

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 319**

51 Int. Cl.:
A61K 31/41 (2006.01) **A61P 3/10** (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
C07D 249/06 (2006.01)
C07D 263/32 (2006.01)
C07D 233/64 (2006.01)
C07D 271/06 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03763345 .0**
- 96 Fecha de presentación: **08.07.2003**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1531810**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.05.2005**

54 Título: **Derivados heterocíclicos sustituidos útiles como agentes antidiabéticos y anti-obesidad y procedimiento**

30 Prioridad:
09.07.2002 US 394553 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.05.2012

73 Titular/es:
Bristol-Myers Squibb Company
P.O. Box 4000
Princeton NJ 08543-4000, US

72 Inventor/es:
CHENG, Peter, T., W.;
CHEN, Sean;
DING, Charles, Z. y
HERPIN, Timothy, F.

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 380 319 T3

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

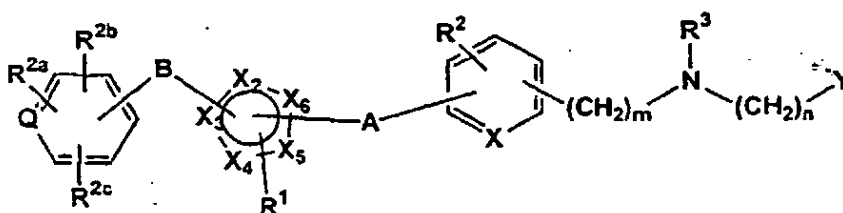
DESCRIPCIÓN

Derivados heterocíclicos sustituidos útiles como agentes antidiabéticos y anti-obesidad y procedimiento

La presente invención se refiere a nuevo derivado heterocíclico sustituido de acuerdo con las reivindicaciones que modula los niveles de glucosa en sangre, los niveles de triglicéridos y los niveles de ácido graso no esterificado (NEFA), y de este modo resulta particularmente útil en el tratamiento de la diabetes y obesidad, y a dichos compuestos para su uso en el tratamiento de la diabetes, especialmente la diabetes de Tipo 2, así como también hiperglucemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, obesidad, aterosclerosis y enfermedades relacionadas sólo o combinaciones con otro agente anti-diabético y/o agente hipolipidémico y/o otros agentes terapéuticos.

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan los derivados heterocíclicos sustituidos que presentan la estructura I

I



en la que m es 0, 1 ó 2; n es 0, 1 ó 2; Q es C o N;

A es $(CH_2)_x$ en la que x es de 1 a 5, o A es $(CH_2)_{x^1}$ en la que x^1 es de 1 a 5 con un enlace alquénilo o un enlace alquínulo intercalado en cualquier lugar de la cadena, o A es $-(CH_2)_{x^2}-O-(CH_2)_{x^3}$ en la que x^2 es de 0 a 5 y x^3 es de 0 a 5, con la condición de que al menos uno de x^2 y x^3 sea diferente de 0;

B es un enlace o es $(CH_2)_{x^4}$ en la que x^4 es de 1 a 5;

X es CH o N;

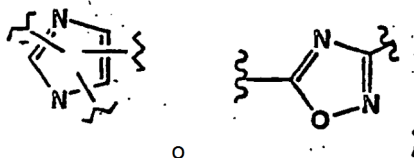
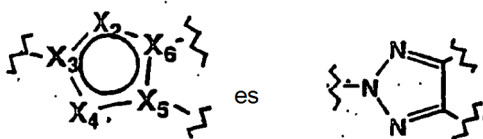
En cada uno de X a X₆, como se ha definido anteriormente, C puede incluir CH.

R¹ es H o alquilo;

R² es H, alquilo, alcoxi, halógeno, amino, amino sustituido o ciano;

R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan entre H, alquilo, alcoxi, halógeno, amino, amino sustituido o ciano;

R³ se selecciona entre arilalquilo, ariloxicarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquinoxicarbonilo,



alquinoxicarbonilo, arilcarbonilo, alquilcarbonilo, arilo, heteroarilo, cicloheteroalquilo, heteroarilcarbonilo, heteroaril-heteroarilalquilo, alquilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, alcovicarbonilamino, ariloxicarbonilamino, heteroariloxicarbonilamino, heteroaril-heteroarilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquénilsulfonilo, heteroariloxicarbonilo, cicloheteroalquinoxicarbonilo, heteroarilalquilo, aminocarbonilo, aminocarbonilo sustituido, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heteroarilalquénulo, cicloheteroalquil-heteroarilalquilo; hidroxialquilo, alcoxi, alcoxiariloxicarbonilo, arilalquinoxicarbonilo, alquilariloxicarbonilo, arilheteroarilalquilo, arilalquilarilalquilo, ariloxiarilalquilo, haloalcoxiariloxicarbonilo, alcovicarbonilariloxicarbonilo, ariloxiariloxicarbonilo, arilsulfonilarilcarbonilo, ariltioarilcarbonilo, alcovicarbonilariloxicarbonilo, arilalquénloxicarbonilo, heteroariloxiarilalquilo, ariloxiarilcarbonilo, ariloxiarilalquinoxicarbonilo, arilalquénloxicarbonilo, arilalquilcarbonilo, ariloxialquinoxicarbonilo, arilalquilsulfonilo,

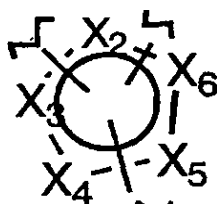
ariltiocarbonilo, arilalquenilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, arilsulfonilo, alcoxiarilalquilo, heteroarilalcoxicarbonilo, arilheteroarilalquilo, alcoxiarilcarbonilo, ariloxiheteroarilalquilo, heteroarilalquiloxiarilalquilo, arilarilalquilo, arilalquenilarilalquilo, arilalcoxiarilalquilo, arilcarbonilarilalquilo, alquilariloxiarilalquilo, arilalcoxicarbonilheteroarilalquilo, heteroarilarilalquilo, arilcarbonilheteroarilalquilo, heteroariloxiarilalquilo, arilalquenilheteroarilalquilo, arilaminoarilalquilo, aminocarbonilarilarilalquilo;

5

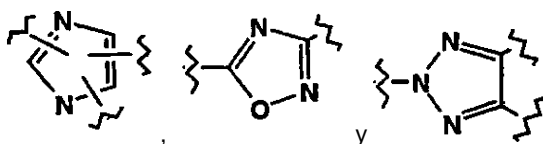
Y es CO_2R^4 (en la que R^4 es H o alquilo, o a éster de profármaco) o Y es un 1-tetrazol con C-unido, un ácido fosfínico de estructura $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{4a})\text{R}^5$, (en la que R^{4a} es H o éster de profármaco; R^5 es alquilo o arilo) o un ácido fosfónico de estructura $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{4a})_2$; $(\text{CH}_2)_x$, $(\text{CH}_2)_x^1$, $(\text{CH}_2)_x^2$, $(\text{CH}_2)_x^3$, $(\text{CH}_2)_x^4$, $(\text{CH}_2)_m$, y $(\text{CH}_2)_n$ puede estar sustituido de manera opcional con 1, 2 ó 3 sustituyentes; incluyendo todos sus estereoisómeros, sus ésteres de profármaco y sus sales aceptables farmacéuticamente.

10

Ejemplos de

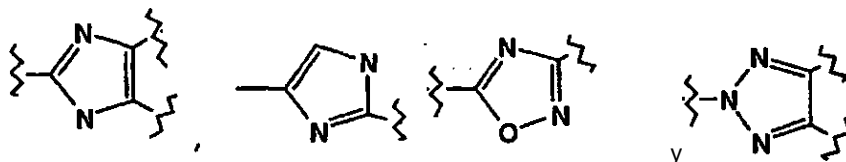


que se encuentran presentes en los compuestos de la invención incluyen



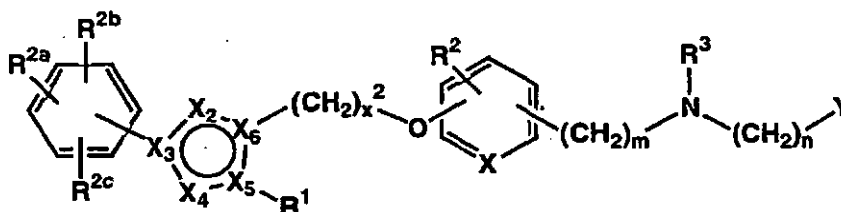
15

preferentemente



Se prefieren los compuestos de fórmula I de la invención que presentan la fórmula IA

IA

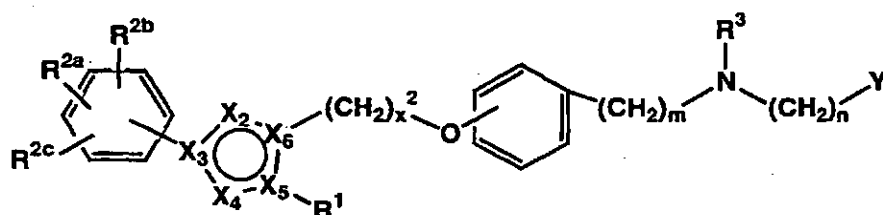


20

en la que X es CH

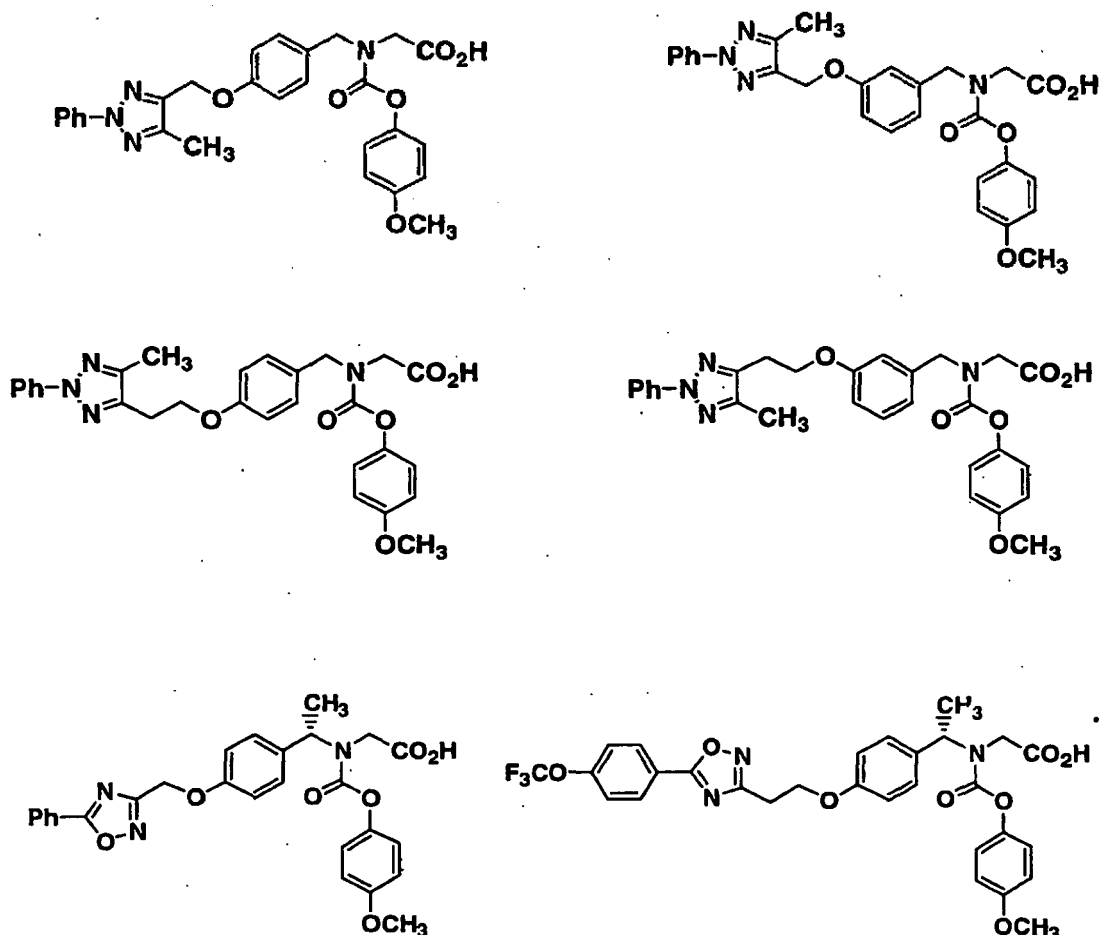
Se prefieren más los compuestos de fórmula I de la invención que presentan la fórmula IB

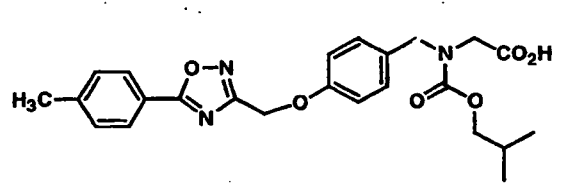
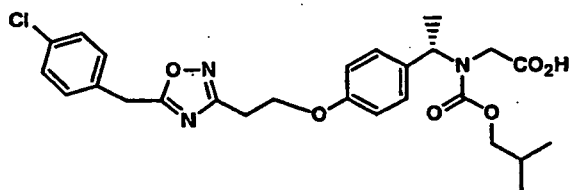
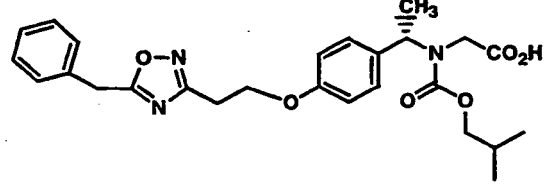
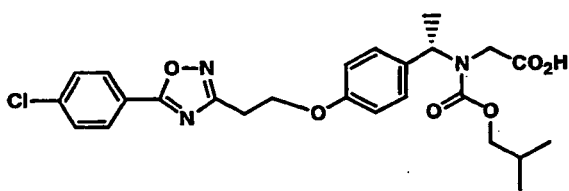
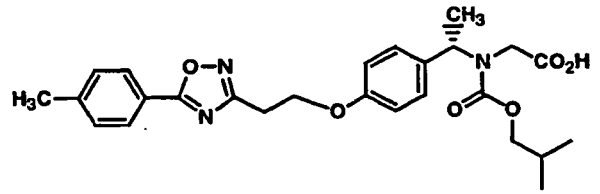
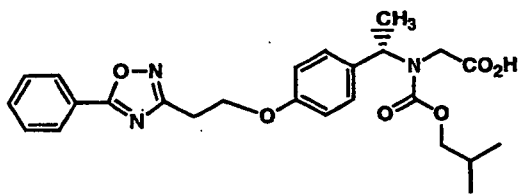
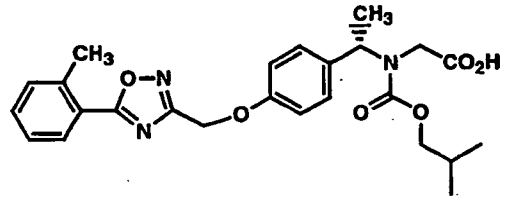
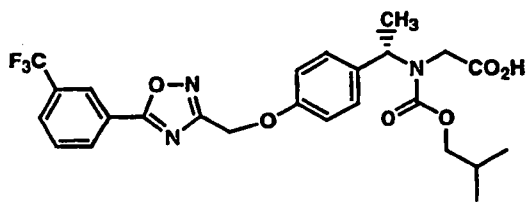
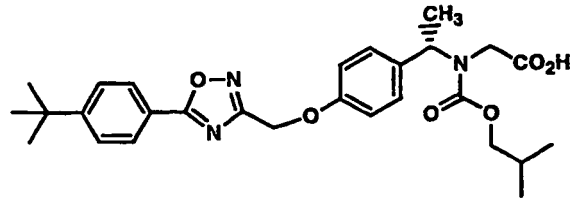
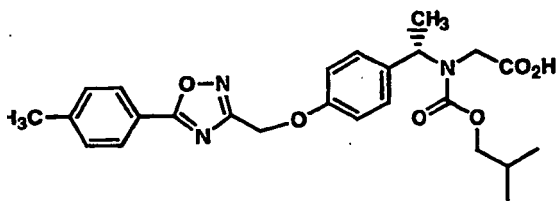
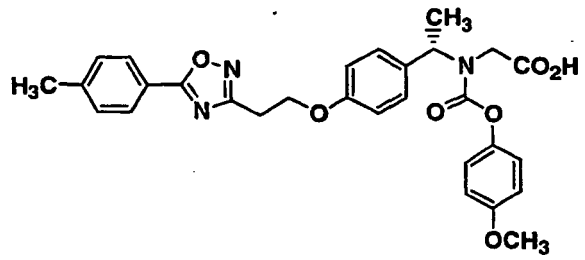
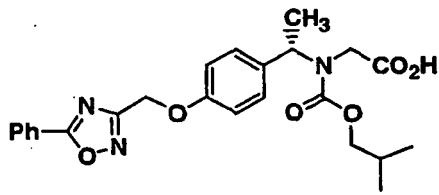
IB

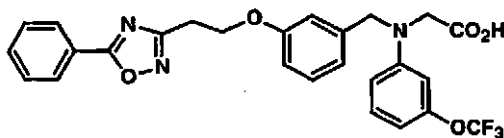


En los compuestos anteriores, del modo más preferido que R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} sean cada uno H; R^1 es alquilo, preferentemente CH_3 ; x^2 es 1 a 3; R^2 es H; m es 0 o $(CH_2)_m$ es CH_2 o $CHOH$ o CH -alquilo, $(CH_2)_n$ es un enlace o CH_2 , R^3 es arilalquilocarbonilo, arilheteroarilalquilo, ariloxiarilalquilo, arilalquilo, ariloxicarbonilo, haloariloxicarbonilo, alcoxiariloxicarbonilo, alquilariloxicarbonilo, ariloxiariloxicarbonilo, heteroariloxiarilalquilo, heteroariloxicarbonilo, ariloxiarilcarbonilo, arilalqueniloxicarbonilo, cicloalquilariloxicarbonilo, arilalquilarilcarbonilo, heteroaril-heteroarilalquilo, cicloalquiloxiariloxicarbonilo, heteroaril-heteroarilcarbonilo, arilalquilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, alcoxiarilalquilo, ariltiocarbonilo, cicloheteroalquilariloxicarbonilo, cicloheteroalquilocarbonilo, o polihaloalquilariloxicarbonilo, que puede estar opcionalmente sustituido, más preferentemente alcoxiariloxicarbonilo.

