90 (m, 12 H).

(2R)-N-[(1R)-1-Bencil-2-((2S)-2-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metil-2-(metilamino)-3-(2-naftil)propionamida

[0182]

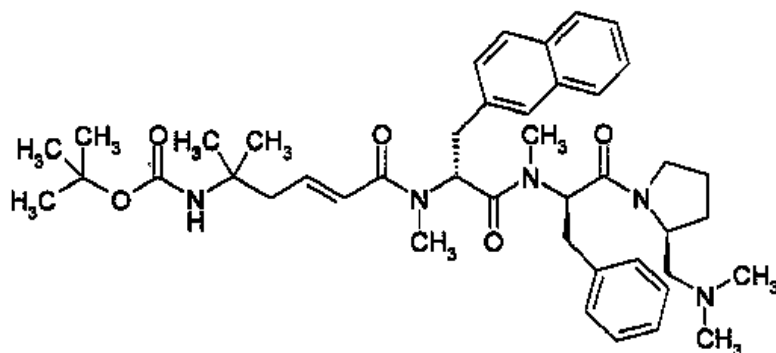


[0183] A 0 °C, ácido trifluoroacético (10 ml) se añadió a una solución de *terc*-butil éster de ácido N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-((2S)-2-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil}-2-(2-naftil)etil)-N-metilcarbámico (1.37 g, 2.28 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla reactiva fue agitada fo 75 min a 0 °C. El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en diclorometano (70 ml) y el solvente fue eliminado al vacío. Éste procedimiento fue repetido dos veces. El producto bruto fue purificado por cromatografía en columna rápida en sílice (90 g), usando diclorometano/metanol/25% amoníaco acuoso (100:10:1) como eluyente, para dar 692 mg de (2R)-N-[(1R)-1-bencil-2-((2S)-2-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metil-2-(metilamino)-3-(2-naftil)propionamida.

¹ H-NMR (CDCl₃, valores seleccionados): δ 1.85 y 2.01 (ambos s, juntos 3 H); 2.20 y 2.31 (ambos s, juntos 6 H); 3.65 y 3.80 (ambos t, 1 H); 4.04 y 4.45 (ambos m, juntos 1 H); 5.60 y 5.91 (t y dd, juntos 1 H); 7.10 - 7.90 (m, 12 H).

terc-butil éster de ácido {(3E)-4-[N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-((2S)-2-((dimetil)amino)metil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil}-2-(2-naftil)etil)-N-metilcarbamoil]-1,1-dimetilbut-3-enil}carbámico

[0184]



[0185] A 0 °C, hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (132 mg, 0.69 mmol) se añadió a una solución de ácido (2E)-5-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-metilhex-2-enoico (168 mg, 0.69 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (94 mg, 0.69 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla reactiva fue agitada durante 20 min a 0 °C. Una solución de (2R)-N-[(1R)-1-bencil-2-((2S)-2-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metil-2-(metil-amino)-3-(2-naftil)propionamida (345 mg, 0.69 mmol) en diclorometano (10 ml) y N,N-dimetilformamida (5 ml) y etildiisopropilamina fueron adicionadas sucesivamente. La mezcla reactiva fue agitada durante 16 h, mientras se calentaba hasta la temperatura ambiente. Fue diluida con acetato de etilo (70 ml) y lavada con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (70 ml). La fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio. El solvente fue eliminado al vacío. El producto bruto fue purificado por cromatografía en columna rápida en sílice (40 g), usando de diclorometano/metanol/25% amoníaco acuoso (100:10:1) como eluyente, para dar 491 mg de *tert*-butil éster de ácido {(3E)-4-[N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-((2S)-2-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil}-2-(2-naftil)etil)-N-metilcarbamoil]-1,1-dimetilbut-3-enil]carbámico.

¹H-NMR (CDCl₃, valores seleccionados): δ 1.30 y 1.32 (ambos s, juntos 6 H); 1.45 (s, 9 H); 1.60 (m, 2 H); 4.00 (m, 1 H); 4.48 (m, 1 H); 5.48 (dd, 1 H); 5.92 (dd, 1 H); 6.11 y 6.20 (ambos d, juntos 1 H); 6.82 y 6.92 (ambos m, juntos 1 H); 7.10 - 7.90 (m, 12 H).

[0186] A 0 °C, ácido trifluoroacético (7 ml) se añadió a una solución de *tert*-butil éster de ácido {(3E)-4-[N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-((2S)-2-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil}-2-(2-naftil)etil)-N-metilcarbamoil]-1,1-dimetilbut-3-enil]carbámico (491 mg, 0,68 mmol) en diclorometano (7 ml). La mezcla reactiva fue agitada durante 60 min a 0 °C. El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en diclorometano (100 ml) y el solvente fue eliminado al vacío. Este procedimiento fue repetido dos veces. El producto bruto fue purificado por cromatografía en columna rápida en sílice (40 g), usando diclorometano/metanol/25% amoníaco (100:10:1) como eluyente, para dar 285 mg del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃, valores seleccionados): δ 0.55 (m, 1 H); 1.11, 1.12, y 1.17 (todos s, juntos 6 H); 2.25 (s, 6 H); 2.45 (s, 3 H); 2.85 (s, 3 H); 4.02 (m, 1 H); 5.48 (dd, 1 H); 5.80 y 5.93 (m, y dd, juntos 1 H); 6.10 y 6.18 (ambos d, juntos 1 H); 6.87 y 7.00 (ambos m, juntos 1 H); 7.10 - 7.90 (m, 12 H).

HPLC 27. 97 min (A1).

27. 80 min (B1).

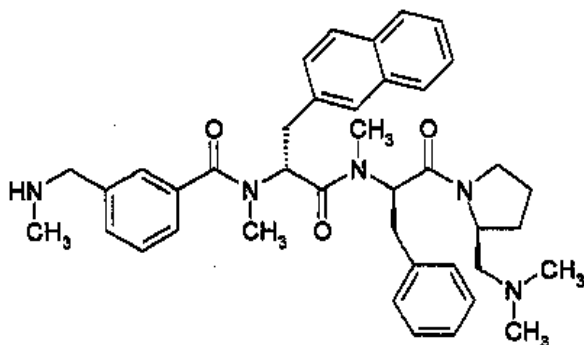
MS: 626.4 [M+1]⁺

[0187] Para llevar a cabo pruebas biológicas, el compuesto del título fue transferido en su sal de diacetato por liofilización de 0.5 ácido acético (40 ml).

Ejemplo 5

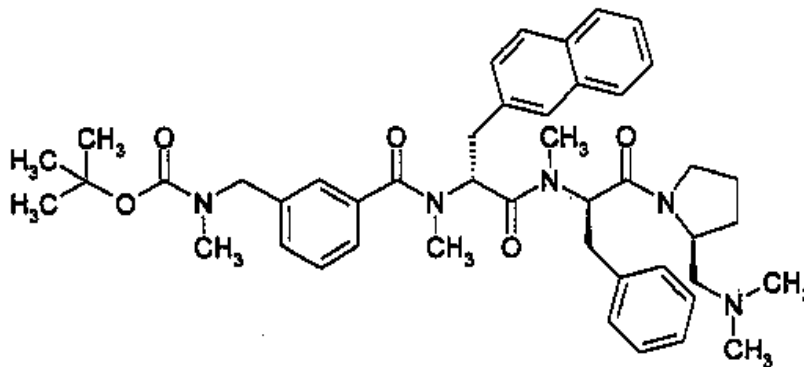
N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-Bencil-2-((2S)-2-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil}-2-(2-naftil)etil)-N-metil-3-((metilamino)metil)benzamida

[0188]



terc-butil éster de ácido N-{3-[N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-((2S)-2-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil)-2-(2-naftil)etil]-N-metilcarbamoil]bencil}-N-metil-carbámico

[0189]



5

[0190] A 0 °C, hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (132 mg, 0.69 mmol) se añadió a una solución de ácido 3-(N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-metilamino)benzoico (183 mg, 0.69 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (94 mg, 0.69 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla reactiva fue agitada durante 20 min a 0 °C. Una solución de (2R)-N-[(1R)-1-bencil-2-((2S)-2-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metil-2-(metilamino)-3-(2-naftil) propionamida (345 mg, 0.69 mmol) en diclorometano (10 ml) y N,N-dimetilformamida (5 ml) y etildiisopropilamina (0.118 ml) se añadió sucesivamente. La mezcla reactiva fue agitada durante 16 h, mientras se calentaba hasta la temperatura ambiente. Fue diluida con acetato de etilo y lavada con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (70 ml). La fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio. El solvente fue eliminado al vacío. El producto bruto fue purificado por cromatografía en columna rápida en sílice (40 g), usando diclorometano/metanol/25% amoníaco acuoso (100:10:1) como eluyente, para dar 524 mg de *tert*-butil éster de ácido N-{3-[N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-((2S)-2-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil)-2-(2-naftil)etil]-N-metilcarbamoil]bencil}-N-metilcarbámico.

¹H-NMR (CDCl₃, valores seleccionados): δ 0.72 (m, 1 H); 1.45 (br, 9 H); 3.18 (br, 6 H); 4.05 (m, 1 H); 4.32 y 4.40 (ambos br, juntos 2 H); 5.60 (dd, 1 H); 5.95 (m, 1 H); 6.80 - 6.90 (m, 16 H).

20

[0191] A 0 °C, ácido trifluoroacético (7 ml) se añadió a una solución de *tert*-butil éster de ácido N-{3-[N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-((2S)-2-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil)-2-(2-naftil)etil]-N-metilcarbamoil]bencil}-N-metilcarbámico (523 mg, 0.70 mmol) en diclorometano (7 ml). La mezcla reactiva fue agitada durante 25 min a 0 °C. El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en diclorometano (90 ml), y el solvente fue eliminado al vacío. Este procedimiento fue repetido dos veces. El producto bruto fue purificado por cromatografía en columna rápida en sílice (40 g), usando diclorometano/metanol/25% amoníaco acuoso (100:10:1) como eluyente, para dar 436 mg del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃, valores seleccionados): δ 0.87 (m, 1 H); 1.22 (m, 1 H); 1.45 (m, 1 H); 1.67 (m, 1); 4.09 (m, 1 H); 5.53 y 5.90 (dd y m, juntos 2 H); 6.80 - 7.90 (m, 16 H).

HPLC 28.43 min (A1).

30.63 min (B1).

MS: 648.4 [M+1]⁺

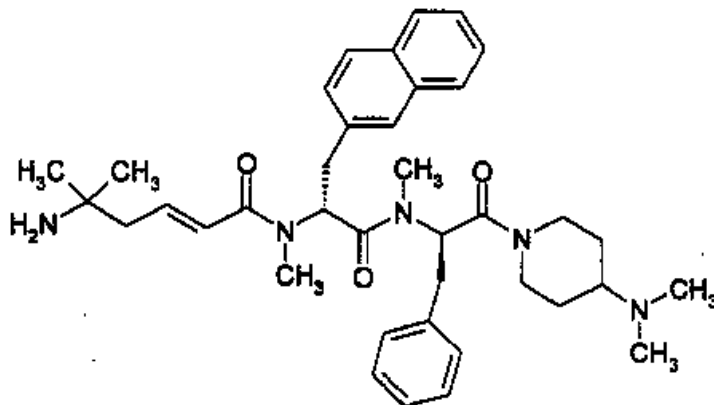
30

[0192] Para llevar a cabo pruebas biológicas, el compuesto del título fue transferido en su sal de diacetato por liofilización de 0.5 M ácido acético (40 ml).

Ejemplo 6

N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencilo-2-(4-(dimetil-amino)piperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil}-2-(2-naftil)etil)-N-metilamida de ácido (2E)-5-amino-5-metilhex-2-enoico

[0193]



5

[0194] El compuesto del título fue preparado como en el ejemplo 1 usando sal clorhídrica de 4-(dimetilamino)piperidina, ácido (2R)-2-(N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-metilamino)-3-fenilpropiónico, ácido (2R)-2-(N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-metilamino-3-(2-naftil)) propiónico, y ácido (2E)-5-(butoxicarbonilamino)-5-metilhex-2-enoico.

¹H-NMR: (CDCl₃; valores seleccionados) δ 1,40 (s, 6 H); 2,00 (s, 6 H); 4,42 - 4,85 (2 H); 5,45 - 5,90 (m, 2 H); 6,28 (dd, 1 H); 6,85(m, 1 H); 7,10 - 7,85(m, 12 H)

10

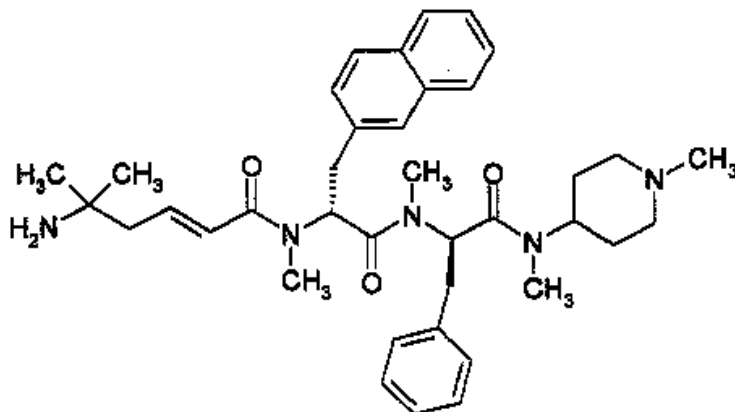
MS(ES): m/Z 626.2 (M+H)⁺

Ejemplo 7

N-metil-N-[(1R)-1-(N-metil-N-[(1R)-1-[N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil]-2-feniletil]carbamoil)-2-(2-naftil)etil]amida de ácido (2E)-5-amino-5-metilhex-2-enoico

15

[0195]



[0196] El compuesto del título fue preparado como en el ejemplo 1 usando ácido 1-metil-4-(metilamino)piperidina, ácido (2R)-2-(N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-metilamino)-3-fenilpropiónico, ácido (2R)-2-(N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-metilamino-3-(2-naftil)) propiónico, y ácido (2E)-5-(butoxicarbonilamino)-5-metilhex-2-enoico.

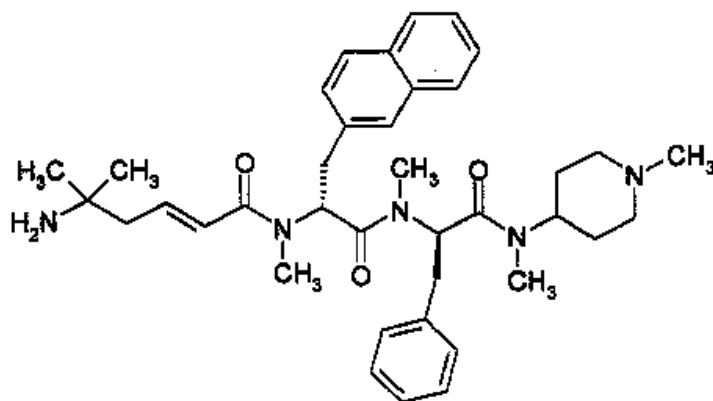
20

¹H-NMR (CDCl₃; valores seleccionados)? 5.50 - 6.08 (m, 2 H); 6.20 - 6.70 (m, 2 H); 7.10 - 7.85 (m, 12 H)

Ejemplo 8

3-Aminometil-N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencilo-2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil}-2-(2-naftil)etil)-N-metilbenzamida

[0197]



[0198] El compuesto del título fue preparado como en el ejemplo 1 usando N-metilpiperazina, ácido (2R)-2-(N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-metilamino)-3-fenilpropiónico, ácido (2R)-2-(N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-metilamino)-3-(2-naftil)propiónico, y ácido 3-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)benzoico.

5 ¹H-NMR (CDCl₃; valores seleccionados) δ 3.30 (m, 1 H); 3.50 (dd, 1 H); 3.75 (m, 1 H); 3.95 (s, 2 H); 5.78 (t, 1 H); 3.88 (m, 1 H); 7.00 - 7.80 (16 H).

HPLC: 24.55 min (A1).

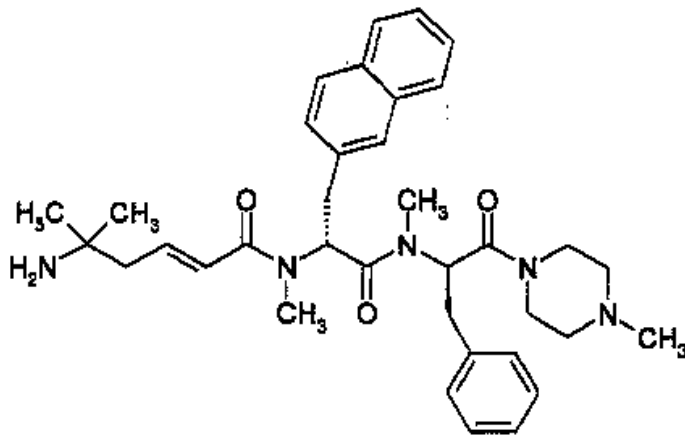
26.52 min (B1).

MS(ES): m/Z = 606.4 [M+H]⁺.

Ejemplo 9

10 N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamóil}-2-(2-naftil)etil)-N-metilamida de ácido (2E)-5-amino-5-metilhex-2-enoico

[0199]



[0200] El compuesto del título fue preparado como en el ejemplo 1 usando N-metilpiperazina, ácido (2R)-2-(N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-metilamino)-3-fenilpropiónico, ácido (2R)-2-(N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-metilamino)-3-(2-naftil)propiónico, y ácido (2E)-5-(butoxicarbonilamino)-5-metilhex-2-enoico.

15 ¹H-NMR (CDCl₃; valores seleccionados) δ 1.24 (s, 6 H); 1.65 (s, 3 H); 2.35 (s, 3 H); 2.80 (s, 3 H); 5.68 (dd, 1 H); 5.78 (dd, 1 H); 6.18 (dd, 1 H); 6.95(m, 1 H); 7.15 - 7.80 (m, 12 H).

HPLC: 25.03 min (A1).

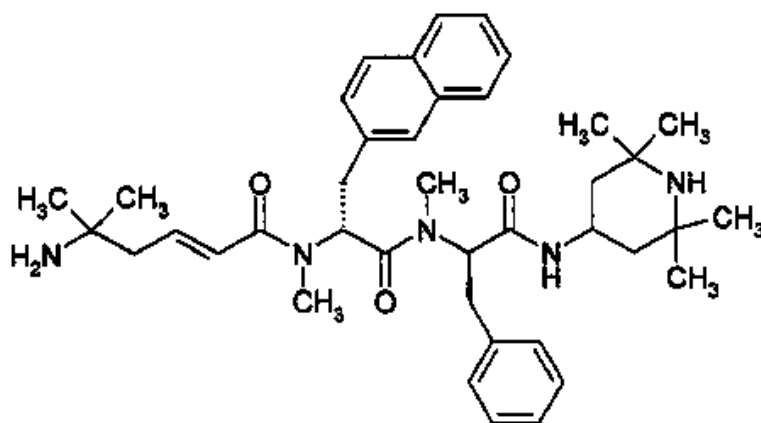
27.50 min (B1).

MS(ES): m/Z = 598.4 [M+H]⁺.

Ejemplo 10

20 N-metil-N-((1R)-1-{N-metil-N-[(1R)-2-fenil-1-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)carbamóil)etil]carbamóil}-2-(2-naftil)etil)amida de ácido (2E)-5-Amino-5-metilhex-2-enoico

[0201]



[0202] El compuesto del título fue preparado como en el ejemplo 1 usando 4-amino-2,2,6,6-tetrametil-piperidina, ácido (2R)-2-(N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-metilamino)-3-fenilpropiónico, ácido (2R)-2-(N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-metilamino)-3-(2-naftil) propiónico, y ácido (2E)-5-(butoxicarbonilamino)-5-metilhex-2-enoico.

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃ valores seleccionados) δ 1.25 (s, 6 H); 1.40 (dos s, 6 H); 1.52 (dos s, 6 H); 2.92 (s, 3 H); 3.02 (dos s, 3 H); 5.10 (dd, 1 H); 5.50 (dd, 1 H); 6.15 (d, 1 H); 6.75 (m, 1 H); 7.00 - 8.00 (m, 12 H).