10 Compuestos preferidos de la invención incluyen los siguientes:







- Además, de acuerdo con la presente invención, los compuestos de estructura I son para su uso en un procedimiento para el tratamiento de la diabetes, especialmente la diabetes de tipo 2 y enfermedades relacionadas tales como diabetes de tipo I, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles elevados de ácidos grasos o glicerol en sangre, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, inflamación, síndrome X, complicaciones diabéticas, síndrome de disfunción metabólica, aterosclerosis y enfermedades relacionadas en las que se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de estructura I a un paciente que precisa el tratamiento.
- Además, de acuerdo con la presente invención, los compuestos de estructura I son para su uso en un procedimiento para el tratamiento de lesiones malignas tempranas (tales como carcinoma localizado de mama del conducto arterial y carcinoma lobular localizado de mama), lesiones pre-malignas (tales como fibroadenoma de mama y neoplasia intraepitelial prostática (PIN), liposarcomas y varios tumores epiteliales (incluyendo, mama, próstata, colon, ovarios, gástricos y de pulmón), síndrome de intestino irritable, enfermedad de Crohn, ulceritis gástrica, y osteoporosis y enfermedades proliferativas tales como soriasis, en las que se administra una cantidad eficaz terapéuticamente de compuesto de fórmula I a un paciente que precisa el tratamiento.
- Además, de acuerdo con la presente invención, los compuestos de estructura I son para su uso en un procedimiento para el tratamiento de la diabetes y enfermedades relacionadas como se ha definido anteriormente y en lo sucesivo, en el que se administra a un paciente humano que precisa el tratamiento una cantidad eficaz terapéuticamente de una combinación del compuesto I de estructura I y otro agente de tipo anti-diabético y/o agente hipolipidémico, y/o un agente modulador de lípidos y/o agente terapéutico de otro tipo.
- En el procedimiento anterior de la invención, se emplea el compuesto de estructura I en una proporción en peso con respecto al agente anti-diabético (dependiendo de su modo de operación) dentro del intervalo de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, preferentemente de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 10:1.
- Los trastornos y enfermedades referenciadas de forma colectiva como "Síndrome X" o Síndrome de disfunción metabólica (como se detalla en Johanson, J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997, 82, 727-734 y otras publicaciones) incluyen hiperglucemia y/o síndrome de resistencia a la insulina prediabético y se caracterizan por un estado inicial de resistencia a la insulina que genera hiperinsulinemia, dislipidemia y tolerancia impedida a la glucosa, que puede progresar hasta diabetes de tipo II, que se caracteriza por hiperglucemia, que puede progresar hasta complicaciones de tipo diabético.
- La expresión "diabetes y enfermedades relacionadas" se refiere a diabetes de tipo II, diabetes de tipo I, tolerancia impedida a la glucosa, obesidad, hiperglucemia, Síndrome X, síndrome de disfunción metabólica, complicaciones diabéticas e hiperinsulinemia.
- Los trastornos o enfermedades referidos de forma colectiva como "complicaciones diabéticas" incluyen retinopatía, neuropatía y nefropatía y otras complicaciones conocidas de la diabetes.
- La expresión "otros tipos de agentes terapéuticos" según se emplea en el presente documento se refiere a uno o más agentes anti-diabéticos (diferentes de los de fórmula I), uno o más agentes anti-obesidad y/o uno o más agentes de disminución de lípidos, uno o más agentes moduladores de lípidos (incluyendo agentes anti-aterosclerosis) y/o uno o más agentes anti-plaquetarios, uno o más agentes para el tratamiento de la hipertensión, uno o más fármacos anti-cáncer, uno o más agentes para el tratamiento de la artritis, uno o más agentes anti-osteoporosis, uno o más agentes anti-obesidad, uno o más agentes para el tratamiento de enfermedades inmunomoduladoras y/o uno o más agentes para el tratamiento de la anorexia nerviosa.
- La expresión agente "modulador de lípidos" según se emplea en el presente documento se refiere a que rebaja LDL y/o aumentar HDL y/o rebaja los triglicéridos y/o rebaja el colesterol total y/o otros mecanismos conocidos para el tratamiento terapéuticos de trastornos de lípidos.
- Los compuestos de fórmula I de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas sintéticos generales, así como los procedimientos importantes publicados en la bibliografía que se usan por parte de los expertos en la técnica. Reactivos ejemplares y procedimientos para estas reacciones aparecen a continuación y en los Ejemplos de trabajo. La protección y desprotección de los esquemas siguientes se puede llevar a cabo por medio de procedimientos generalmente conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª Edición, 1999 [Wiley]).
- El esquema 1 describe la síntesis general de amino ácidos descritos en la presente invención. Se acopla un alcohol 1 (R⁵ (CH₂)_xOH) un aldehído 2 de hidroxilo arilo o heteroarilo (preferentemente, 3- ó 4-hidroxibenzaldehído) bajo condiciones de reacción estándar de Mitsunobu (por ejemplo, Mitsunobu, O., Synthesis, 1981, 1). El aldehído 3

resultante se somete posteriormente a aminación reductora usando procedimientos conocidos en la bibliografía (por ejemplo, Abdel-Magid y col., J. Org. Chem. 1986, 61, 3849) con un hidrocloreto 4 de α -amino éster. PG en el Esquema 1 indica un grupo protector preferido de ácido carboxílico, tal como éster metílico o terc-butílico. Posteriormente, se somete el amino-éster 5 secundario resultante a una segunda aminación reductora empleando procedimientos conocidos en la bibliografía (por ejemplo, Abdel-Magid et al., J. Org. Chem, 1996, 61, 3849), con un aldehído 6 R^{3a}. La desprotección final del éster de ácido carboxílico bajo condiciones estándar conocidas en la bibliografía (referencia: Greene y col. supra) que emplea condiciones básicas (para ésteres metílicos) o las condiciones ácidas (para ésteres terc-butílicos) posteriormente proporciona los productos II deseados de amino ácido.

Una ruta alternativa para el aldehído 3 se muestra en el Esquema 1A. Se trata el alcohol 1 (R⁵(CH₂)_xOH) con cloruro de metanosulfonilo para dar el mesilato 7 correspondiente. A continuación, se somete el mesilato 7 a condiciones básicas estándar con un aldehído 2 de hidroxiarilo o hidroxiheteroarilo para proporcionar el aldehído 3.

En el Esquema 2 se muestra una ruta para los amino ácidos III. El amino-éster 5 secundario se desprotege en condiciones estándar (condiciones básicas si el grupo protector (PG) es metilo; condiciones ácidas si PG es terc-butilo; ref. Greene y col supra) para proporcionar el correspondiente amino ácido 8. La aminación reductora con aldehído 9 en condiciones análogas como se describe en el Esquema 1 proporciona los productos III deseados de amino ácido terciario.

De manera alternativa, como se muestra en el Esquema 3, la reacción del amino-éster secundario 5 con un agente alquilante 10 (con un grupo saliente apropiado (LG) tal como haluro, mesilato o tosilato) en condiciones estándar seguido de desprotección del éster 11 de ácido carboxílico proporciona los amino ácidos III terciarios deseados.

Como se muestra en el Esquema 4, también se puede acoplar el amino ácido III terciario a través de aminación reductora en primer lugar del aldehído 12 de R^{3a} con un hidrocloreto 4 de éster de amina apropiado. El amino-éster secundario 13 resultante posteriormente es sometido a aminación reductora con aldehídos 3 apropiados de alquilo, arilo o heteroarilo (como en el Esquema 1) seguido de desprotección del éster de ácido carboxílico para proporcionar los análogos III de amino ácido deseados.

El Esquema 5 muestra una síntesis general alternativa de análogos II de amino ácido. Se somete el aldehído 2 de hidroxiarilo o heteroarilo a condiciones de aminación reductora normales con un hidrocloreto 4 de amino-éster apropiado. Se somete a funcionalización el amino-éster secundario 14, en este caso por medio de una segunda aminación reductora con un aldehído 6 para proporcionar el correspondiente éster-hidroxi amina terciaria 15. En este momento, un fenol 15 experimenta una reacción de Mitsunobu con un alcohol 1 preferido (R⁵-(CH₂)_nOH) que viene seguida de la desprotección del producto, éster 16, para proporcionar los análogos III deseados de amino ácido.

El Esquema 6 ilustra la síntesis de análogos IV de carbamato-ácido. El amino-éster secundario 5 se puede hacer reaccionar con cloroformatos 17 apropiados en condiciones estándar de la bibliografía (de manera óptima en CH₂Cl₂ o CHCl₃ en presencia de una base tal como Et₃N) para proporcionar los correspondientes carbamato-ésteres. Los análogos IV de requisitos posteriormente se obtienen tras la desprotección del carbamato-éster. De manera alternativa, se pueden hacer reaccionar el amino-éster secundario 5 con fosgeno para generar el correspondiente cloruro de carbamilo 18. Este intermedio 18 de cloruro de carbamilo se puede hacer reaccionar con R^{3a}-OH (19; fenoles sustituidos de forma óptima) para permitir los correspondientes carbamatos-ácidos IV tras la desprotección.

El amino-éster secundario 5 se puede funcionalizar con ácidos carboxílicos 20 alifáticos con sustitución de arilo, bajo condiciones estándar de acoplamiento de péptido, como se ilustra en el Esquema 7. Las reacciones de formación de enlace de amida se llevan a cabo usando procedimientos estándar de acoplamiento de péptido conocidos en la técnica. De manera óptima, la reacción se lleva a cabo en un disolvente tal como DMF a 0 °C hasta RT usando 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDAC o EDCI o WSC), 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT) y una base, por ejemplo diisopropiletilamina, N-metil morfolina o trietilamina. La desprotección del amida-éster a continuación proporciona los análogos V deseados de amida-ácido.

También se puede hacer reaccionar el amino-éster secundario 5 con isocianatos 21 alifáticos o de arilo para proporcionar los correspondientes urea-ésteres. La desprotección de este producto proporciona los análogos VI de urea-ácido, como se muestra en el Esquema 8. De manera alternativa, como se muestra en el Esquema 9, se puede hacer reaccionar el intermedio 18 de cloruro de carbamilo descrito en el Esquema 6 con aminas 23 primarias o secundarias, alifáticas o de arilo en presencia de una amina terciaria (por ejemplo, Et₃N) para proporcionar análogos VII ó VIII de urea-ácido tras la desprotección del éster.

También se puede hacer reaccionar el amino-éster secundario 5 con cloruros de sulfonilo 24 apropiados bajo las condiciones estándar de la bibliografía (de manera opcional en presencia de una base tal como piridina, bien de forma pura o usando cloroformo como disolvente), seguido de desprotección, para proporcionar los correspondientes ácidos-sulfonamida IX, como se muestra en el Esquema 10.

Los diferentes enfoques para la preparación de análogos X y XI de carbamato-ácido de α -alquilbencilo racémico y amino ácido preferidos respectivamente se ejemplifican en los Esquemas de síntesis 11 y 12. En el Esquema 11, se trata un nitrilo de arilo sustituido (con un heterociclo R⁵ aromático apropiado ya referenciado) con un reactivo

organometálico apropiado (por ejemplo, un reactivo de Grignard R¹⁰MX₂₆ o un reactivo de organolitio R¹⁰Li) en condiciones estándar para proporcionar el correspondiente intermedio de imina, que se reduce inmediatamente (por ejemplo con LiAlH₄) para proporcionar la correspondiente amina primaria 27. A continuación, se hace reaccionar la amina 27 con un α -halo éster 28 sustituido de forma apropiada para proporcionar el correspondiente éster de α -amina 29. Se entiende que en el amina-éster 29, el resto



no necesariamente representa dos unidades de repetición.

La acilación del amina-éster 29 con un cloroformiato 17 de arilo o heteroarilo sustituido seguida de desprotección proporciona los análogos X de carbamato-ácido racémicos. La aminación reductora de amina-éster 29 de alquilbencilo con un aldehído de arilo 6 seguido de desprotección proporciona los análogos X de amino ácido racémicos.

De manera alternativa (como se muestra en el Esquema 12) se trata un nitrilo 30 de arilo o heteroarilo protegido con un reactivo organometálico apropiado (por ejemplo un reactivo de Grignard R¹⁰MgX₂₆) para dar el correspondiente intermedio de imina, que se reduce inmediatamente (por ejemplo, con LiAlH₄) para dar la correspondiente amina primaria 31. Posteriormente, se hace reaccionar esta amina con un α -halo éster 28 sustituido de forma apropiada para dar el correspondiente α -amina-éster 32. A continuación se puede acilar este intermedio 32 con un cloroformiato 17 de arilo o heteroarilo sustituido de forma apropiada para proporcionar un carbamato-éster, cuya funcionalidad se desprotege posteriormente para proporcionar el fenol intermedio 33. La acilación del fenol 33 con un haluro o mesilato 7 seguido de la desprotección proporciona los análogos X de carbamato-ácido racémicos. Una secuencia análoga, que implica la aminación reductora de amino-éster secundario 32 con un aldehído 6 de arilo o heteroarilo, posteriormente la desprotección selectiva de fenol, la alquilación con mesilato 7 y la desprotección final, proporciona los análogos XI de amino ácido racémicos.

El Esquema 13 muestra la síntesis de análogos XII de carbamato quirales y análogos XIII de amino ácido. La reducción asimétrica (por ejemplo, usando el protocolo de reducción de oxaborolidina de Corey; revisión: E. J. Corey & C. Helal, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1998,37,1986-2012) de aril-cetona 34 proporciona cada uno de los dos alcoholes enantioméricos 35 deseados (aunque únicamente un enantiómero se encuentra representado en el esquema). El tratamiento del alcohol quiral 35 con azida en una reacción de tipo Mitsunobu (ref: A. S. Thompson et. al., *J. Org. Chem.* 1993, 58, 5886-5888) proporciona la correspondiente azida quiral (con estereoquímica invertida a partir del alcohol de partida). Posteriormente, se reduce esta azida hasta la amina 36 por medio de procedimientos estándar (por ejemplo, hidrogenación o Ph₃P/THF/H₂O). El tratamiento de la amina quiral 36 con un α -halo éster 28 proporciona el amina-éster 37. La acilación del amino-éster 36 con un cloroformiato 17 de arilo o heteroarilo seguido de desprotección proporciona los análogos XII de carbamato-ácido quirales (que puede ser cualquier enantiómero dependiendo de la estequiometría de 36). La aminación reductora del amino-éster 37 de alquilo con aldehídos de arilo 6 seguido de desprotección proporciona los análogos de amino ácido XIII (que pueden ser cualquier enantiómero dependiendo de la estequiometría de 36).

El Esquema 14 muestra una síntesis alternativa de los análogos XII y XIII. La cetona de oxiarilo 38 protegida de forma apropiada experimenta reducción asimétrica para dar el alcohol quiral 39. Esto se convierte en la amina quiral 40 por medio de una secuencia idéntica a la del Esquema 13 (por medio de la azida quiral). El tratamiento de una amina quiral 40 con un éster 28 (LG = halógeno o mesilato) proporciona el correspondiente amino-éster secundario 41. La acilación de 41 con un cloroformiato 17 de arilo o heteroarilo proporciona el correspondiente carbamato-éster. La desprotección selectiva proporciona el carbamato-éster 42 de fenol libre. La acilación del fenol 42 con un haluro o mesilato 7 seguido de desprotección proporciona los análogos XII de carbamato-ácido. Una secuencia análoga que implica la aminación reductora de amino-éster secundario 41 con un aldehído 6 de arilo o heteroarilo, posteriormente la desprotección selectiva, la alquilación con 7 y la desprotección final, proporciona los análogos XIII de amino ácido quirales. Se apreciará que es posible sintetizar tanto el enantiómero-(R) como el -(S) de X o XI en los Esquemas 13 y 14, dependiendo de la quiralidad del agente reductor empleado.

El Esquema 15 muestra una síntesis asimétrica alternativa de carbamato-ácidos XII. La protección de la amina quiral 43 (con el fenol protegido de manera diferente), preferentemente como carbamato, proporciona un intermedio 44. La retirada selectiva del grupo 44 protector fenólico proporciona el fenol libre 45. La acilación del fenol 45 con el mesilato 7 proporciona la amina protegida 46. La desprotección de la amina 45 posteriormente proporciona el intermedio clave, el amino-éster primario 36, que posteriormente experimenta alquilación con un α -halo éster 28 en presencia de una base para proporcionar la amina secundaria 37. La reacción de la amina 37 con un cloroformiato 17 proporciona los análogos XII de ácido de carbamato quiral.