HPLC: 29. 27min (A1).

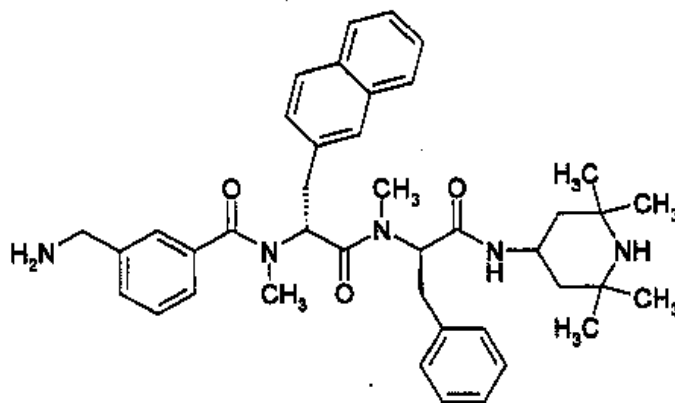
31. 67min (B1).

MS(ES): m/Z = 654.8 [M+H]⁺.

Ejemplo 11

- 10 3-Aminometil-N-metil-N-((1R)-1-{N-metil-N-[(1R)-2-fenil-1-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)carbamoil)etil]carbamoil}-2-(2-naftil)etil)benzamida

[0203]



- 15 [0204] El compuesto del título fue preparado como en el ejemplo 1 usando 4-amino-2,2,6,6-tetrametil-piperidina, ácido (2R)-2-(N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-metilamino)-3-fenilpropiónico, ácido (2R)-2-(N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-metilamino)-3-(2-naftil) propiónico, y ácido 3-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)benzoico.

¹H-NMR (CDCl₃; valores seleccionados) δ 3.60 - 3.85 (m, 2 H); 3.90 - 4.30 (m, 1 H); 5.25 - 5.95 (m, 2 H); 6.70 - 7.90 (m, 16 H).

HPLC: 29. 27 min (A1).

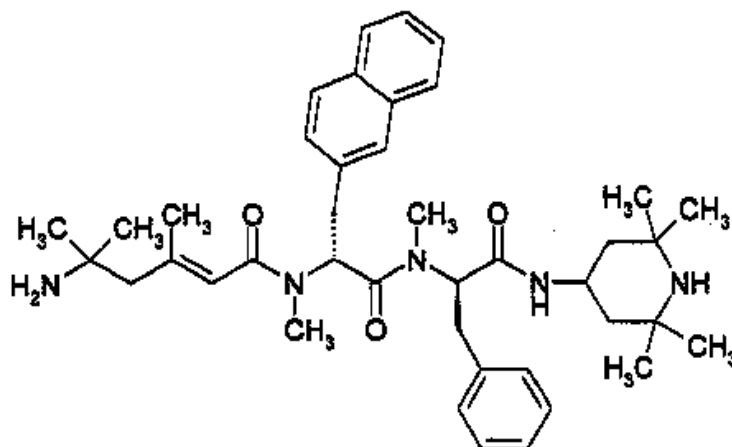
31. 55 min (B1).

MS(ES): m/Z = 662.4 [M+H]⁺.

- 20 Ejemplo 12

N-metil-N-((1R)-1-{N-metil-N-[(1R)-2-fenil-1-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)carbamoil)etil]carbamoil}-2-(2-naftil)etil)amida de ácido (2E)-5-amino-3,5-dimetilhex-2-enoico

[0205]



[0206] El compuesto del título fue preparado como en el ejemplo 1 usando 4-amino-2,2,6,6-tetrametil-piperidina, ácido (2R)-2-(N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-metilamino)-3-fenilpropiónico, ácido (2R)-2-(N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-metilamino)-3-(2-naftil) propiónico, y ácido (2E)-5-(butoxicarbonilamino)-3,5-metilhex-2-enoico.

¹ H-NMR (CDCl₃; valores seleccionados) δ 3.92 - 4.30 (m, 1 H); 5.05 - 5.88 (m, 3H); 7.00 - 7.80 (m, 12 H).

HPLC: 29.80 min (A1).

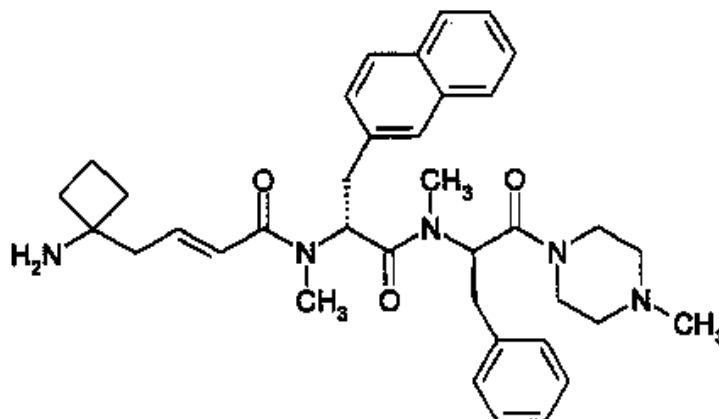
32.43 min (B1).

MS(ES): m/Z = 668.4 [M+H]⁺.

Ejemplo 13

10 N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil}-2-(2-naftil)etil)-N-metilamida de ácido (2E)-4-(1-aminociclobutil)but-2-enoico

[0207]



15 [0208] El compuesto del título fue preparado como en el ejemplo 1 usando N-metilpiperazina, ácido (2R)-2-(N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-metilamino)-3-fenilpropiónico, ácido (2R)-2-(N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-metilamino)-3-(2-naftil) propiónico, y ácido (2E)-4-(1-(butoxicarbonilamino)ciclobutil)but-2-enoico.

¹ H-NMR (CDCl₃; picos seleccionados) δ 1.62 (s, 3 H); 2.35 (s, 3 H); 2.80 (s, 3 H); 5.70 (dd, 1 H); 5.80 (dd, 1 H); 6.22 (d, 1 H); 6.98 (m, 1 H); 7.15 - 7.80 (m, 12 H).

HPLC: 25.88 min (A1).

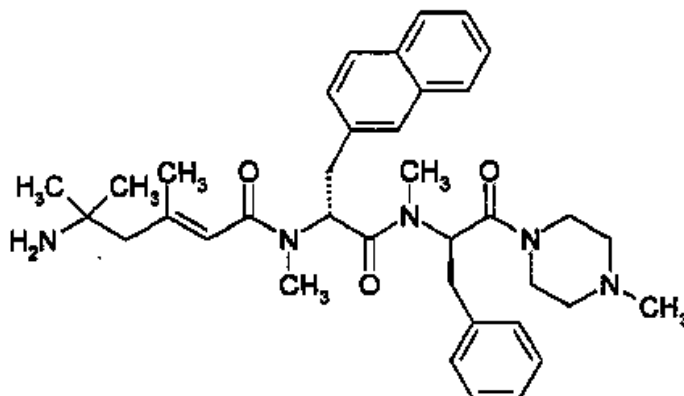
28.65 min (B1).

MS(ES): m/Z = 610.4 [M+H]⁺.

Ejemplo 14

20 N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil}-2-(2-naftil)etil)-N-metilamida de ácido (2E)-5-amino-3,5-dimetilhex-2-enoico

[0209]



[0210] El compuesto del título fue preparado como en el ejemplo 1 usando N-metilpiperazina, ácido (2R)-2-(N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-metilamino)-3-fenilpropiónico, ácido (2R)-2-(N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-metilamino)-3-(2-naftil) propiónico, y ácido (2E)-5-(butoxicarbonilamino)-3,5-metil-hex-2-enoico.

¹H-NMR (CDCl₃; valores seleccionados) δ 1.18 (s, 6 H); 1.68 (s, 3 H); 1.95 (s, 3 H); 2.30 (s, 3 H); 2.85 (s, 3 H); 3.40 (dd, 1 H); 3.54 - 3.75 (m, 2 H); 5.68 - 5.85 (m, 3 H); 7.15 - 7.80 (m, 12 H).

HPLC: 25.70 min (A1).

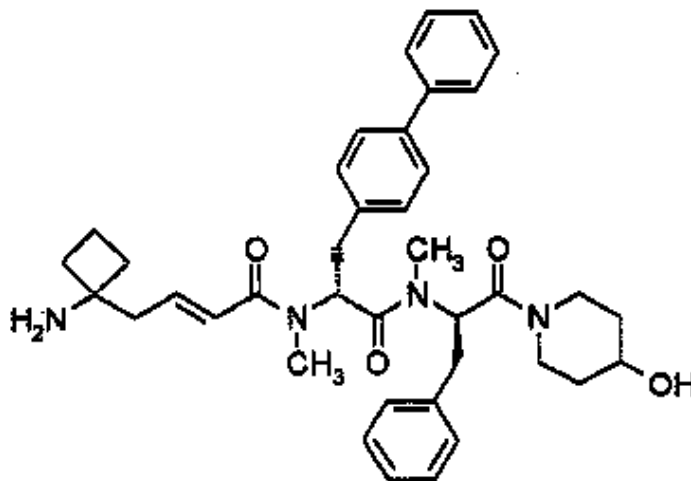
28.27 min (B1).

MS(ES): m/Z = 612.4 [M+H]⁺.

Ejemplo 15

10 N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil}-2-(bifenil-4-il)etil)-N-metilamida de ácido (2E)-4-(1-aminociclobutil)but-2-enoico

[0211]



[0212] Este compuesto fue preparado como en el ejemplo 1 pero usando 4-hidroxipiperidina, ácido (2R)-(N-*tert*-butoxicarbonil-N-metilamino)-3-fenilpropiónico y ácido (2R)-2-(N-*tert*-butoxicarbonil-N-metilamino)-3-(bifenil-4-il) propiónico y ácido (2E)-4-(1-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclobutil)but-2-enoico como materias primas.

ESMS: 637.4 (M+H)⁺

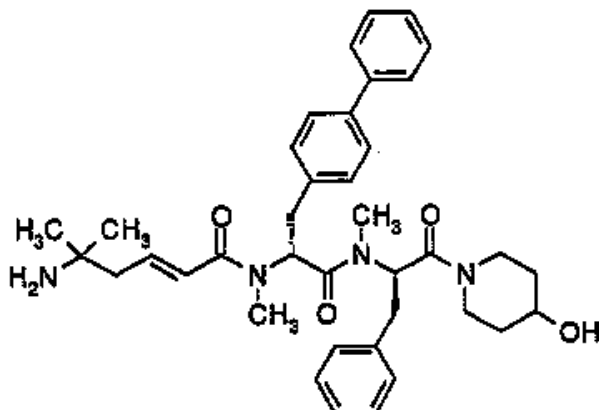
HPLC: r_t = 33.58 min. (A1)

HPLC: r_t = 34.95 min. (B1)

20 Ejemplo 16

N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil}-2-(bifenil-4-yl)etil)-N-metilamida de ácido (2E)-5-amino-5-metilhex-2-enoico

[0213]



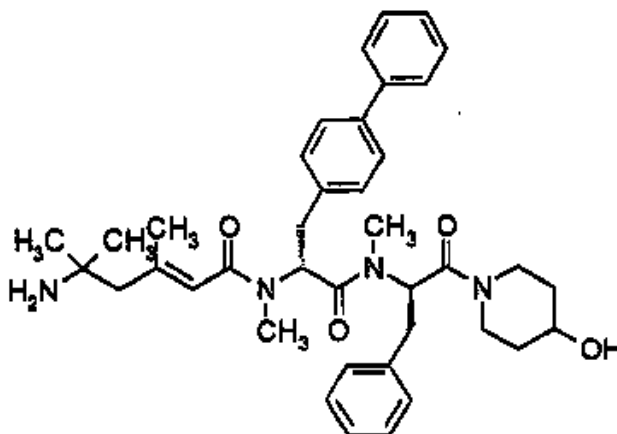
[0214] Este compuesto fue preparado como en el ejemplo 1 pero usando 4-hidroxipiperidina, ácido (2R)-2-(N-*tert*-butoxicarbonil-N-metilamino)-3-fenilpropiónico y ácido (2R)-2-(N-*tert*-butoxicarbonil-N-metilamino)-3-(bifenil-4-il) propiónico y ácido (2E)-5-*tert*-butoxicarbonilamino-5-metilhex-2-enoico como materias primas

ESMS: 625.4 (M+H)⁺HPLC: r_t = 32.65 min. (A1)HPLC: r_t = 34.02 min. (B1)

Ejemplo 17

10 N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoyl}-2-(bifenil-4-il)etil)-N-metilamida de ácido (2E)-5-amino-3,5-dimetilhex-2-enoico

[0215]



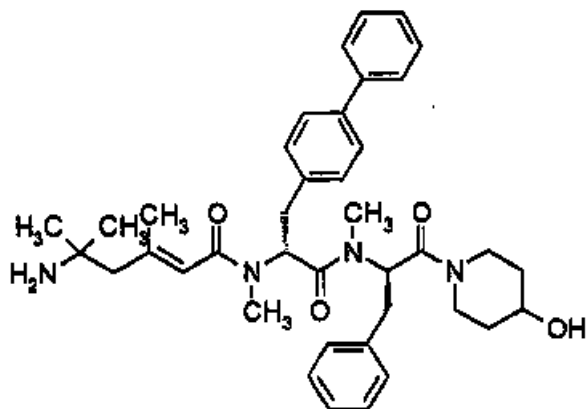
15 [0216] Este compuesto fue preparado como en el ejemplo 1 pero usando 4-hidroxipiperidina, ácido (2R)-2-(N-*tert*-butoxicarbonil-N-metilamino)-3-fenilpropiónico y ácido (2R)-2-(N-*tert*-butoxicarbonil-N-metilamino)-3-(bifenil-4-il) propiónico y ácido (2E)-5-*tert*-butoxicarbonilamino-3,5-dimetilhex-2-enoico como materias primas.

ESMS: 639.4 (M+H)⁺HPLC: r_t = 33.29 min. (A1)HPLC: r_t = 36.40 min. (B1)

20 Ejemplo 18

N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoyl}-2-(2-naftil)etil)-N-metilamida de ácido (2E)-5-amino-5-metilhex-2-enoico

[0217]



[0218] Este compuesto fue preparado como en el ejemplo 1 pero usando 4-hidroxipiperidina, ácido (2R)-2-(N-*tert*-butoxicarbonil-N-metilamino)-3-fenilpropiónico y ácido (2R)-2-(N-*tert*-butoxicarbonil-N-metilamino)-3-(2-naftil)propiónico y ácido (2E)-5-*tert*-butoxicarbonilamino-5-metil-hex-2-enoico como materias primas.

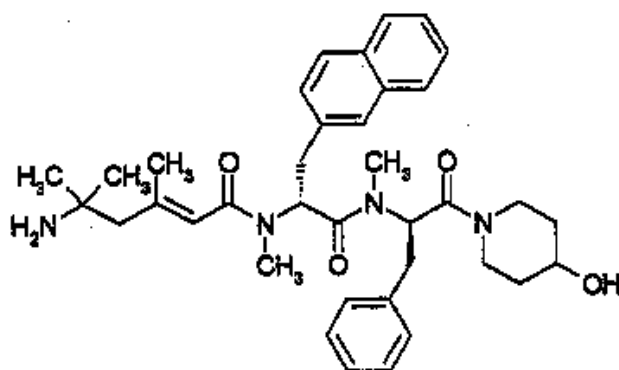
5 ESMS: 599.4 (M+H)⁺

HPLC: r_t = 29.88 min. (A1)

Ejemplo 19

N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil}-2-(2-naftil)etil)-N-metilamida de ácido (2E)-5-amino-3,5-dimetilhex-2-enoico

10 [0219]



[0220] Este compuesto fue preparado como en el ejemplo 1 pero usando 4-hidroxipiperidina, ácido (2R)-2-(N-*tert*-butoxicarbonil-N-metilamino)-3-fenilpropiónico y ácido (2R)-2-(N-*tert*-butoxicarbonil-N-metilamino)-3-(2-naftil)propiónico y ácido (2E)-5-*tert*-butoxicarbonilamino-3,5-dimetilhex-2-enoico como materias primas.

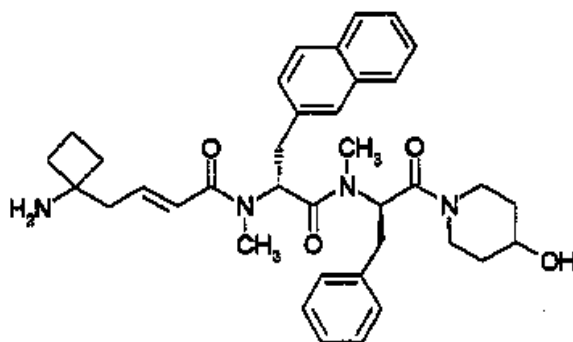
15 ESMS: 613.4 (M+H)⁺

HPLC: r_t = 30.58 min. (A1)

Ejemplo 20

N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencilo-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil}-2-(2-naftil)etil)-N-metilamida de ácido (2E)-4-(1-aminociclobutil)but-2-enoico

20 [0221]



[0222] Este compuesto fue preparado como en el ejemplo 1 pero usando 4-hidroxipiperidina, ácido (2R)-2-(N-*tert*-butoxicarbonil-N-metilamino)-3- fenilpropiónico y ácido (2R)-2-(N-*tert*-butoxicarbonil-N-metilamino)-3-(2-naftil) propiónico y ácido (2E)-4-(1-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclobutil)but-2-enoico.

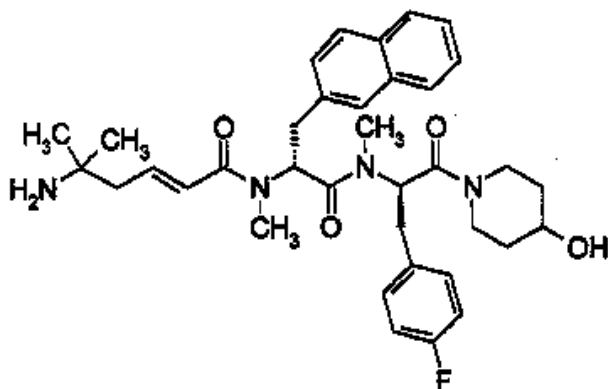
5 ESMS: 611.4 (M+H)⁺

HPLC: r_t = 30.82 min. (A1)

Ejemplo 21

N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-(4-fluorobencil)-2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil}-2-(2-naftil)etil)-N-metilamida de ácido (2E)-5-amino-5-metilhex-2-enoico

10 [0223]



[0224] Este compuesto fue preparado como en el ejemplo 1 pero usando 4-hidroxipiperidina, ácido (2R)-2-(N-*tert*-butoxicarbonil-N-metilamino)-3-(4-fluorofenil) propiónico y ácido (2R)-2-(N-*tert*-butoxicarbonil-N-metilamino)-3-(2-naftil) propiónico y ácido (2E)-5-*tert*-butoxicarbonilamino-5-metilhex-2-enoico como materias primas.

15 ESMS: 617.4 (M+H)⁺

HPLC: r_t = 30.27 min. (A1)

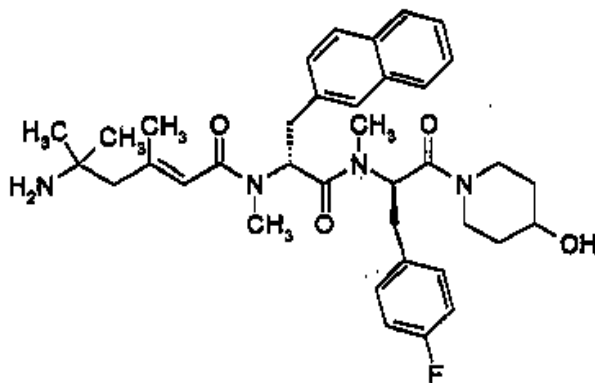
HPLC: r_t = 31.60 min. (B1)

Ejemplo 22

N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-(4-fluorobencil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil}-2-(2-naftil)etil)-N-metilamida de ácido (2E)-5-amino-3,5-dimetilhex-2-enoico

20

[0225]



[0226] Este compuesto fue preparado como en el ejemplo 1 pero usando 4-hidroxipiperidina, ácido (2R)-2-(N-*tert*-butoxicarbonil-N-metilamino)-3-(4-fluorofenil) propiónico y ácido (2R)-2-(N-*tert*-butoxicarbonil-N-metilamino)-3-(2-naftil) propiónico y ácido (2E)-5-*tert*-butoxicarbonilamino-3,5-dimetilhex-2-enoico como materias primas.