El Esquema 16 muestra la síntesis asimétrica preferida de análogos XIV y XV. Se somete el aldehído 3 a condiciones de reacción estándar de Wittig (ref: Preparation of Alkenes, a Practical Approach, J. M. Williams, Ed., Capítulo 2, pp. 19-58) para proporcionar el alqueno 47. La aminohidroxilación asimétrica de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía (ref: O'Brien, P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1999, 38, 326 y Reddy K. L., y

Sharpless, K. B., *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, 120, 1207) proporciona el amino-alcohol 48 deseado en forma de enantiómero. Se entiende que esta reacción puede producir cualquier enantiómero (de los cuales únicamente se muestra uno en el presente esquema). La protección selectiva de la amina 48 proporciona el alcohol 49. Posteriormente, se convierte el alcohol 49 por medio de procedimientos estándar en el intermedio 50, que contiene un grupo saliente apropiado (bien un haluro o un mesilato) para la posterior reacción de desplazamiento de cuprato. La reacción de un cuprato 51 de orden superior apropiado (ref: L. A. Paquette, Ed., *Organic Reactions*, 1992, Vol. 41, J. Wiley & Sons) con el sustrato de amina 50 protegido proporciona la amina 52 protegida y acoplada. La desprotección de la funcionalidad de amina de 52, seguido de la reacción con un éster 28 (LG = halógeno o mesilato), proporciona el correspondiente amino-éster secundario 53. La acilación de la amina 53 con un cloroformiato 17 de arilo o heteroarilo proporciona el correspondiente carbamato-éster, que posteriormente se somete a desprotección para proporcionar los análogos XIV de carbamato-ácido. De manera alternativa, la aminación reductora de la amina 53 con un aldehído 6 seguido de desprotección proporciona los análogos XV de amino ácido terciario.

Los Esquemas 17-19 muestran la síntesis de análogos unidos con carbono. El Esquema 17 describe una síntesis general de los ácidos XVI unidos con acetileno y de los ácidos XVII unidos con alquilo. Se somete un aldehído 54 de arilo con sustitución halo (preferentemente yoduro o bromuro) a aminación reductora usando procedimientos conocidos en la bibliografía (por ejemplo, Abdel-Magid et al, *J. Org. Chem.* 1996, 61, 3849) con un hidrocloreto V de éster de α -amino ácido. El amino-éster secundario 55 resultante se hace reaccionar posteriormente con un cloroformiato 17 de arilo o heteroarilo en presencia de una base apropiada (por ejemplo, piridina o trietilamina), para proporcionar el correspondiente halo aril carbamato-éster 56. A continuación se hace reaccionar el haluro de arilo 56 con un acetileno 57 con sustitución de heteroarilo (R^5) en presencia de un catalizador de paladio apropiado (por ejemplo, $(Ph_3P)_2PdCl_2$) y una sal de cobre (I) (por ejemplo, CuI) en una reacción de acoplamiento de Sonogashira (ref: *Organocopper Reagents, a Practical Approach*, R. J. K. Taylor, Ed., Capítulo 10, pp 217-236, Campbell, I. B., Oxford University Press, 1994) para proporcionar el intermedio clave, arilacetileno 58. Se desprotege el éster de arilacetileno 58 para proporcionar los correspondientes análogos XVI de ácido de arilacetileno. El resto de acetileno de 58 se puede reducir por medio de procedimientos estándar (por ejemplo, hidrogenación, ref: M. Hudlicky, *Reductions in Organic Chemistry*, 2ª Edición, ACS, 1996, Capítulo 1) para proporcionar los correspondientes ésteres de carbamato de alquilo y arilo completamente saturados, que posteriormente se desprotegen para dar los análogos XVII de ácido de carbamato de alquilo y arilo.

Se puede conseguir la reducción estereoselectiva del éster de acetileno 58 por medio de procedimientos estándar (catalizador de Lindlar; ref: *Preparation of Alkenes, A Practical Approach*, J. J. Williams, Ed., Capítulo 6, pp 117-136, Oxford University Press, 1996) para proporcionar éster-carbamato de cis-alqueno y arilo, que posteriormente se somete a desprotección para proporcionar los análogos XVIII de ácido de carbamato de Z-alqueno y arilo (Esquema 18). De manera alternativa, se puede invertir esta secuencia, es decir, que la etapa inicial sea la desprotección del éster acetilénico 58 hasta ácido acetilénico, seguido de la reducción estereoselectiva del resto de acetileno para proporcionar los análogos XVIII de Z-alqueno-ácido.

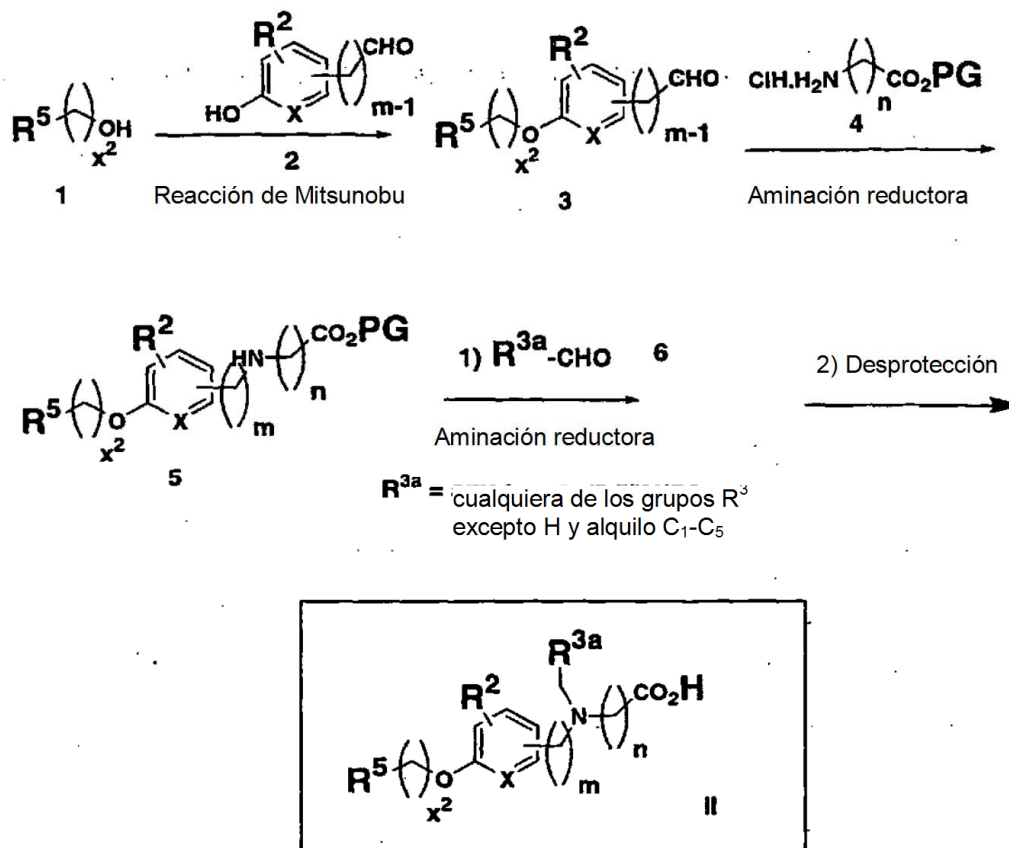
Los correspondientes ácidos XIX de carbamato de trans-alqueno y arilo se sintetizan de acuerdo con la ruta general del Esquema 19. Se halogena un acetileno- (R^5) de heteroarilo 57 en condiciones estándar (ref: Boden, C. D. J. et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1996, 2417; o Lu, W. et. al., *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 9521) para dar el correspondiente halo-acetileno, que posteriormente se convierte en el correspondiente estannano de trans-alqueno 59 (ref: Boden, C. D. J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1996, 2417). A continuación se acopla este estannano 59 de trans-alqueno con sustitución arilo o heteroarilo con el éster 56 de carbamato de halo-arilo en condiciones estándar de acoplamiento de Stille (ref: Farina, V. et. al., "The Stille Redaction", *Organic Reactions*, 1997, 50, 1) para proporcionar el correspondiente éster 60 de carbamato de trans-alqueno y arilo. Posteriormente se desprotege este carbamato-éster en condiciones estándar para proporcionar los análogos XIX deseados de ácido de carbamato de trans-alqueno y arilo.

En el Esquema 20, el tratamiento de éster-carbamato de halo arilo 56 protegido de forma apropiada con un agente de metalación (por ejemplo, bromuro de isopropil magnesio, referencia: P. Knochel et al., *Synthesis*, 2002, 565-569) proporciona el correspondiente reactivo de arilmagnesio, que posteriormente se hace reaccionar con formaldehído para proporcionar alcohol bencílico 61. El tratamiento de alcohol bencílico 61 con mesilato VIII en presencia de una base proporciona el correspondiente éter-éster de carbamato, que posteriormente se desprotege para proporcionar el éter-ácido XX de la invención.

En el Esquema 21, el tratamiento de éster-carbamato de halo-arilo 56 protegido de forma apropiada con un reactivo de vinil estaño apropiado (por ejemplo, tributilvinilestaño) en condiciones de acoplamiento de Stille (referencia: Farina, V., Krishnamurthy, V., y Scott, W. J., *Organic Reactions*, 1997, 50, 1) proporciona el correspondiente intermedio de vinilo, que posteriormente puede experimentar hidroborcación (por ejemplo, borano-THF), para dar el alcohol 62. El tratamiento de alcohol 62 con mesilato VIII en presencia de una base proporciona el correspondiente éter carbamato-éster, que posteriormente se desprotege para proporcionar el ácido de éter XXI de la invención.

El Esquema 22 muestra la síntesis de ácidos de N-arilo de la invención. La aminación reductora de fenolaldehído 2 protegido con una anilina 63 apropiada (u otra heteroarilamina) proporciona el intermedio 64 de amina aromática

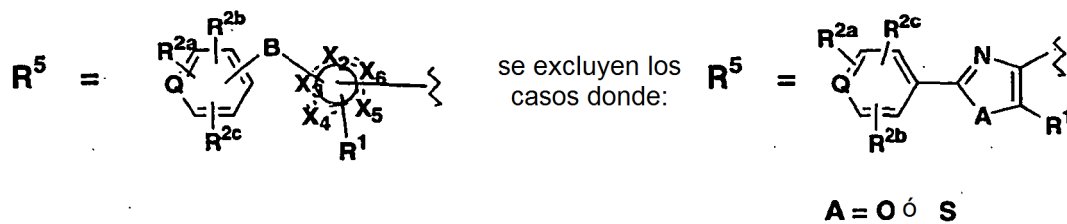
5 sustituida. La N-alkilación de la amina aromática 64 con un éster 65 halo-sustituido apropiado en presencia de una base (por ejemplo, hexametildisilazida de sodio) proporciona el éster de N-arilo 66 (o heteroarilo). La desprotección del fenol del amino-éster 66 proporciona fenol libre 67, que posteriormente experimenta reacción de Mitsunobu (por ejemplo, usando cianometileno tributifosforano) con un alcohol 1 apropiado para proporcionar el amino-éster 68 de N-arilo y fenol alquilado. La desprotección del éster 68 proporciona los ácidos XXII de N-arilo (o N-heteroarilo) de la invención. De manera alternativa, se puede alquilar el fenol 67 con mesilato 7 en presencia de una base (por ejemplo K_2CO_3) seguido de desprotección de ácido para proporcionar también los ácidos XXII de N-arilo (o N-heteroarilo) de la invención.

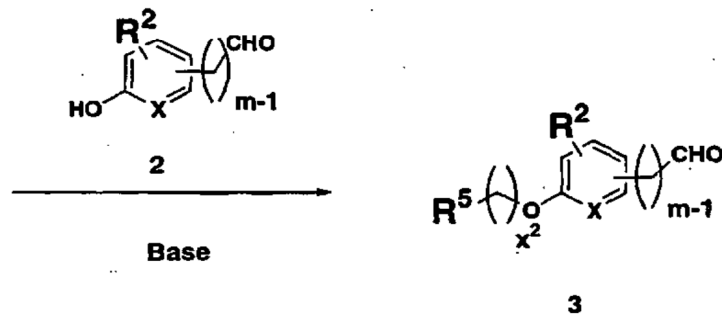
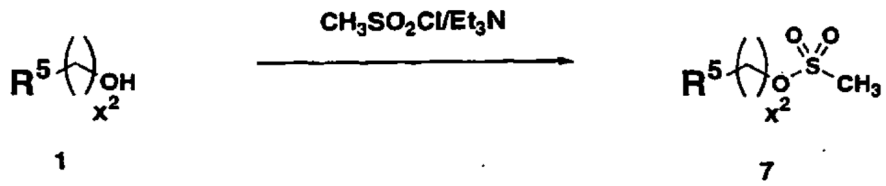


ESQUEMA 1

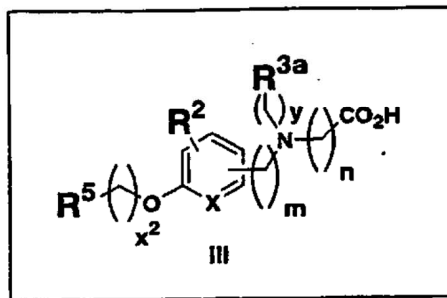
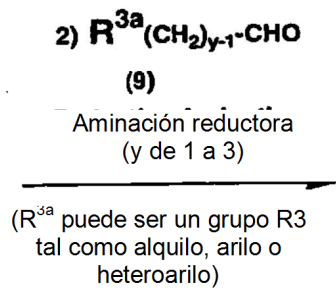
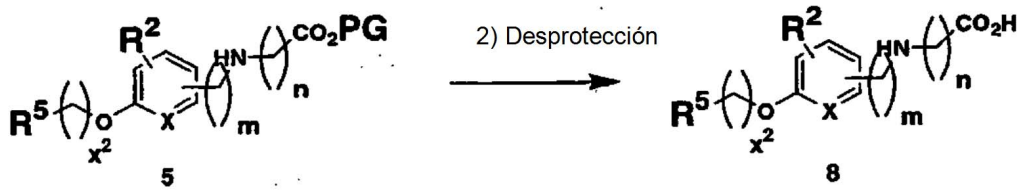
10

en esos y en los siguientes esquemas de reacción

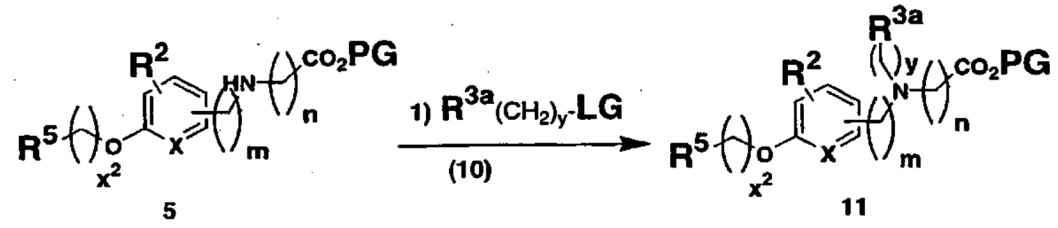




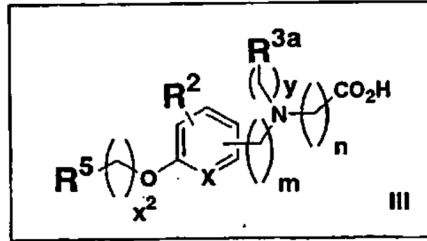
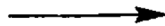
ESQUEMA 1A