5 ESMS: 631.4 (M+H)⁺

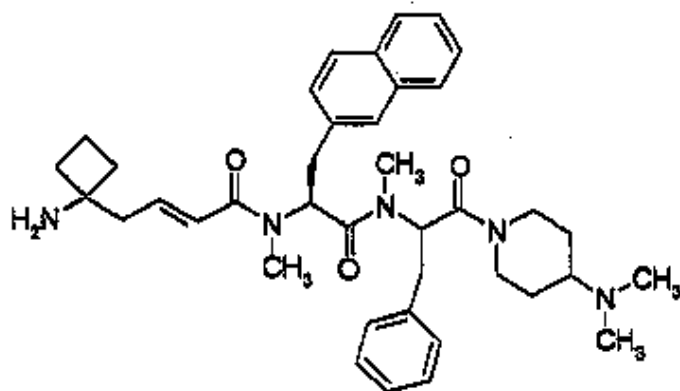
HPLC: r_t = 30.98 min. (A1)

HPLC: r_t = 32.38 min. (B1)

Ejemplo 23

10 N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-(4-(dimetil-amino)piperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil}-2-(2-naftil)etil)-N-metilamida de ácido (2E)-4-(1-aminociclobutil)but-2-enoico

[0227]



15 [0228] El compuesto del título fue preparado como en el ejemplo 1 usando 4-N,N-dimetilpiperazina, ácido (2R)-2-(N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-metilamino)-3-fenilpropiónico, ácido (2R)-2-(N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-metilamino)-3-(2-naftil) propiónico, y ácido (2E)-4-(1-(butoxicarbonilamino)ciclobutil)but-2-enoico.

¹H-NMR (CDCl₃; valores máximos seleccionados) δ 1.90 (s, 3 H); 2.38 (s, 3 H); 2.45 y 2.47 (dos s, 3 H) 2.78 y 2.80 (dos s, 3 H); 6.32 (dd, 1 H); 6.90 (m, 1 H); 7.15 - 7.84 (m, 12 H).

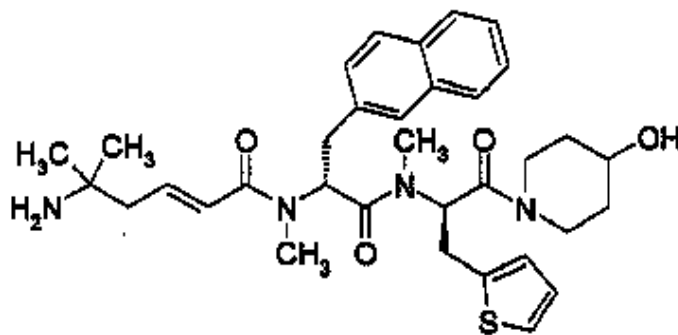
HPLC: 26.72 min (A1).

MS(ES): m/z = 638.4 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 24

N-((1R)-1-{N-[(2R)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxo-1-((2-tienil)metil)etil]-N-metilcarbamoil}-2-(2-naftil)etil)-N-metilamida de ácido (2E)-5-amino-5-metilhex-2-enoico

[0229]



[0230] Este compuesto fue preparado como en el ejemplo 1 pero usando 4-hidroxipiperidina, ácido (2R)-2-(*N-tert*-butoxicarbonil-*N*-metilamino)-3-(2-tienil)propiónico y ácido (2R)-2-(*N-tert*-butoxicarbonil-*N*-metilamino)-3-(2-naftil)propiónico y ácido (2E)-5-*tert*-butoxicarbonilamino-5-metilhex-2-enoico como materias primas.

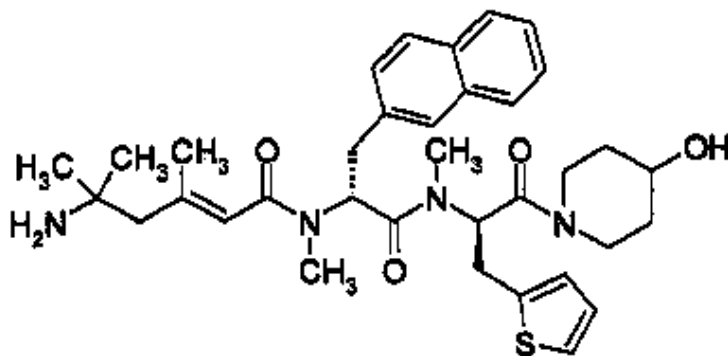
5 ESMS: 605.4 (M+H)⁺

HPLC: $r_t = 29.07$ min. (A1)

Ejemplo 25

N-((1R)-1-{N-[(2R)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxo-1-((2-tienil)metil)etil]-N-metilcarbamoil}-2-(2-naftil)etil)-N-metilamida de ácido (2E)-5-amino-3,5-dimetilhex-2-enoico

10 [0231]



[0232] Este compuesto fue preparado como en el ejemplo 1 pero usando 4-hidroxipiperidina, ácido (2R)-2-(*N-tert*-butoxicarbonil-*N*-metilamino)-3-(2-tienil)propiónico y ácido (2R)-2-(*N-tert*-butoxicarbonil-*N*-metilamino)-3-(2-naftil)propiónico y ácido (2E)-5-*tert*-butoxicarbonilamino-3,5-dimetilhex-2-enoico como materias primas.

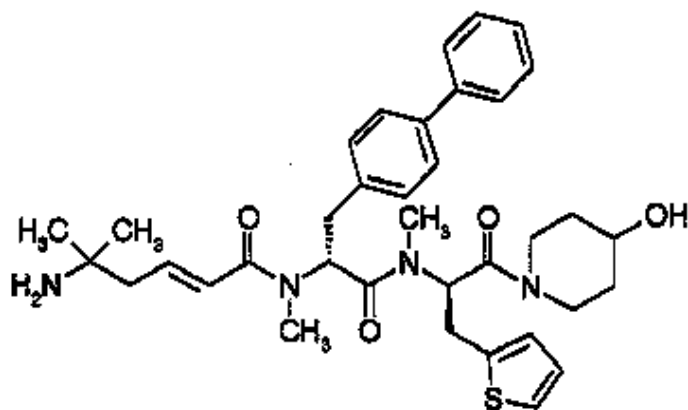
15 ESMS: 619.4 (M+H)⁺

HPLC: $r_t = 29.76$ min. (A1)

Ejemplo 26

N-((1R)-2-(bifenil-4-yl)-1-{N-[(2R)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxo-1-((2-tienil)metil)etil]-N-metilcarbamoil}etil)-N-metilamida de ácido (2E)-5-amino-5-metilhex-2-enoico

20 [0233]



[0234] Este compuesto fue preparado como en el ejemplo 1 pero usando 4-hidroxipiperidina, ácido (2R)-2-(N-*tert*-butoxicarbonil-N-metilamino)-3-(2-tienil)propiónico y ácido (2R)-2-(N-*tert*-butoxicarbonil-N-metilamino)-3-(bifenil-4-il) propiónico y ácido (2E)-5-*tert*-butoxicarbonilamino-5-metilhex-2-enoico como materias primas.

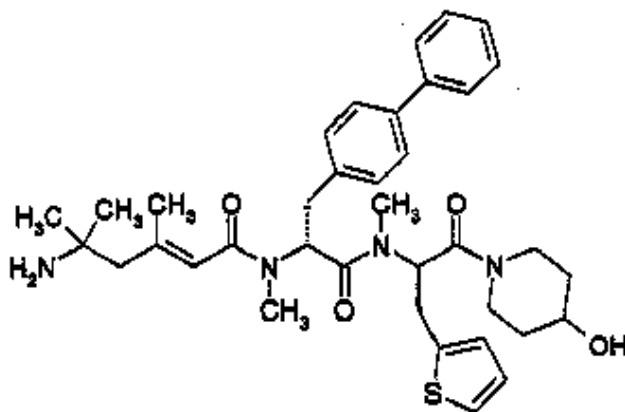
5 ESMS: 631.2 (M+H)⁺

HPLC: $r_t = 32.20$ min. (A1)

Ejemplo 27

N-((1R)-2-(bifenil-4-il)-1-[N-((1R)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxo-1-((2-tienil)metil)etil]-N-metilcarbamoil)etil)-N-metilamida de ácido (2E)-5-amino-3,5-dimetilhex-2-enoico

10 [0235]



[0236] Este compuesto fue preparado como en el ejemplo 1 pero usando 4-hidroxipiperidina, ácido (2R)-2-(N-*tert*-butoxicarbonil-N-metilamino)-3-(2-tienil)propiónico y ácido (2R)-2-(N-*tert*-butoxicarbonil-N-metilamino)-3-(bifenil-4-il) propiónico y ácido (2E)-5-*tert*-butoxicarbonilamino-3,5-dimetilhex-2-enoico como materias primas.