ESQUEMA 2

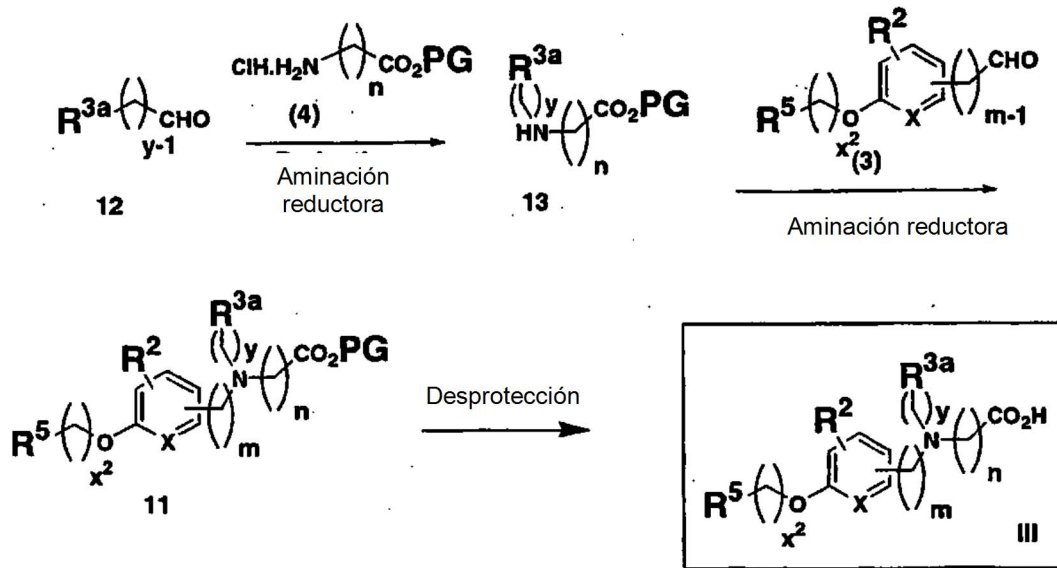


2) Desprotección

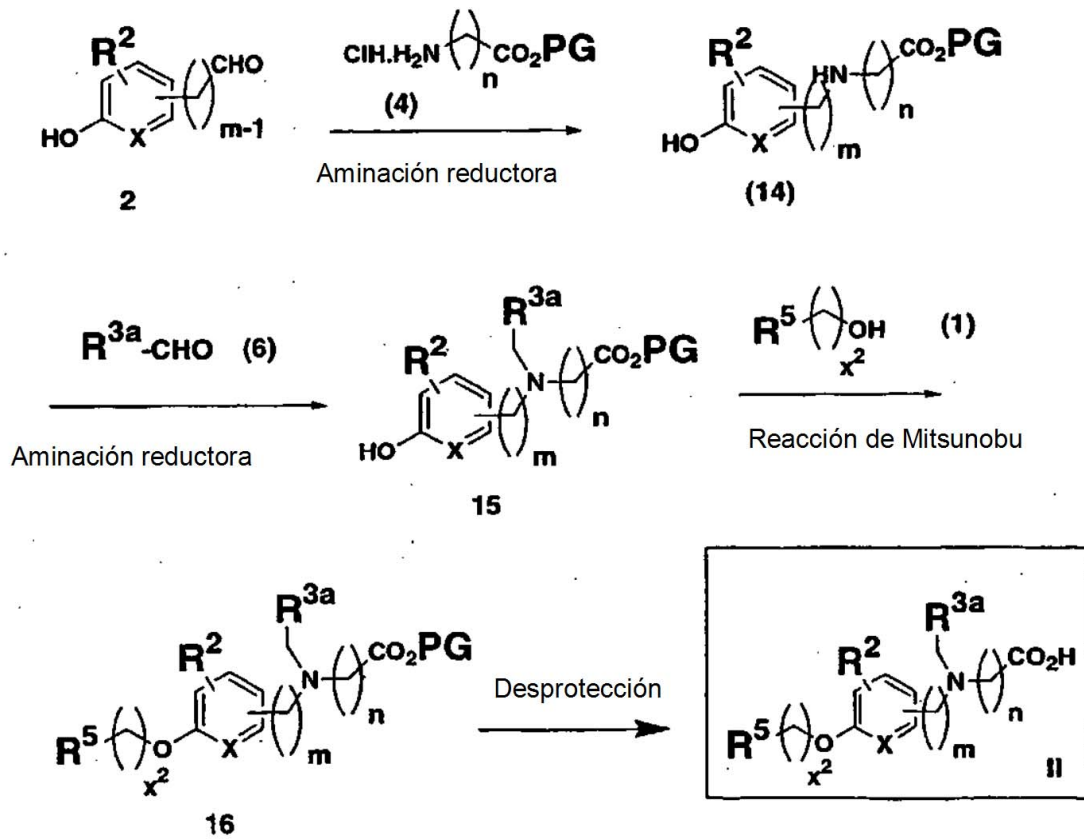


Y = 1-3
 LG = grupo saliente, por ejemplo haluro, tosilato, etc.

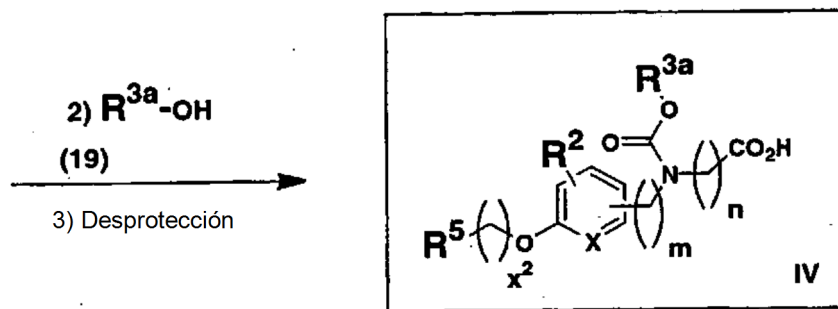
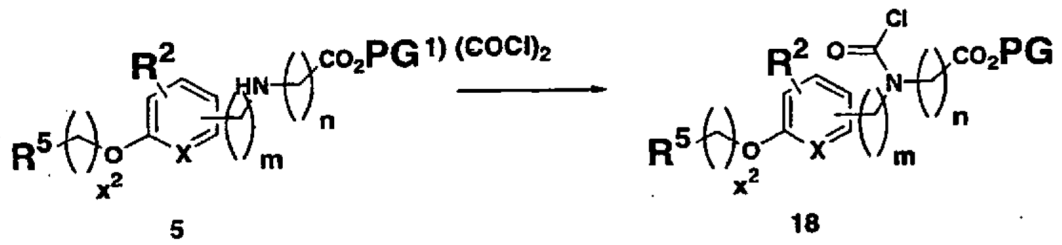
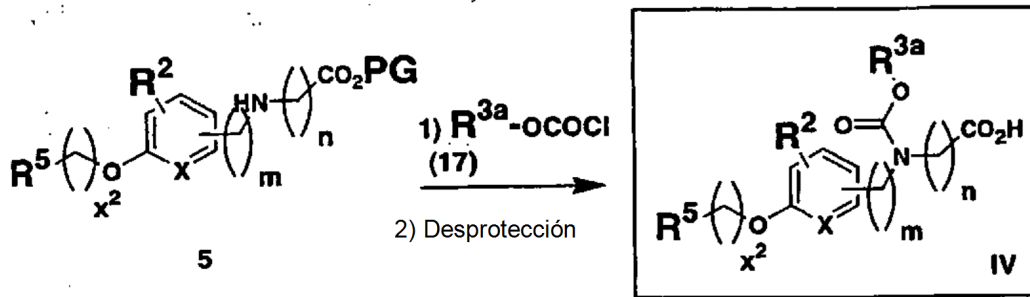
ESQUEMA 3



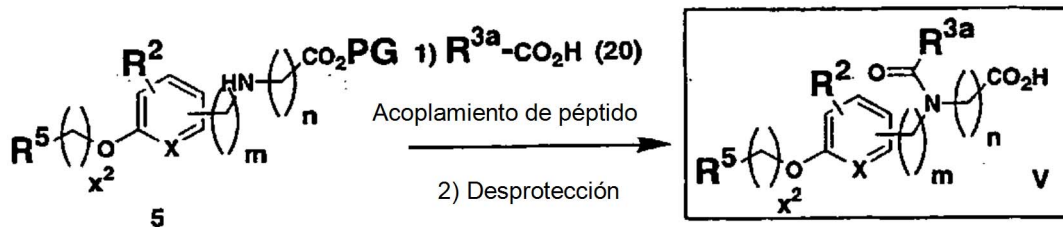
ESQUEMA 4



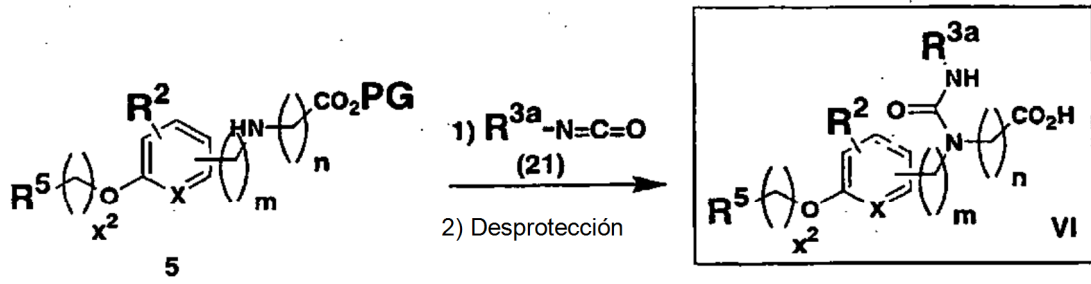
ESQUEMA 5



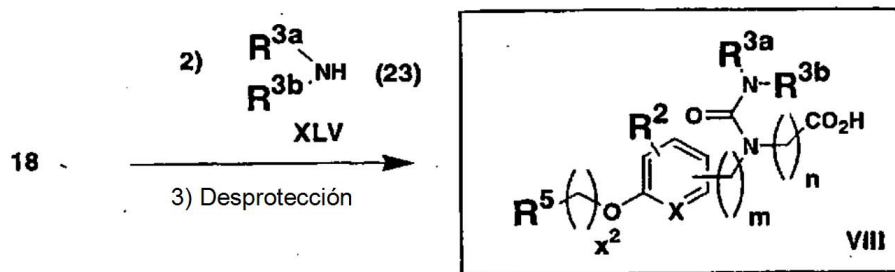
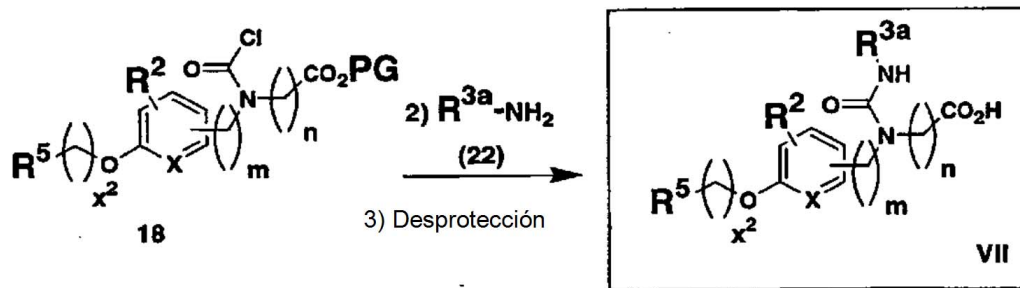
ESQUEMA 6