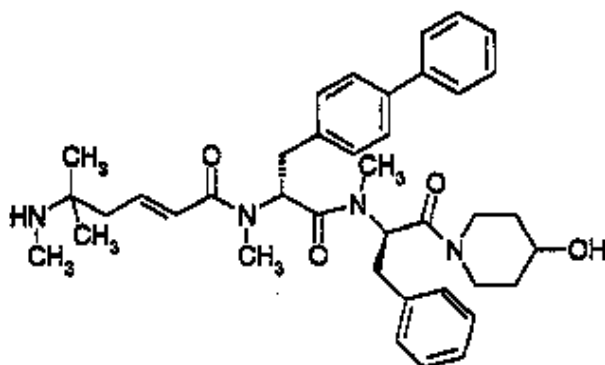
15 ESMS: 465.4 (M+H)⁺

HPLC: $r_t = 32.89$ min. (A1)

Ejemplo 28

N-((1R)-1-[N-((1R)-1-bencil-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil)-2-(bifenil-4-il)etil)-N-metilamida de ácido (2E)-5-metil-5-(metilamino)hex-2-enoico

20 [0237]



[0238] El compuesto del título fue preparado como en el ejemplo 1 pero usando 4-hidroxipiperidina, ácido (2R)-2-(N-*tert*-butoxicarbonil-N-metilamino)-3-fenilpropiónico y ácido (2R)-2-(N-*tert*-butoxicarbonil-N-metilamino)-3-(bifenil-4-il)propiónico y ácido (2E)-5-(N-(*tert* butoxicarbonil)-N-metilamino)-5-metilhex-2-enoico como materias primas

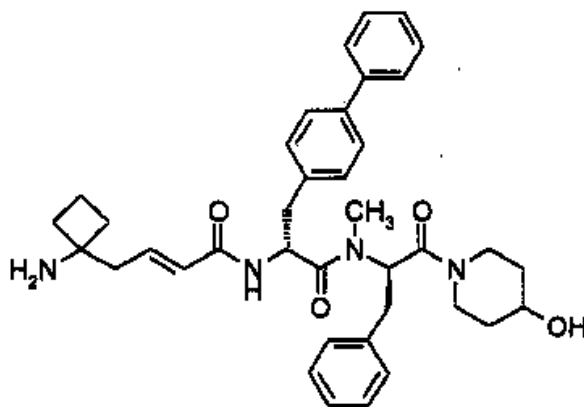
5 MS: m/z: 639.4 (M+H)⁺

HPLC: método A1:R_t = 32.94 min

Ejemplo 29

((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil}-2-(bifenil-4-il)etil)amida de ácido (2E)-4-(1-aminociclobutil)but-2-enoico

10 [0239]



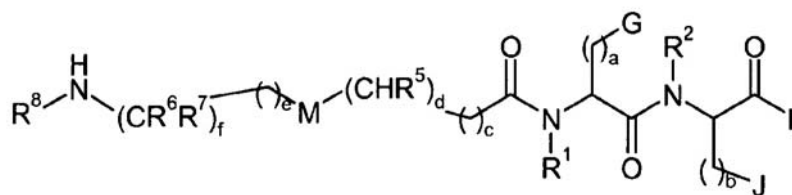
HPLC: Rt = 31,55 min.(A1)

Rt = 33,11 min.(B1)

LC-MS: 623.6 [M+1]⁺

REIVINDICACIONES

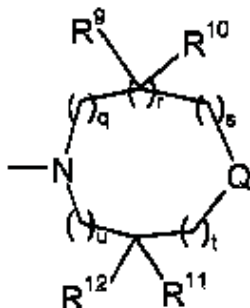
1. Compuesto de la fórmula general I



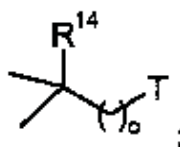
fórmula I

donde

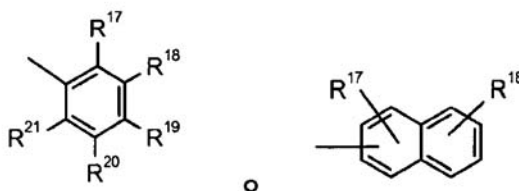
- 5 R^1 es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
 R^2 es alquilo C₁₋₆;
 L es



- 10 donde q, s, t y u son independientemente entre sí 0 o 1;
 r es 0 o 1
 la suma q + r + s + t + u es 2 o 3;
 R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
 Q es >N- R^{13} o

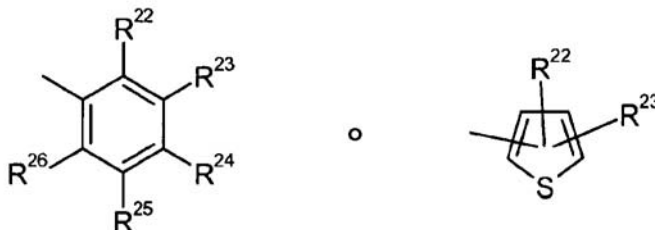


- 15 donde o es 0 o 1;
 T es -N(R^{15})(R^{16}) o hidroxil;
 R^{13} , R^{15} y R^{16} son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
 R^{14} es hidrógeno;
 G es



donde R^{17} , R^{18} , R^{20} y R^{21} son independientemente entre sí hidrógeno, donde R^{19} es independientemente hidrógeno o arilo;

J es



donde R^{22} , R^{23} , R^{25} y R^{26} independientemente entre sí son hidrógeno;

donde R^{24} es hidrógeno o halógeno;

a es 1;

b es 1;

10 c es 0;

d es 0 e es 0 o 1;

fis1;

R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más hidroxil, arilo o hetarilo;

15 R^6 y R^7 son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; o R^6 y R^7 forman $-(CH_2)_i-U-(CH_2)_j-$, donde i y j independientemente entre sí son 1 o 2, y U es un enlace de valencia;

R^8 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; y

M es arileno o $-CR^{27}=CR^{28}-$;

donde R^{27} y R^{28} son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

o una sal derivada farmacéuticamente aceptable.

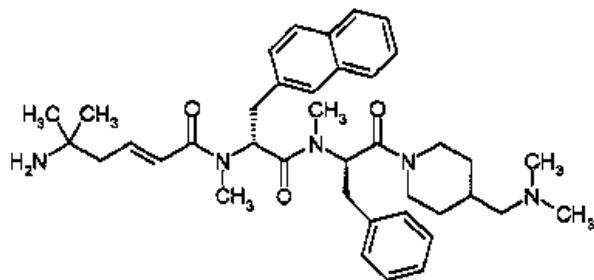
20 2. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, donde R^1 es alquilo C_{1-6} .

3. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 o 2, donde R^6 y R^7 independientemente entre sí son hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

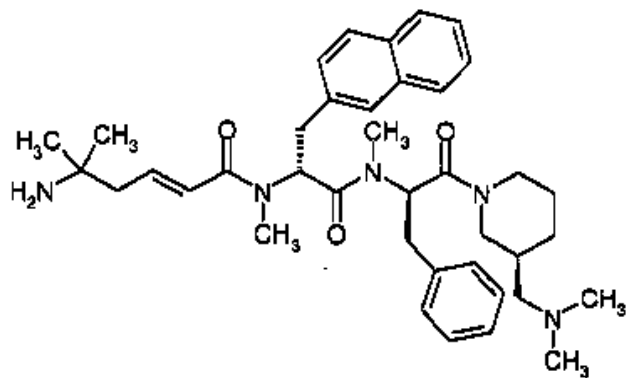
4. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 o 2, donde R^6 y R^7 forman $-(CH_2)_i-U-(CH_2)_j-$, donde i y j independientemente entre sí son 1 o 2, y U es un enlace químico.

25 5. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, seleccionado de:

N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-(4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil}2-(2-naftil)etil)-N-metilamida de ácido (2E)-5-amino-5-metilhex-2-enoico

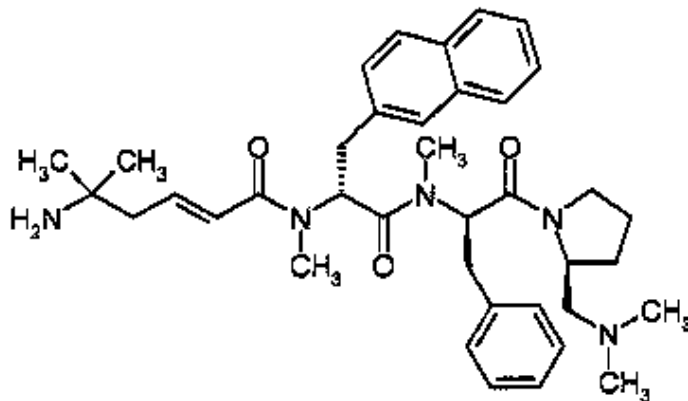


N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-((3S)-3-(dimetilaminometil)piperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoi}-2-(2-naftil)etil)-N-metilamida de ácido (2E)-5-amino-5-metilhex-2-enoico

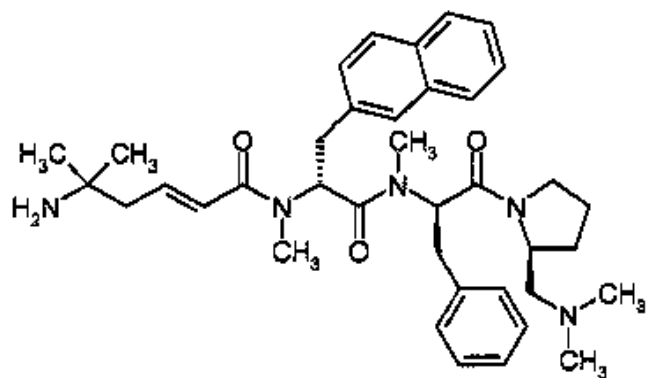


5

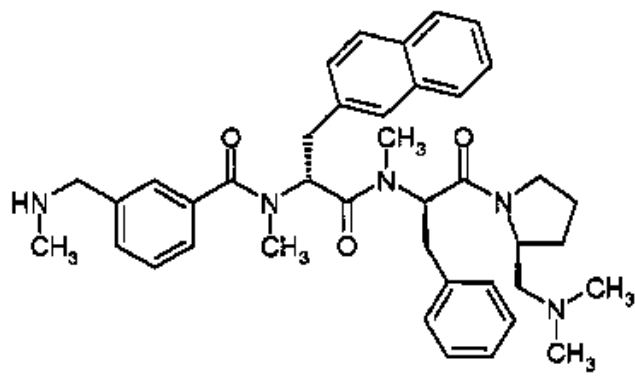
N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-((3S)-3-(dimetilaminometil)piperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoi}-2-(2-naftil)etil)-N-metilamida de ácido (2E)-4-(1-aminociclobutil)but-2-enoico



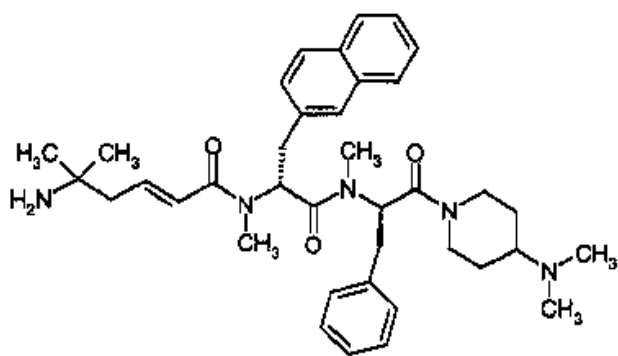
N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-((2S)-2-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoi}-2-(2-naftil)etil)-N-metilamida de ácido (2E)-5-amino-5-metilhex-2-enoico



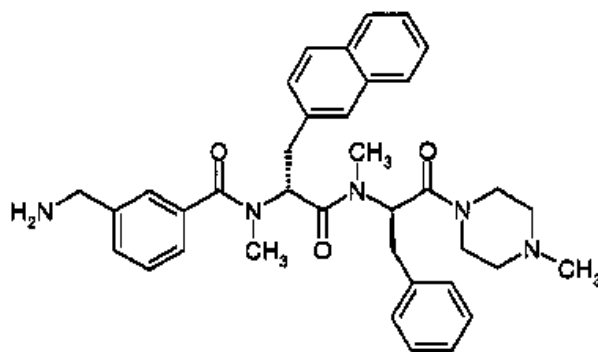
N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-Bencil-2-((2S)-2-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoi}-2-(2-naftil)etil)-N-metil-3-((metilamino)metil)benzamida



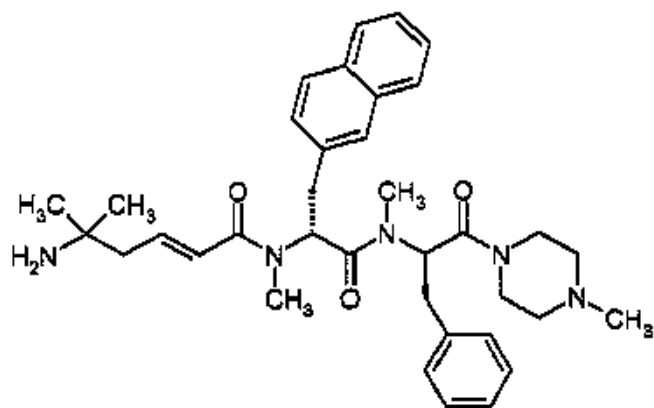
5 N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoi}-2-(2-naftil)etil)-N-metilamida de ácido (2E)-5-amino-5-metilhex-2-enoico



3-Aminometil-N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoi}-2-(2-naftil)etil)-N-metilbenzamida

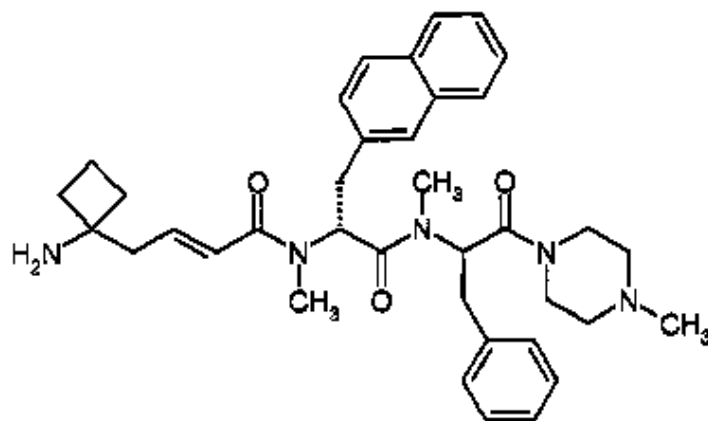


N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoi}-2-(2-naftil)etil)-N-metilamida de ácido (2E)-5-amino-5-metilhex-2-enoico

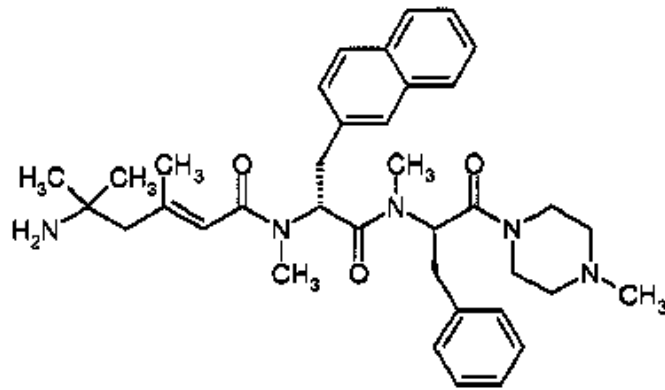


5

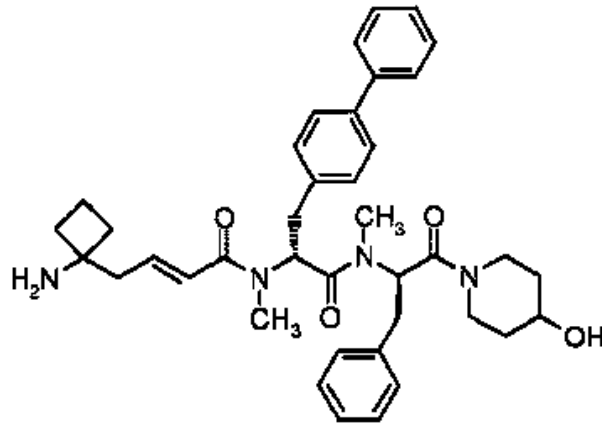
N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoi}-2-(2-naftil)etil)-N-metilamida de ácido (2E)-4-(1-aminociclobutil)but-2-enoico



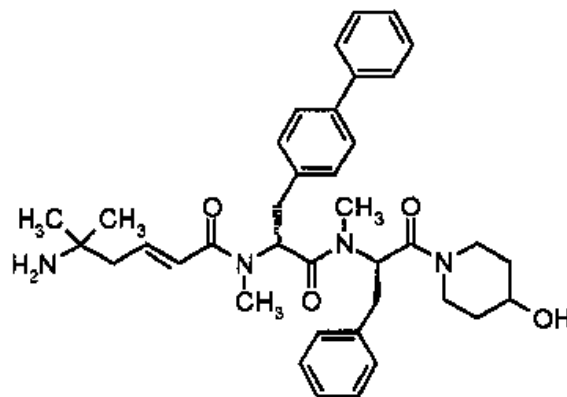
N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoi}-2-(2-naftil)etil)-N-metilamida de ácido (2E)-5-amino-3,5-dimetilhex-2-enoico



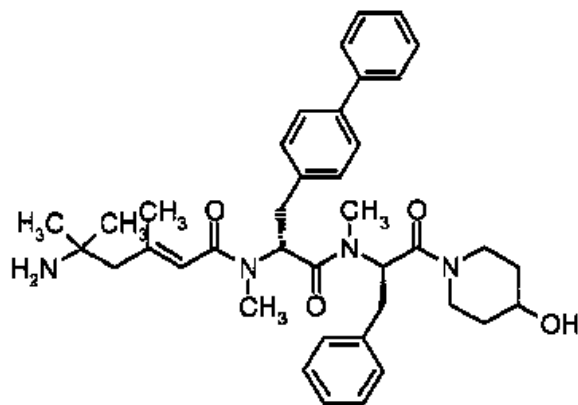
N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil}-2-(bifenil-4-il)etil)-N-metilamida de ácido (2E)-4-(1-aminociclobutil)but-2-enoico



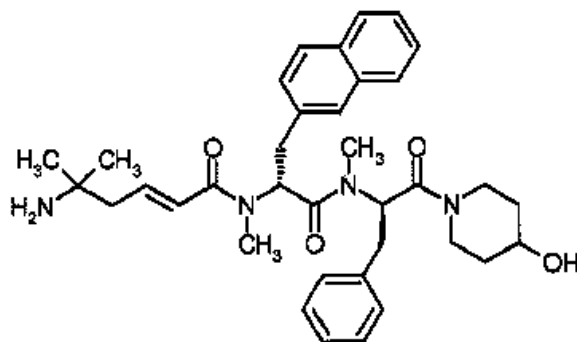
5 N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil}-2-(bifenil-4-il)etil)-N-metilamida de ácido (2E)-5-amino-5-metilhex-2-enoico



N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil}-2-(bifenil-4-il)etil)-N-metilamida de ácido (2E)-5-amino-3,5-dimetilhex-2-enoico

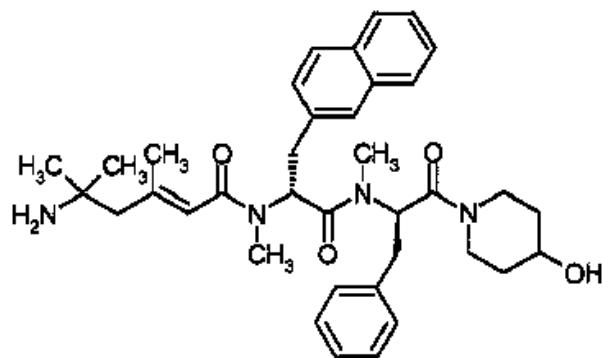


N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil}-2-(2-naftil)etil)-N-metilamida de ácido (2E)-5-amino-5-metilhex-2-enoico

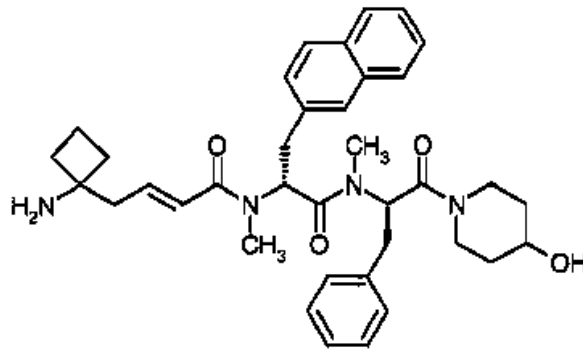


5

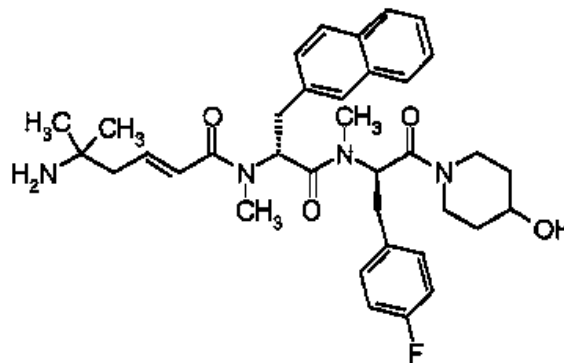
N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil}-2-(2-naftil)etil)-N-metilamida de ácido (2E)-5-amino-3,5-dimetilhex-2-enoico