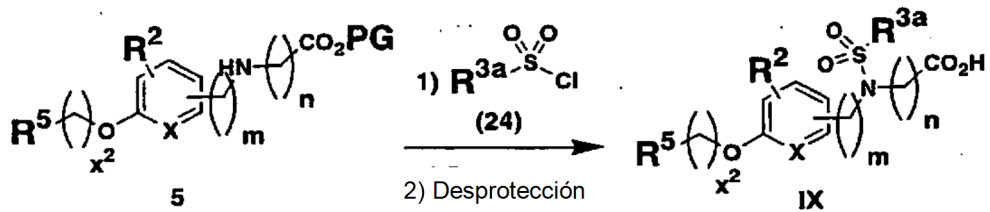
ESQUEMA 7



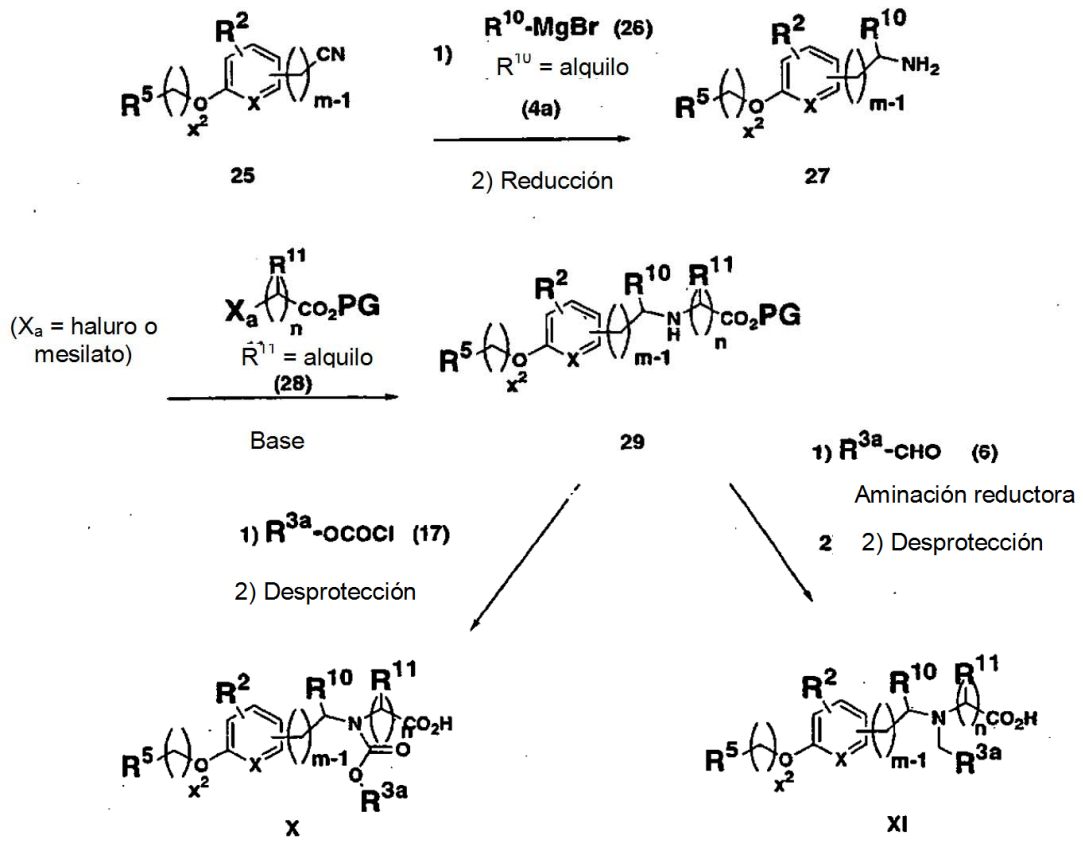
ESQUEMA 8



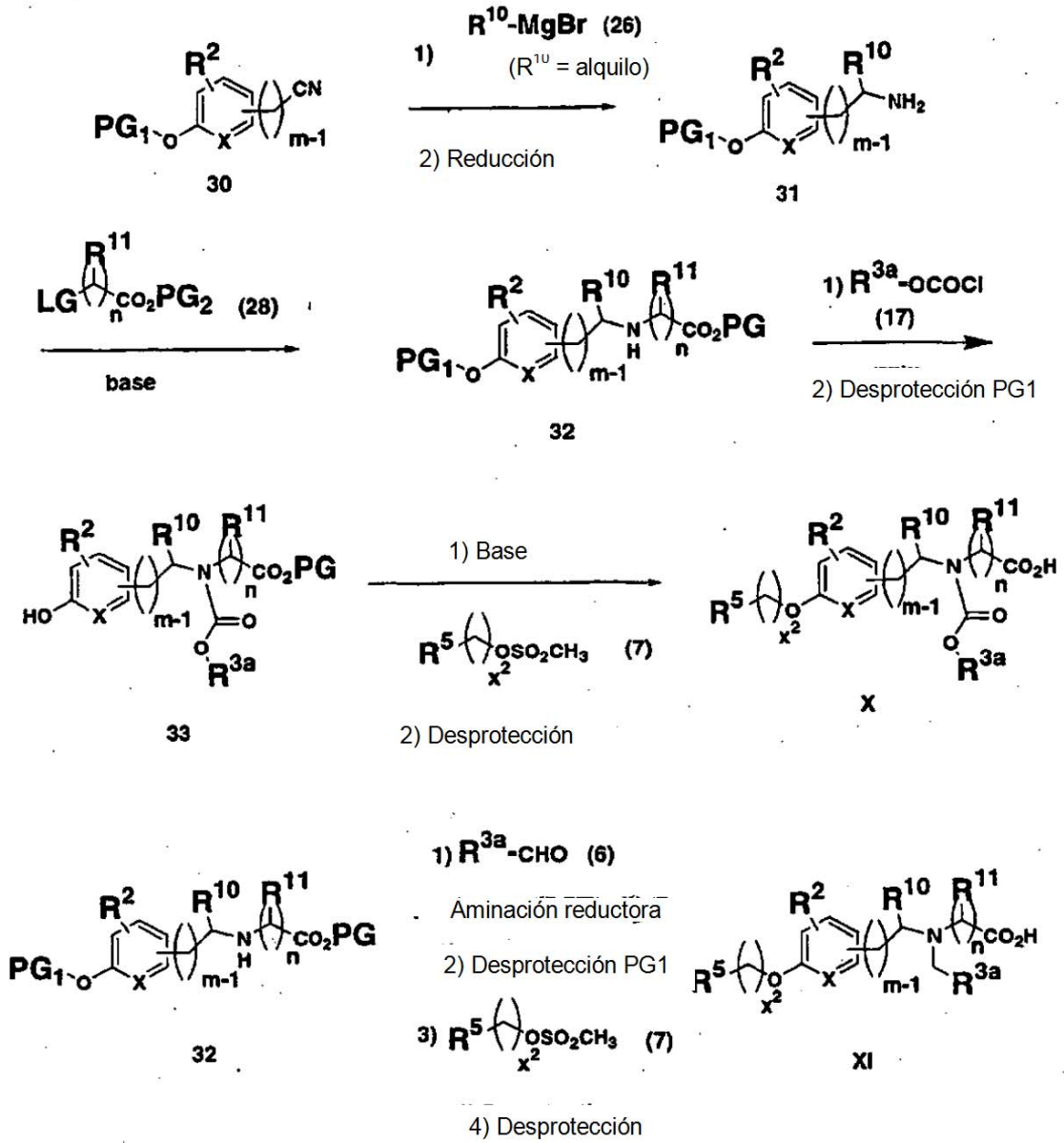
ESQUEMA 9



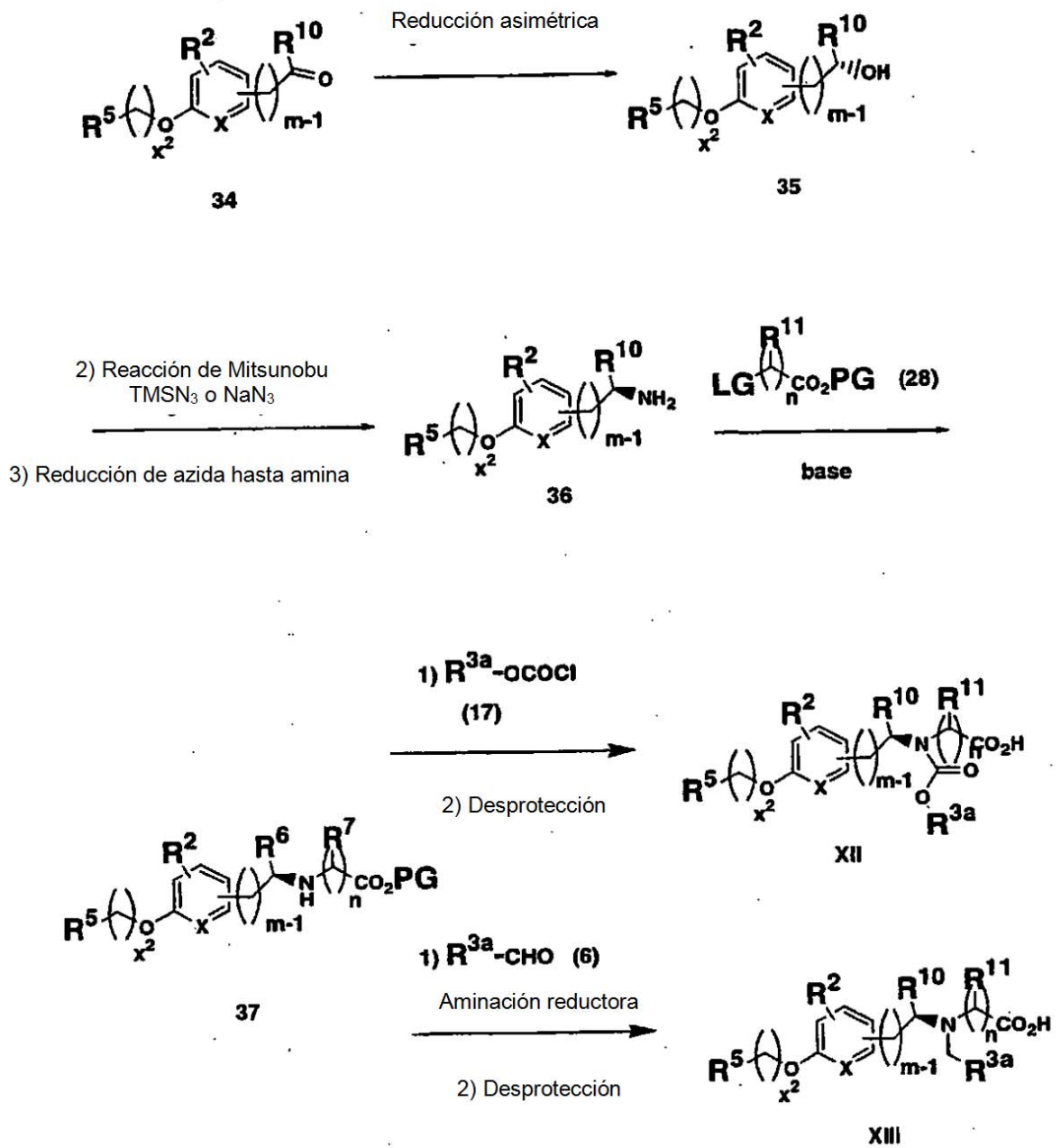
ESQUEMA 10



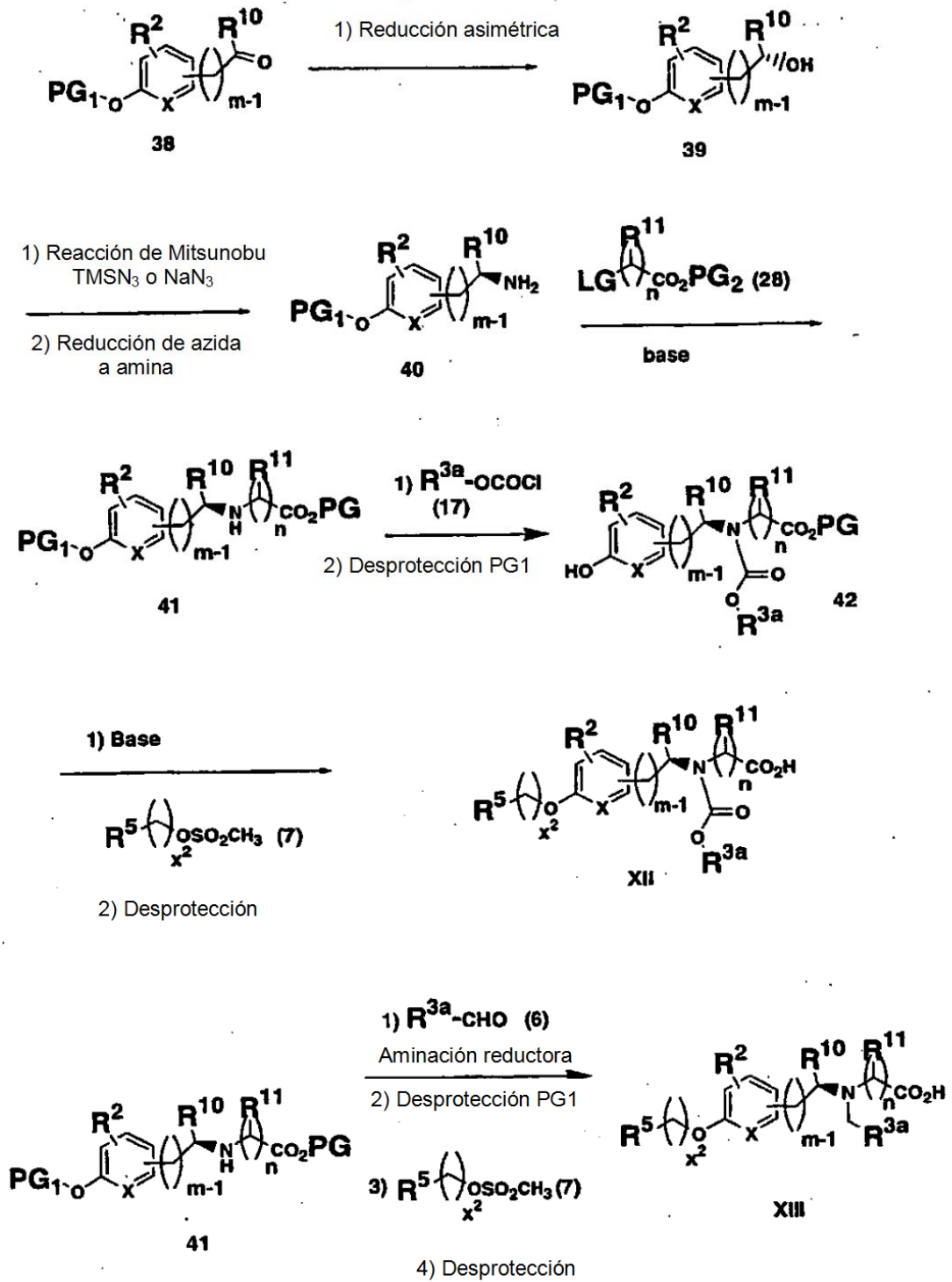
ESQUEMA 11



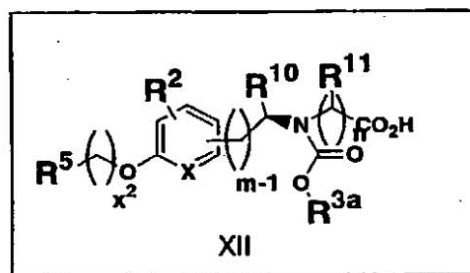
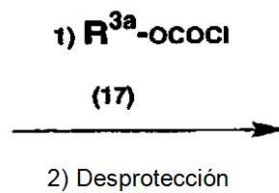
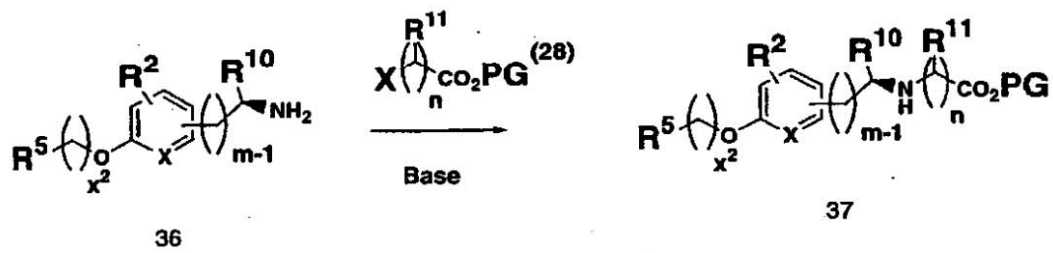
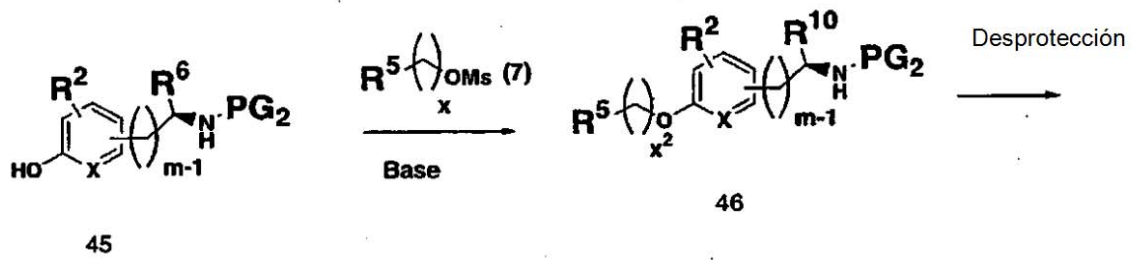
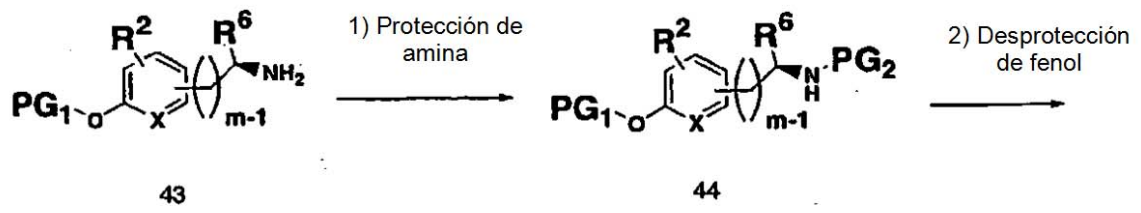
ESQUEMA 12



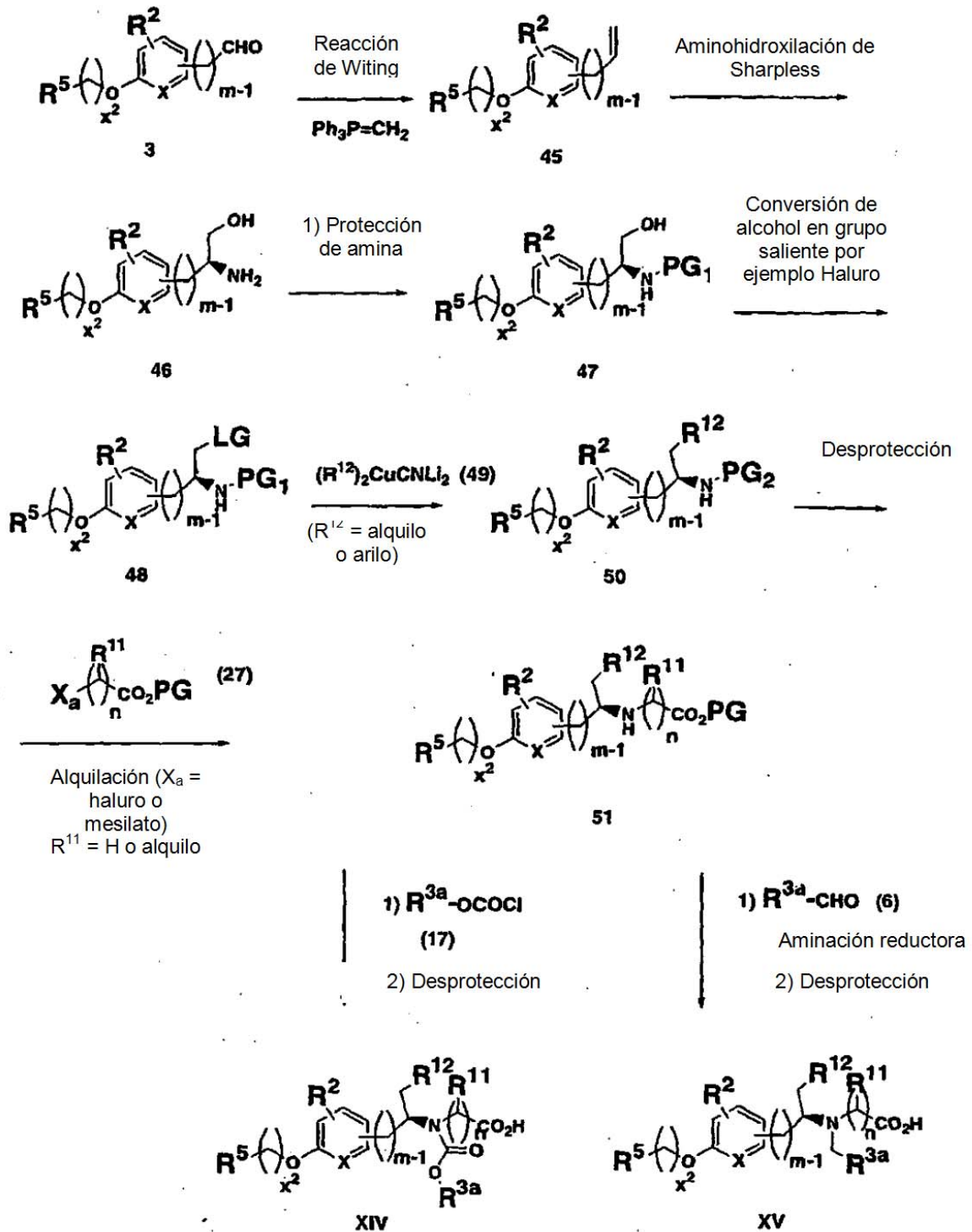
ESQUEMA 13



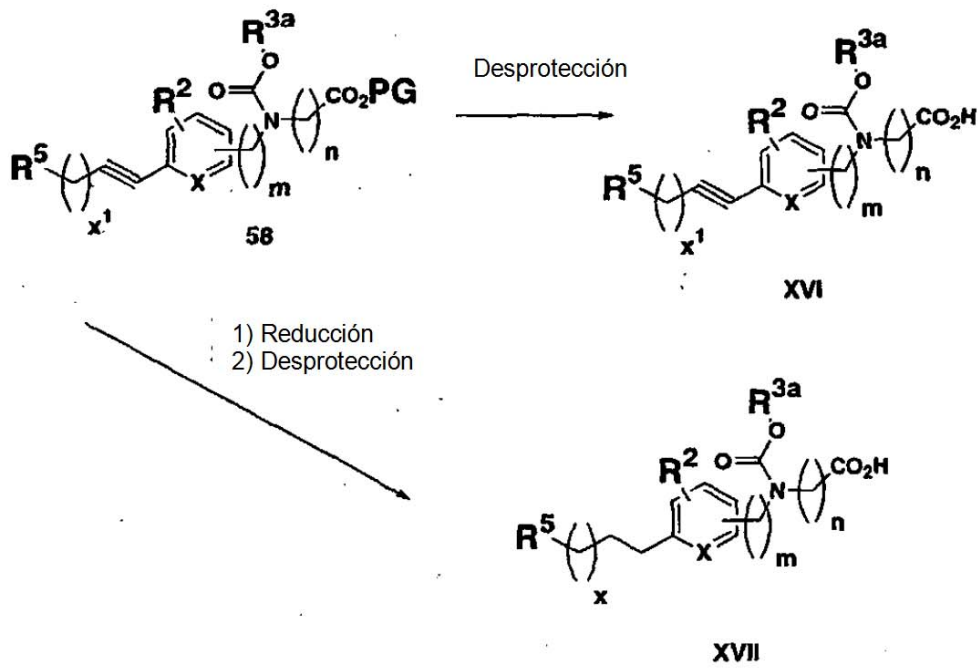
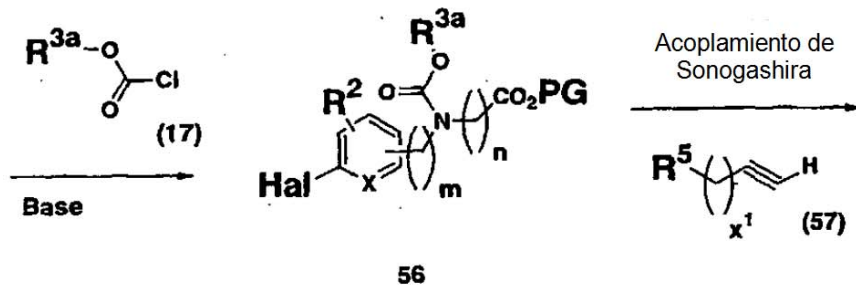
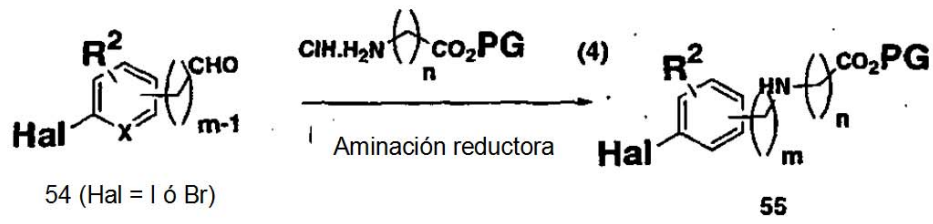
ESQUEMA 14