N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoil}-2-(2-naftil)etil)-N-metilamida de ácido (2E)-4-(1-aminociclobutil)but-2-enoico

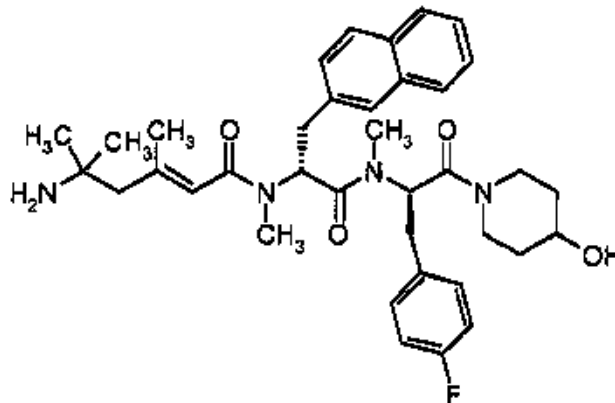


N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-(4-fluorobencil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoilo}-2-(2-naftil)etil)-N-metilamida de ácido (2E)-5-amino-5-metilhex-2-enoico

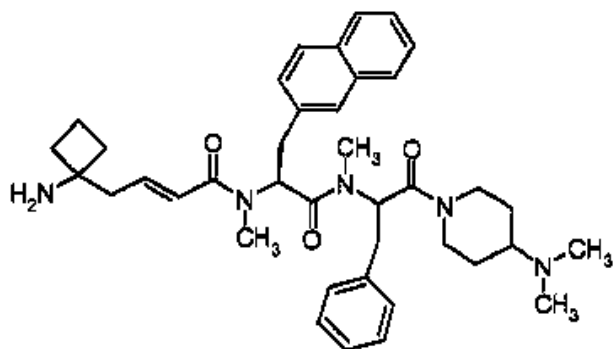


5

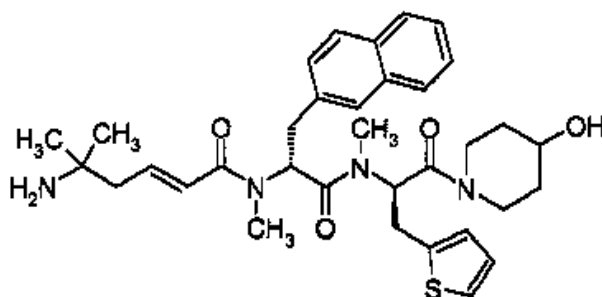
N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-(4-fluorobencil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoilo}-2-(2-naftil)etil)-N-metilamida de ácido (2E)-5-amino-3,5-dimetilhex-2-enoico



N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoilo}-2-(2-naftil)etil)-N-metilamida de ácido (2E)-4-(1-aminociclobutil)but-2-enoico

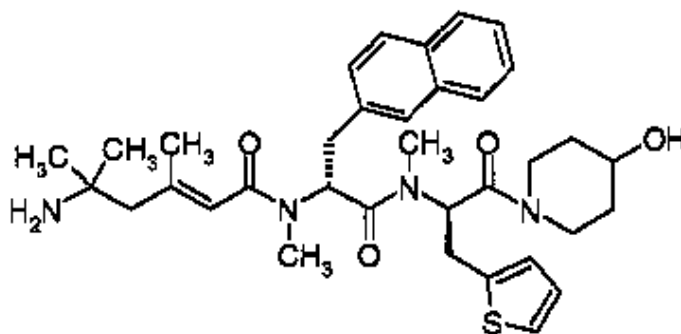


N-((1R)-1-{N-[(2R)-2-(4-hidroxi piperidin-1-il)-2-oxo-1-((2-tienil)metil)etil]-N-metilcarbamoil}-2-(2-naftil)etil)-N-metilamida de ácido (2E)-5-amino-5-metilhex-2-enoico

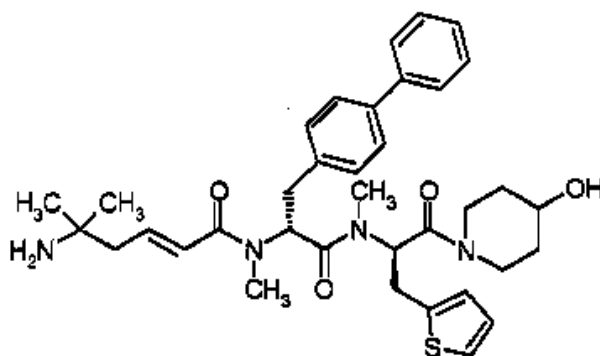


5

N-((1R)-1-{N-[(2R)-2-(4-hidroxi piperidin-1-il)-2-oxo-1-((2-tienil)metil)etil]-N-metilcarbamoil}-2-(2-naftil)etil)-N-metilamida de ácido (2E)-5-amino-3,5-dimetilhex-2-enoico



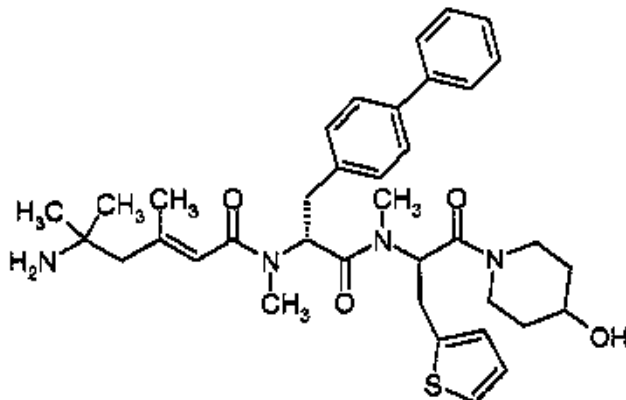
N-((1R)-2-(bifenil-4-il)-1-{N-[(2R)-2-(4-hidroxi piperidin-1-il)-2-oxo-1-((2-tienil)metil)etil]-N-metilcarbamoil}etil)-N-metilamida de ácido (2E)-5-amino-5-metilhex-2-enoico



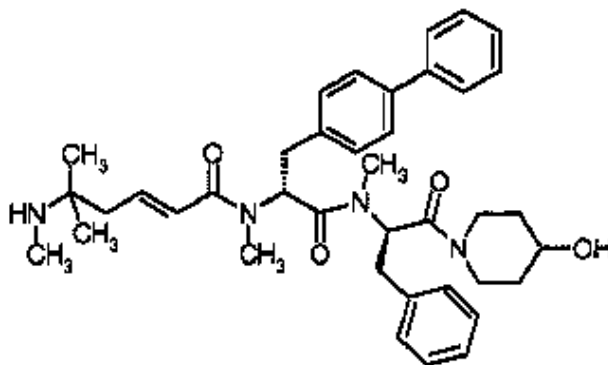
10

N-((1R)-2-(bifenil-4-il)-1-{N-[(1R)-2-(4-hidroxi piperidin-1-il)-2-oxo-1-((2-tienil)metil)etil]-N-metilcarbamoil}etil)-N-metilamida de ácido (2E)-5-amino-5-metilhex-2-enoico

metilamida de ácido (2E)-5-amino-3,5-dimetilhex-2-enoico

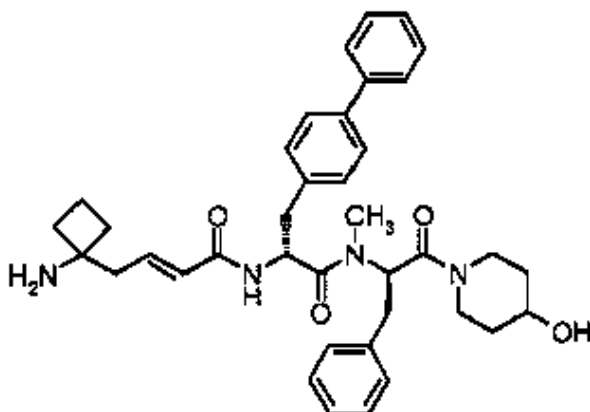


N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoi}-2-(bifenil-4-il)etil)-N-metilamida de ácido (2E)-5-metil-5-(metilamino)hex-2- enóico



5

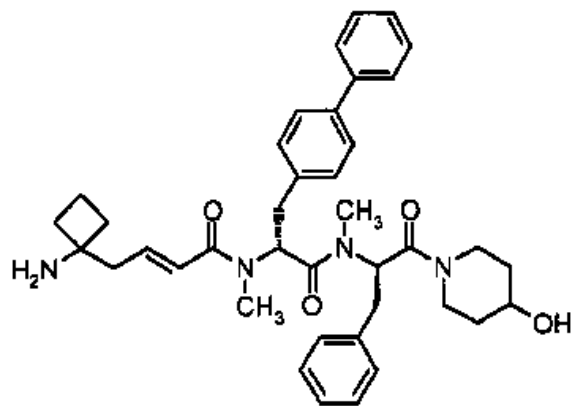
((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoi}-2-(bifenil-4-il)etil)amida de ácido (2E)-4-(1-aminociclobutil)but-2-enoico



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 6. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que es

N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-bencil-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-N-metilcarbamoi}-2-(bifenil-4-il)etil)-N-metilamida de ácido (2E)-4-(1-aminociclobutil)but-2-enoico



o una sal derivada farmacéuticamente aceptable.

- 5
7. Composición farmacéutica que comprende, como sustancia activa, un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
 8. Uso de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para la preparación de un medicamento para estimular la liberación de hormona del crecimiento de la glándula pituitaria de un mamífero.