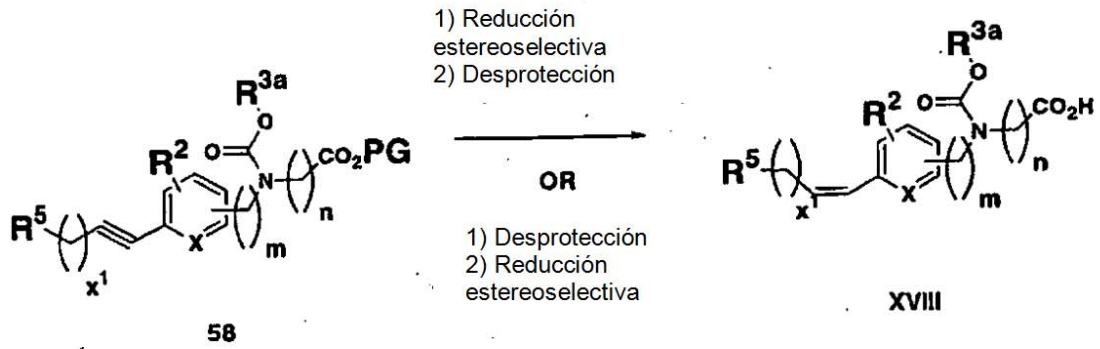
ESQUEMA 15



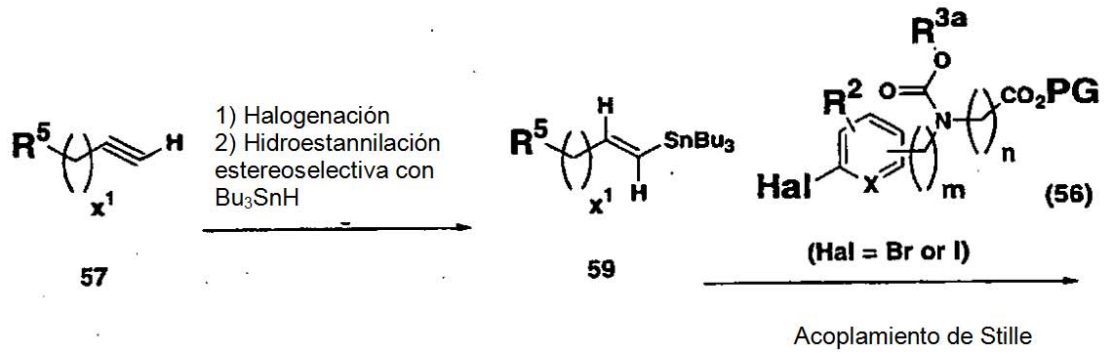
ESQUEMA 16



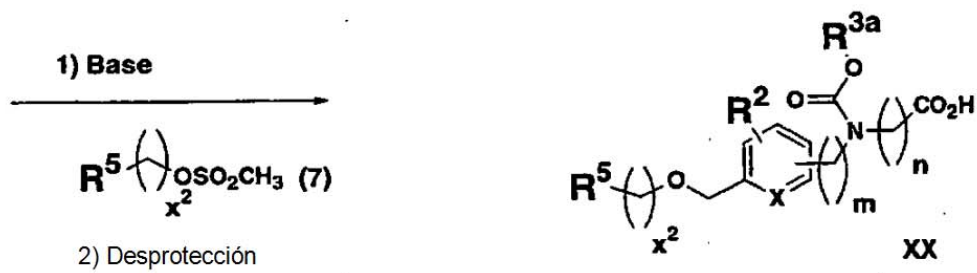
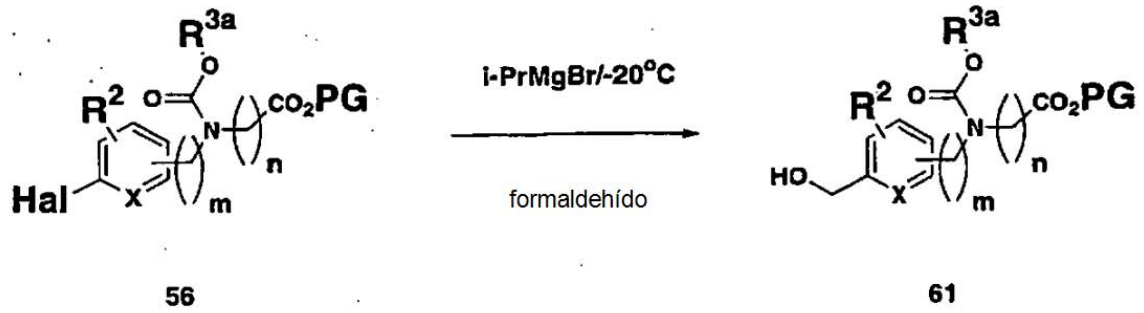
ESQUEMA 17



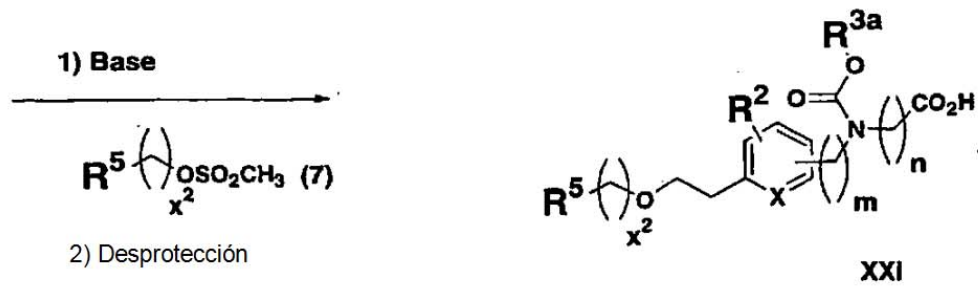
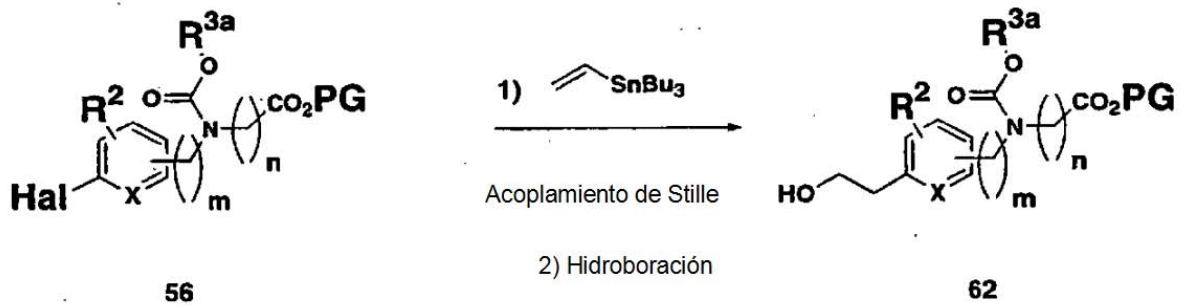
ESQUEMA 18



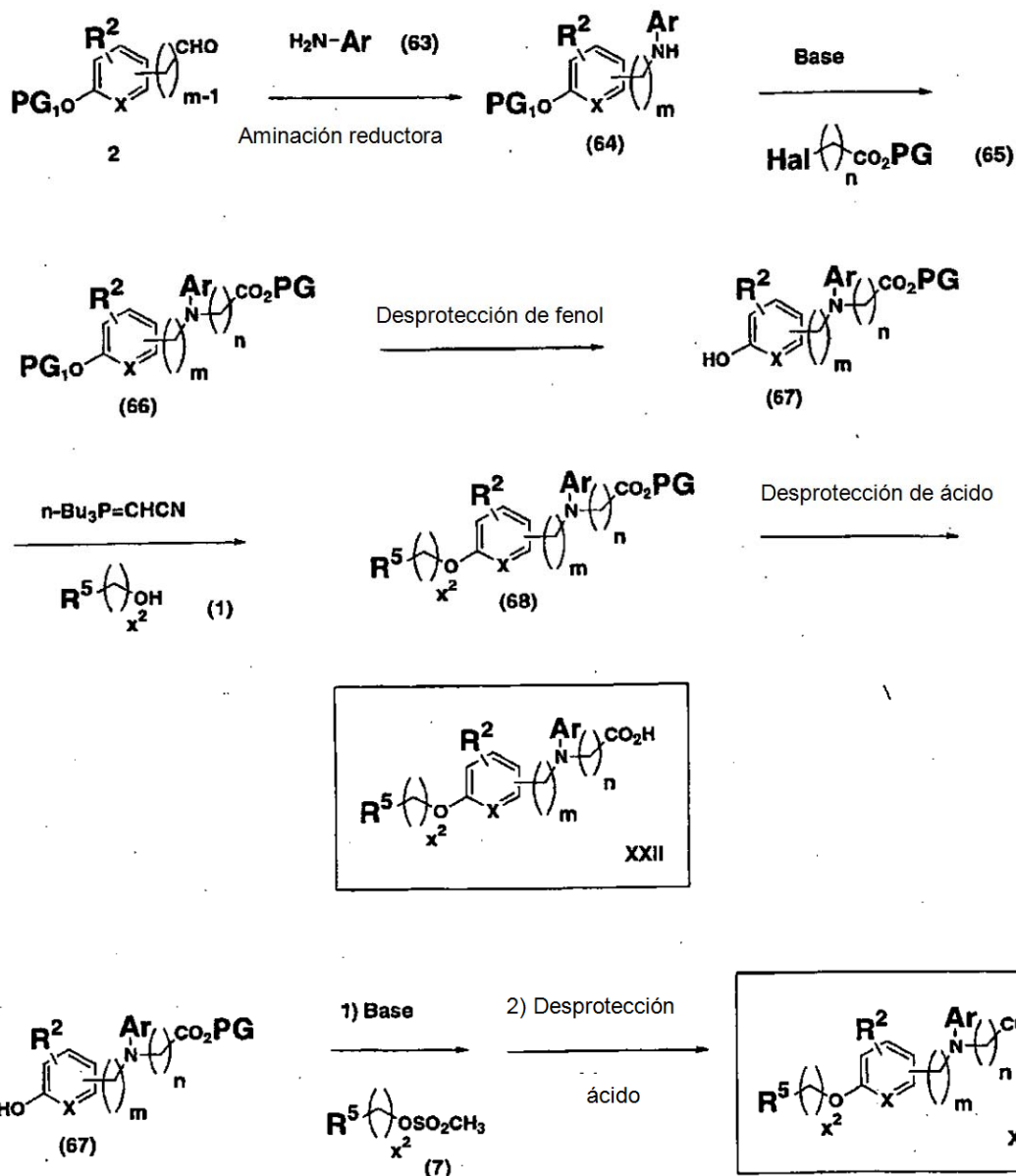
ESQUEMA 19



ESQUEMA 20



ESQUEMA 21

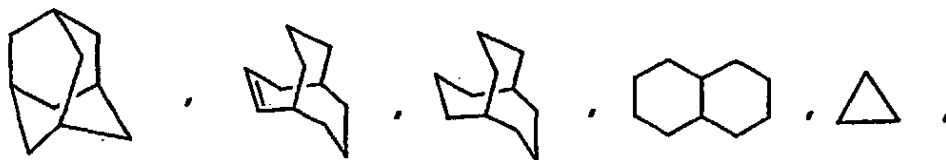


ESQUEMA 22

5 A menos que se indique lo contrario, la expresión "alquilo inferior", "alquilo" o "alq" según se emplea en la presente memoria sólo o como parte de otro grupo indica hidrocarburos de cadena tanto lineal como ramificada, que contiene de 1 a 20 carbonos, preferentemente de 1 a 10 carbonos, más preferentemente de 1 a 8 carbonos, en la cadena normal y, de manera opcional, puede incluir un oxígeno o nitrógeno en la cadena normal, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, varios de sus isómeros de cadena ramificada así como también

10 grupos que incluyen de 1 a 4 sustituyentes tal como halo, por ejemplo F, Br, Cl ó I o CF_3 , alcoxi, arilo, ariloxi, aril(arilo) o diarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, amino, hidroxilo, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, cicloheteroalquilo, arilheteroarilo, arilalcoxycarbonilo, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, haloalquilo, trihaloalquilo y/o alquiltio y/o cualquiera de los grupos R^3 .

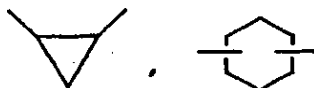
A menos que se indique lo contrario, el término "cicloalquilo" según se emplea en el presente documento, sólo o como parte de otro grupo, incluye grupos de hidrocarburo cíclicos (que contienen 1 ó 2 enlaces dobles) parcialmente insaturados que contienen de 1 a 3 anillos que incluye alquilo monocíclico, alquilo bicíclico y alquilo tricíclico, que contiene un total de 3 a 20 carbonos que forman los anillos, preferentemente de 3 a 10 carbonos, que forman el anillo y que se pueden fusionar con 1 ó 2 anillos aromáticos como se describe para arilo, que incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo y ciclododecilo, ciclohexenilo,



cualquiera de cuyos grupos puede estar sustituido de manera opcional con 1 a 4 sustituyentes tales como halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, arilo, ariloxi, arilalquilo, cicloalquilo, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acilo, arilcarbonilamino, amino, nitro, ciano, tiol y/o alquiltio y/o cualquiera de los sustituyentes para alquilo.

El término "cicloalqueno" según se emplea en el presente memoria, solo o como parte de otro grupo, se refiere a hidrocarburos cíclicos que contienen de 3 a 12 carbonos, preferentemente de 5 a 10 carbonos y 1 ó 2 enlaces dobles. Grupos cicloalqueno ejemplares incluyen ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclohexadienilo y cicloheptadienilo, que puede estar sustituido de manera opcional como se define para cicloalquilo.

El término "cicloalqueno" según se emplea en el presente documento se refiere a un grupo "cicloalquilo" que incluye enlaces libres y de este modo es un grupo de unión tal como



y puede estar sustituido de manera opcional como se ha definido anteriormente para "cicloalquilo".

El término "alcanoilo" según se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a alquilo unido a un grupo carbonilo.

A menos que se especifique lo contrario, la expresión "alqueno inferior" o "alqueno" según se usa en el presente documento por sí misma o como parte de otro grupo se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos, preferentemente de 2 a 12 carbonos, y más preferentemente de 1 a 8 carbonos en la cadena normal, que incluyen de uno a seis dobles enlaces en la cadena normal, y que de manera opcional pueden incluir un oxígeno o nitrógeno en la cadena normal, tal como vinilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 4-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 3-octenilo, 3-nonenilo, 4-decenilo, 3-undecenilo, 4-dodecenilo, 4,8,12-tetradecatrienilo y que puede estar sustituido de manera opcional con 1 a 4 sustituyentes, concretamente, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, hidroxilo, heteroarilo, cicloheteroarilo, alcanoilamino, alquilamido, acrilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, alquiltio y/o cualquiera de los sustituyentes para alquilo explicados en el presente documento.

A menos que se especifique lo contrario, la expresión "alquino inferior" o "alquino" según se usa en el presente documento por sí misma o como parte de otro grupo se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos, preferentemente de 2 a 12 carbonos, y más preferentemente de 2 a 8 carbonos en la cadena normal, que incluyen un triple enlace en la cadena normal, y que de manera opcional pueden incluir un oxígeno o nitrógeno en la cadena normal, tal como 2-propinilo, 3-butinilo, 2-butinilo, 4-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 2-heptinilo, 3-heptinilo, 4-heptinilo, 3-octinilo, 3-noninilo, 4-decinilo, 3-undecinilo, 4-dodecinilo y similares, y que pueden estar sustituidos de manera opcional con 1 a 4 sustituyentes, concretamente, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, heteroarilo, cicloheteroarilo, hidroxilo, alcanoilamino, alquilamido, acrilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, y/o alquiltio y/o cualquiera de los sustituyentes para alquilo explicados en el presente documento.

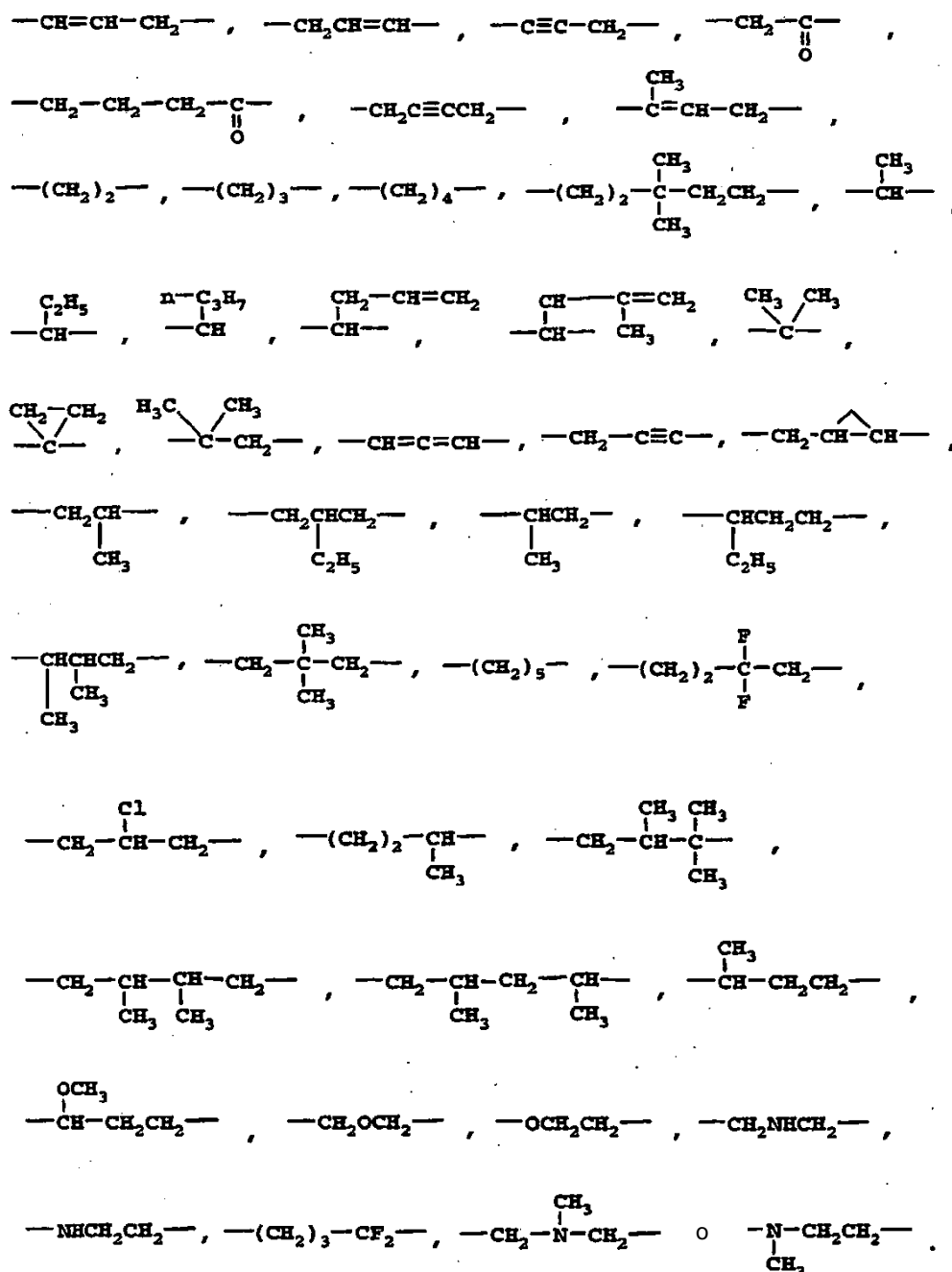
Los términos "arilaqueno" y "arilalquino" usados solos o como parte de otro grupo se refieren a grupos alqueno y alquino como se ha descrito anteriormente que presentan un sustituyente arilo.

Cuando los grupos alquilo que se han definido anteriormente presentan enlaces sencillos para la unión a otros grupos en dos átomos de carbono diferentes, se denominan grupos "alqueno" y de manera opcional pueden estar sustituidos como se ha definido anteriormente para "alquilo".

Cuando los grupos alqueno que se han definido anteriormente y los grupos alquino que se han definido anteriormente, respectivamente, presentan enlace sencillos para la unión a dos átomos de carbono diferentes, se denominan "grupos alqueno" y "grupos alquino", respectivamente, y de manera opcional pueden estar sustituidos como se ha definido anteriormente para "alqueno" y "alquino".

5 (CH₂)_x, (CH₂)_x¹, (CH₂)_x², (CH₂)_x³, (CH₂)_x⁴, (CH₂)_m o (CH₂)_n incluyen grupos alqueno, allenilo, alquilenilo o alquinilenos, como se han definido anteriormente, cada uno de los cuales puede estar incluir de manera opcional 1, 2 ó 3 sustituyentes que incluyen alquilo, alqueno, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, amino, tioalquilo, ceto, cicloalquilo C3-C6, alquilcarbonilamino o alquilcarboniloxi; el sustituyente de alquilo pueden ser cualquier resto de alquilo de 1 a 4 carbonos que puede estar unido a uno o dos carbonos en el grupo (CH₂)_x, (CH₂)_x¹, (CH₂)_x², (CH₂)_x³, (CH₂)_x⁴, (CH₂)_m o (CH₂)_n para formar un grupo cicloalquilo con el mismo.

Ejemplos de (CH₂)_x, (CH₂)_x¹, (CH₂)_x², (CH₂)_x³, (CH₂)_x⁴, (CH₂)_m, (CH₂)_n, alqueno, alquilenilo y alquinilenilo incluyen



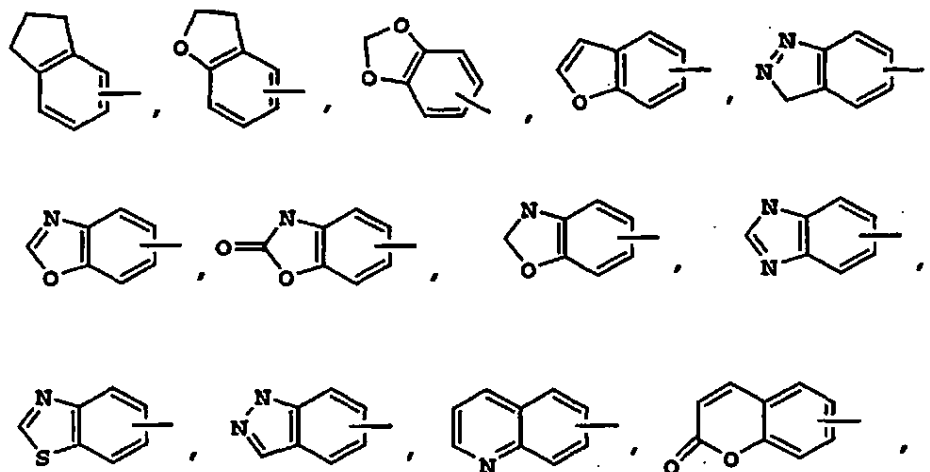
10

El término "halógeno" o "halo" según se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo así como también a CF₃, prefiriéndose cloro o flúor.

La expresión "ion de metal" se refiere a iones de metal alcalino tales como sodio, potasio o litio y a iones de metales alcalino térreos tales como magnesio y calcio, así como también a cinc y aluminio.

A menos que se especifique lo contrario, el término "arilo" según se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos aromáticos monocíclicos y bicíclicos que contienen de 6 a 10 carbonos en la parte de anillo (tal como fenilo o naftilo que incluyen 1-naftilo y 2-naftilo) y que, de manera opcional, pueden incluir de uno a tres anillos adicionales condensados con un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico (tal como anillos arilo, cicloalquilo, heteroarilo o cicloheteroarilo por ejemplo)

5



y pueden estar sustituido de manera opcional a través de átomos de carbono disponibles con 1, 2 ó 3 grupos escogidos entre hidrógeno, halo, haloalquilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenoilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquinoilo, cicloalquil-alquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilalcoxi, alcoxicarbonilo, arilcarbonilo, arilalquenoilo, aminocarbonilarilo, ariltio, arilsulfinito, arilazo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenoilo, heteroarilheteroarilo, heteroariloxi, hidroxilo, nitro, ciano, amino, amino sustituido en el que el amino incluye 1 o 2 sustituyentes (que son alquilo, arilo o cualesquiera de los otros compuestos arilo mencionados en las definiciones), tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquilo, alcocariltilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfinito, arilsulfinitalquilo, arilsulfonilamino o arilsulfonaminocarbonilo y/o cualesquiera de los sustituyentes para alquilo explicados anteriormente.

10

15

A menos que se indique lo contrario, la expresión "alcoxi inferior", "alcoxi", "ariloxi" o "aralcoxi", según se emplea en el presente documento, sola o como parte de otro grupo, incluye cualesquiera de los grupos alquilo, aralquilo o arilo anteriores unidos a un átomo de oxígeno.

20 A menos que se indique lo contrario, la expresión "amino sustituido", según se emplea en el presente documento, sola o como parte de otro grupo, se refiere a amino sustituido con uno o dos sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, tales como alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o tialquilo. Estos sustituyentes además pueden estar sustituidos con un ácido carboxílico y/o cualesquiera de las sustituyentes para alquilo explicados anteriormente. Además, los sustituyentes amino se pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos para formar 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 4-morfolinilo, 4-tiamorfolinilo, 1-piperazinilo, 4-alquil-1-piperazinilo, 4-arilalquil-1-piperazinilo, 4-diarilalquil-1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo o 1-azepinilo, opcionalmente sustituido con alquilo, alcoxi, alquiltio, halo, trifluorometilo o hidroxilo.

25

30

A menos que se indique lo contrario, la expresión "alquiltio inferior", "alquiltio", "ariltio" o "aralquiltio", según se emplea en el presente documento, sola o como parte de otro grupo, incluye cualesquiera de los grupos alquilo, aralquilo o arilo anteriores unidos a un átomo de azufre.

A menos que se indique lo contrario, la expresión "alquilamino inferior", "alquilamino", "arilamino", o "arilalquilamino" según se emplea en el presente documento, sola o como parte de otro grupo, incluye cualesquiera de los grupos alquilo, arilo o arilalquilo anteriores unido a un átomo de nitrógeno.

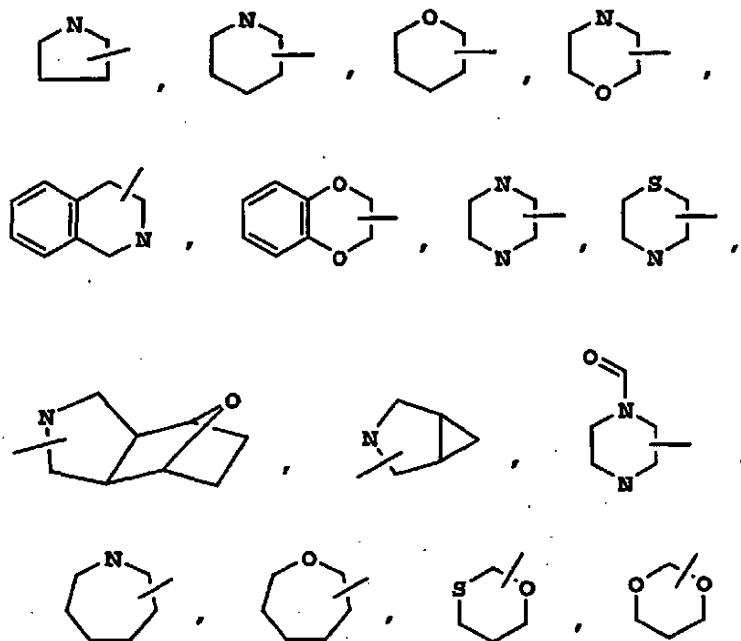
35

A menos que se indique lo contrario, el término "acilo" según se emplea en el presente documento por sí mismo o parte de otro grupo, tal y como se define en la presente memoria, se refiere a un radical orgánico unido a un grupo carbonilo;



ejemplos grupos acilo incluyen cualesquiera de los grupos R^3 unidos a carbonilo, tal como alcanóilo, alquenoílo, aroílo, aralcanoílo, heteroaróilo, cicloalcanoílo, cicloheteroalcanoílo.

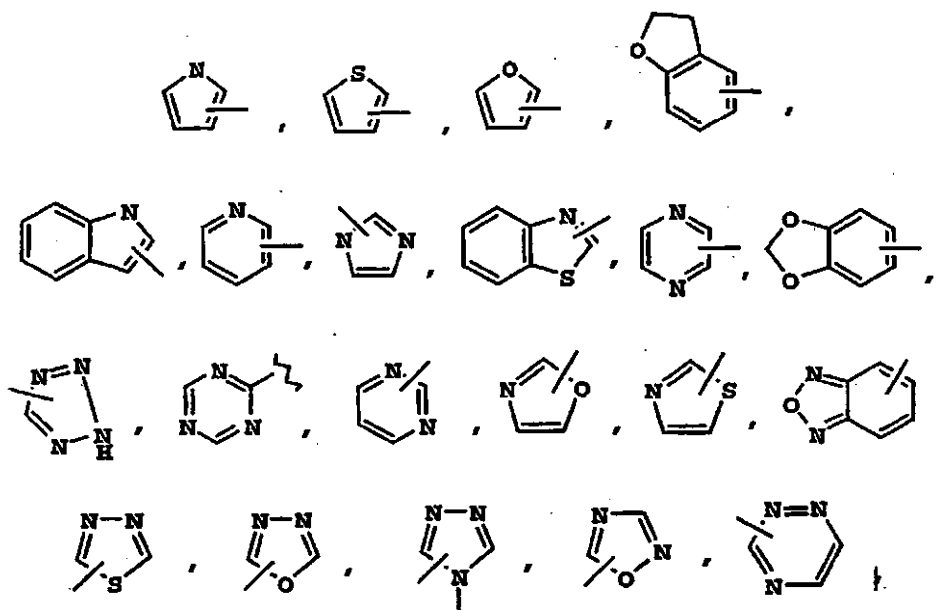
5 A menos que se indique lo contrario, el término "cicloheteroalquilo" según se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a un anillo de 5, 6 o 7 miembros saturado o parcialmente insaturado que incluye de 1 a 2 heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y/o azufre, unido a través de un átomo de carbono o un heteroátomo, cuando sea posible, de manera opcional unido por medio del agente de enlace $(CH_2)_p$ (en el que p es 1, 2 ó 3), tal como



10

Los grupos anteriores pueden incluir de 1 a 4 sustituyentes tales como alquilo, halo, oxo y/o cualesquiera de los sustituyentes para alquilo o arilo explicados en el presente documento. Además, cualquiera de los anillos de cicloheteroalquilo se puede condensar a un anillo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o cicloheteroarilo.

15 A menos que se especifique lo contrario, el término "heteroarilo" según se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a un anillo aromático de 5 ó 6 miembros, que incluye 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre, y dichos anillos condensados a un anillo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo (por ejemplo, benzotiofenilo, indolilo) e incluye posibles N-óxidos. De manera opcional, el grupo heteroarilo incluye de 1 a 4 sustituyentes tales como cualesquiera de los sustituyentes para alquilo o arilo explicados anteriormente. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen los siguientes:



20

El término "cicloheteroalquilalquilo", según se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos cicloheteroalquilo como se han definido anteriormente unidos a través de un átomo de C o heteroátomo a una cadena de $(CH_2)_p$.

5 El término "heteroarilaquilo" o "heteroarilalqueno" según se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo heteroarilo como se ha definido anteriormente unido a través de un átomo de C o un heteroátomo a una cadena $-(CH_2)_p-$, alquilenos o alquilenos como se ha definido anteriormente.

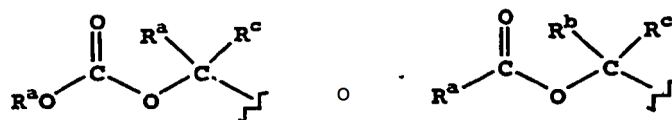
El término "polihaloalquilo" según se usa en el presente documento se refiere a un grupo "alquilo" como se ha definido anteriormente que incluye de 2 a 9, preferentemente de 2 a 5, halo sustituyentes, tal como F o Cl, preferentemente F, tal como CF_3CH_2 , CF_3 o $CF_3CF_2CH_2$.

10 El término "polihaloalquilo", según se usa en el presente documento, se refiere a un grupo "alcoxi" o "alquilo" como se ha definido anteriormente que incluye de 2 a 9, preferentemente de 2 a 5, halo sustituyentes, tal como F o Cl, preferentemente F, tal como CF_3CH_2O , CF_3O o $CF_3CF_2CH_2O$.

La expresión "ésteres de profármaco", según se emplea en el presente documento, incluye ésteres de profármaco que son conocidos en la técnica como ésteres de ácido fosforoso y carboxílico tales como metilo, etilo y bencilo.

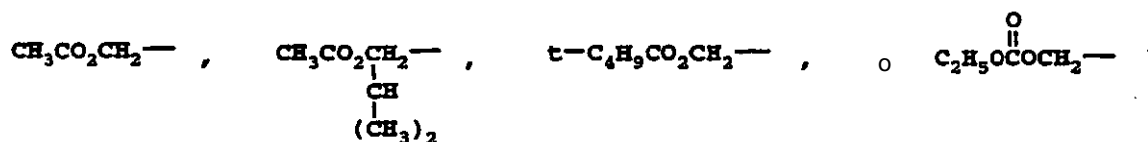
15 Otros ejemplos e éster de profármaco de R^4 incluyen los siguientes grupos:

(1-alcanoiloxi)alquilo tal como,

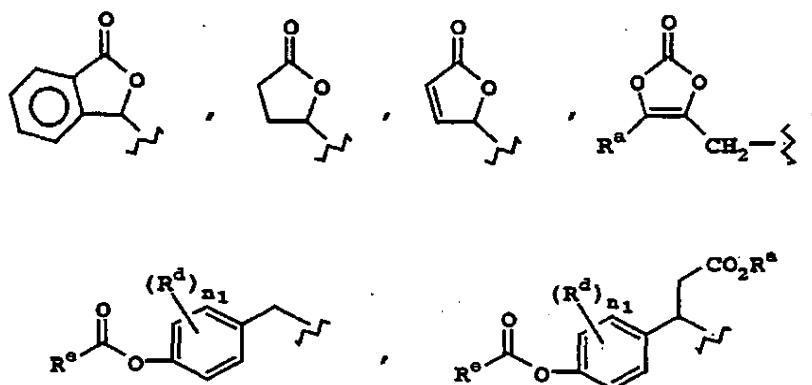


en la que R^a , R^b y R^c son H, alquilo o arilalquilo; no obstante, R^aO no puede ser HO.

20 Ejemplos de dichos ésteres de profármaco R^4 incluyen



Otros ejemplos de ésteres de profármaco R^4 apropiados incluyen



25 en las que R^a puede ser H, alquilo (tal como metilo o t-butilo), arilalquilo (tal como bencilo) o arilo (tal como fenilo); R^d es H, alquilo, halógeno o alcoxi, R^e alquilo, arilo, arilalquilo o alcoxi, y n_1 es 0, 1 ó 2,

30 Cuando los compuestos de estructura I están en forma ácida pueden formar una sal aceptable farmacéuticamente tal como sales de metal alcalino tal como sales de litio, sodio o potasio, sales de metal alcalino térreo tal como calcio o magnesio así como también cinc o aluminio y otros cationes tales como amonio, colina, dietanolamina, lisina (D o

L), etilendiamina, t-butilamina, t-octilamina, tris-(hidroximetil)aminometano (TRIS), N-metil-glucosamina (NMG), trietanolamina y deshidroabietilamina.

Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, bien en forma de mezcla o en estado puro o en forma considerablemente pura. Los compuestos de la presente invención pueden presentar centros asimétricos de cualesquiera átomos de carbono que incluyen uno cualquiera o los sustituyentes R. Por consiguiente, los compuestos de fórmula I pueden existir en las formas enantioméricas y diastereoméricas o en sus mezclas. Los procedimientos para la preparación pueden utilizar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales de partida. Cuando se preparan productos diastereoméricos o enantioméricos, se pueden separar por medio de procedimientos convencionales, por ejemplo, cristalización cromatográfica o fraccionada.

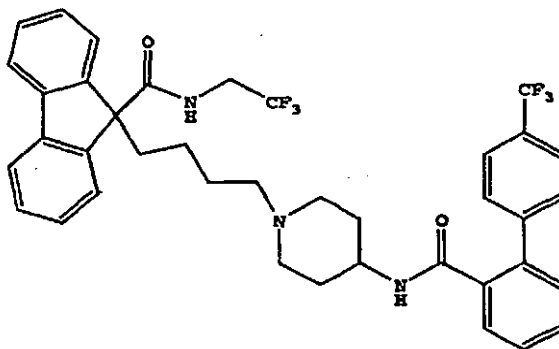
10 Cuando se desea, se pueden usar los compuestos de estructura I en combinación con uno o más agentes hipolipidémicos o agentes de disminución de lípidos y/o uno o más de otros tipos de agentes terapéuticos que incluyen agentes antidiabéticos, agentes anti-obesidad, agentes anti-hipertensores, inhibidores de la agregación de plaquetarios y/o agentes anti-osteoporosis, que se pueden administrar por vía oral en la misma forma de dosificación, en una forma de dosificación por separado o mediante inyección.

15 De manera opcional, el agente hipolipidémico o el agente de disminución de lípidos que se pueden emplear en combinación con los compuestos de fórmula I de la invención pueden incluir 1,2,3 o más inhibidores MTP, inhibidores de HMG CoA reductasa, inhibidores de escualeno sintetasa, derivados de ácido fíbrico, inhibidores de ACAT, inhibidores de lipoxigenasa, inhibidores de absorción de colesterol, inhibidores de co-transportador de ácido biliar/Na⁺ ílico, aumentadores de la actividad del receptor LDL, secuestrante de ácido biliar y/o ácido nicotínico y sus derivados.

20 Inhibidores de MTP empleado en el presente documento incluyen inhibidores de MTP divulgados en la patente de EE.UU. Nº. 5.595.872, patente de EE.UU. No. 5.739.135, patente de EE.UU. No. 5.712.279, patente de EE.UU. No. 5.760.246, patente de EE.UU. No. 5.827.875, patente de EE.UU. No. 5.885.983 y Solicitud de EE.UU. Nº. de Serie. 09/175.180, expedida el 20 de octubre, de 1998, ahora la patente de EE.UU. No. 5.962.440. Se prefieren cada uno de los inhibidores de MTP preferidos divulgados en cada una de las patentes y solicitudes anteriores.

Los inhibidores de MTP más preferidos a emplear de acuerdo con la presente invención incluyen inhibidores de MTP preferidos como se explica en las patentes de EE.UU. Nos. 5.739.135 y 5.712.279 y en la patente de EE.UU. No. 5.760.246.

30 El inhibidor de MTP más preferido es 9-[4-[4-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-fluoren-9-carboxamida



35 El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de HMG CoA reductasa que incluya mevastatina y compuestos relacionados que se divulgan en el patente de EE.UU. Nº. 3.983.140, lovastatina (mevinolina) y compuestos relacionados que se divulgan en la patente de EE.UU. Nº. 4.231.938, prevastatina y compuestos relacionados tal como los descritos en la patente de EE.UU. Nº. 4.346.227, simvastatina y compuestos relacionados como los que se divulgan en el las patentes de EE.UU. Nos. 4.448.784 y 4.450.171. Otros inhibidores de HMG CoA reductasa que se pueden emplear en el presente documento incluyen fulvastatina, divulgada en la patente de EE.UU. Nº. 5.354.772, atorvastatina divulgada en las patentes de EE.UU. Nos. 4.681.893, 5.273.995, 5.385.929 y 5.686.104, itavastatina (Nissan/nisvastatina de Sankyo (NK-104)) divulgada en la patente de EE.UU. No. 5.011.930, visastatina de Shionogi-Astra/Zeneca (ZD-4522) divulgada en la patente de EE.UU. No. 5.260.440 y compuestos de estatina relacionados divulgados en la patente de EE.UU. No. 5.753.675, análogos de pirazol de derivados de derivados de mevalonolactona como se divulga en la patente de EE.UU. Nº. 4.613.610, análogos de indeno de derivados de mevalonolactona como se divulga en la solicitud de PCT de WO 86/034988, 6-[2-(sustitución-pirrol-1-il)-alquil]piran-2-onas y sus derivados como se divulga en la patente de EE.UU. Nº. 4.647.576, Searle SC-45355 (un derivado de ácido pentanodioico con sustitución-3) dicloroacetato, análogos de imidazol de mevalonolactona como se divulga en la solicitud PCT de WO 86/07054, derivados de ácido 3-carboxi-2-hidroxi-propano-fosfónico como se divulga en la patente de Francia Nº. 2.596.393, pirrol con sustitución 2,3, derivados de furano y tiofeno como se divulga en la solicitud de patente europea Nº. 0221025, análogos de naftilo de mevalonolactona como se divulga en la patente de

EE.UU. Nº. 4.686.237, octahidronaftalenos tales como los que se divulgan en la patente de EE.UU. Nº. 4.499.289, análogos ceto de mevinolina (lovastatina) como se divulga en la solicitud de patente europea Nº. 0.142.146 A2 y derivados de quinolina y piridina que se divulgan en la patente de EE.UU. Nº. 5.506.219 y 5.691.322.

5 Además, los compuestos de ácido fosfínico útiles para inhibir la HMG CoA reductasa apropiados para su uso en el presente documento se divulgan en el documento GB 2205837.

Los inhibidores de escualeno sintetasa apropiados para su uso en el presente documento incluyen α -fosfono-sulfonatos que se divulgan en la patente de EE.UU. Nº. 5.712.396, los descritos por Biller et al., J. Med. Chem., 1988, Vol 31, No. 10, pp 1869-1871, incluyendo (fosinil-metil)fosfonatos isoprenoides así como también otros inhibidores de escualeno sintetasa conocidos, por ejemplo, los que se divulgan en la patente de EE.UU. Nº. 10 4.871.721 y 4.924.024 y en Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M. y Poulter, C.D., Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40 (1996).

15 Además, otros inhibidores de escualeno sintetasa apropiados para su uso en el presente documento incluyen los pirofosfatos tepenoides divulgados por P. Ortiz de Montellano et al, J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249, el análogo A de difosfato de farnesilo y los análogos pirofosfato de prescualeno (PSQ-PP) divulgados por Corey y Volante, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 1291-1293, fosfinilfosfonatos presentados por McClard, R.W. et al, J.A.C.S., 1987, 109, 5544 y ciclopropanos presentados por Capson, T.L., PhD dissertation, Junio, 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah, Abstract, Tabla de Contenidos, pp 16, 17, 40-43, 48-51, Resumen.

Otros agentes hipolipidémicos apropiados para su uso en el presente documento incluyen derivados de ácido fíbrico, 20 tales como fenofibrato, gemfibrozilo, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato, probucol y compuestos relacionados como los que se divulgan en la patente de EE.UU. Nº. 3.674.836, prefiriéndose probucol y gemfibrozil, secuestrantes de ácido biliar tales como colestiramina, colestipol y DEAE-Sephadex (Secholex®, Policexide®) y cholestagel (Sankyo/Geltex), así como también lipostabil (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (un derivado de etanolamina N-sustituido), imanixilo (HOE-402), tetrahidrolipstatina (THL), istigmastanil fosforilcolina (SPC, Roche), aminociclodextrina (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (derivado de azuleno), melinamida (Sumitomo), Sandoz 58- 25 035, American Cyanamid CL-277,082 y CL-283,546 (derivados de urea disustituidos), ácido nicotínico (niacina), acipimox, acifran, neomicina, ácido p-aminosalicílico, aspirina, derivados de poli(dialilmetilamina) tales como los divulgados en la patente de EE.UU. No. 4.759.923, poli(cloruro de dialildimetilamonio) de amina cuaternaria e iones tales como los divulgados en la patente de EE.UU. No. 4.027.009 y otro agentes conocidos de disminución de colesterol.

30 El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de ACAT tal como el divulgado en, Drugs of the Future 24, 9-15 (1999), (Avasimibe); "The ACAT inhibitor, CI-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi et al, Atherosclerosis (Shannon, Ire1). (1998), 137(1), 77-85; "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16(1), 16-30; 35 "RP 73163: a bioavailable alkylsulfonil-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Smith, C., et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(1), 47-50; "ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic y anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause et al, Editor(s): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Manfred A., Inflammation: Mediators Pathways (1995), 173-98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.; "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic et al, Curr. Med. Chem. (1994), 1(3), 204-25; "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O- 40 acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6, The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acil-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7, Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", Stout et al, Chemtracts: Org. Chem. (1995), 8(6), 359-62, o TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) así como también F-1394, CS-505, F-12511, HL-004, K-10085 e YIC-C8-434.

45 El agente hipolipidémico puede ser un elevador de la actividad del receptor LDL tal como MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd.) y LY295427 (Eli Lilly).

El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de absorción de colesterol, preferentemente Schering-Plough's SCH48461 (ezetimibe) así como los descritos en Atherosclerosis 115, 45-63 (1995) y J. Med. Chem. 41, 973 (1998).

50 El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de co-transportador de ácido biliar/Na⁺ ilíaco tal como el que se divulga en Drugs of the Future, 24, 425-430 (1999).

El agente modulador de lípido puede ser un inhibidor de proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP) tal como CP 529.414 de Pzifer así como el divulgado en WO/0038722 (es decir (torcetrapib) y en el documento EP 818448 (Bayer) y el documento EP 992496 y SC-744 y SC-795 de Pharmacia, así como CETi-1 y JTT-705.

55 El inhibidor de ATP citrato liasa que se puede emplear en la combinación de la invención puede incluir, por ejemplo, los divulgados en la patente de EE.UU. Nº. 5.447.954.

El otro agente de lípido también incluye un compuesto de fitoestrógeno tal como el divulgado en el documento WO 00/30665 que incluye proteína de soja aislada, concentrado de proteína de soja o harina de soja así como también

una isoflavona tal como genisteína, daidzeína, gluciteína o ecuol, o fitosteroles, fitostanol o tocotrienol como los que se divulgan en el documento WO 2000/015201; un inhibidor de beta-lactama colesterol tal como el que se divulga en el documento EP 675714; un elevador de HDL tal como un agonista de LXR, un agonista de PPAR alfa y/o un agonista de FXR; un agonista de PPAR delta (por ejemplo, GW-501516, ref: Oliver, Jr., W. R., et. al, Proc. Nat. Acad. Sci. EE.UU, 2001, 98, 5306-5311), un promotor de catabolismo de LDL tal como el divulgado en el documento EP 1022275; un inhibidor de intercambio de sodio-protón tal como el divulgado en DE 19622222; un inductor de receptor LDL o un glucósido esteroideo tal como el que se divulga en la patente de EE.UU. Nº. 5.698.527 y en el documento GB 2304106; un anti-oxidante tal como beta-caroteno, ácido ascórbico, α -tocoferol o retinol como los que se divulgan en el documento WO 94/15592 así como también vitamina C y un agente anti-homocisteína tal como ácido fólico, un foliato, vitamina B6, vitamina B12 y vitamina E; isoniazida como la que se divulga en el documento WO 97/35576; un inhibidor de absorción de colesterol, un inhibidor de HMG-CoA sintasa o un inhibidor de lanosterol demetilasa como el que se divulga en el documento WO 97/48701; un agonista de PPAR δ para el tratamiento de la dislipidemia; o un elemento regulador de esterol que se una a la proteína I (SREBP-1) como el que se divulga en el documento WO 2000/050574, por ejemplo, un esfingolípido, tal como ceramida, o esfingomielinasa (N-SMasa) o uno de sus fragmentos.

Las cantidades y dosificaciones empleadas son como las que se indican en Physician's Desk Reference y/o en las patentes explicadas anteriormente.

Se emplean los compuestos de fórmula I de la invención en una proporción en peso con respecto al agente hipolipidémico (estaban presentes) dentro del intervalo de aproximadamente 500:1 a aproximadamente 1:500, preferentemente de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 1:100.

Es preciso ajustar de forma apropiada la dosificación administrada de acuerdo con la edad, peso y condición del paciente, así como con la ruta de administración, forma de dosificación y régimen y resultado deseado.

Las dosificaciones y las formulaciones del agente hipolipidémico son como se divulga en las diferentes patentes y solicitudes comentadas anteriormente.

Las dosificaciones y las formulaciones para el otro agente hipolipidémico a emplear, cuando resulta aplicable, son las que se explican en la última edición de Physicians' Desk Reference.

Para la administración oral, se puede obtener un resultado satisfactorio empleado el inhibidor de MTP en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg y preferentemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg, de una a cuatro veces al día.

Una forma de dosificación oral, tal como comprimidos o cápsulas, contiene el inhibidor de MTP en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg, preferentemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 400 mg, y más preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 250 mg, de una a cuatro veces al día.

Para administración oral, se puede obtener un resultado satisfactorio empleado un inhibidor de HMG CoA reductasa, por ejemplo, pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fulvastatina o rosuvastatina en dosificaciones empleadas como las que se indican en Physician's Desk Reference, tal como en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 1 a 2000 mg, y preferentemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 200 mg.

Se puede emplear el inhibidor de escualeno sintetasa en dosificaciones en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2000 mg y preferentemente de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 200 mg.

Una forma de dosificación oral preferida, tal como comprimidos o cápsulas, contiene el inhibidor de HMG CoA reductasa en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg, preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 80 mg, y más preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 40 mg.

Una forma de dosificación oral preferida, tal como comprimidos o cápsulas, contiene el inhibidor de escualeno sintetasa en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg, preferentemente de aproximadamente 25 a aproximadamente 200 mg.

El agente hipolipidémico también puede ser un inhibidor de lipoxigenasa que incluye un inhibidor de 15-lipoxigenasa (15-LO) tal como derivados de benzoimidazol como los que se divulgan en el documento WO 97/12615, inhibidores 15-LO como los que se divulgan en el documento WO 97/12613, isotiazolonas como las que se describen en el documento WO 96/38144 e inhibidores 15-LO como los que se divulgan por parte de Sendobry et al "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxigenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", Brit. J. Pharmacology (1997) 120, 1199-1206, y Cornicelli et al, "15-Lipoxigenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", Current Pharmaceutical Design, 1999, 5, 11-20.

Los compuestos de fórmula I y el agente hipolipidémico se pueden emplear juntos en la misma forma de dosificación oral o en formas de dosificación oral separadas tomadas al mismo tiempo.

Se pueden administrar las composiciones descritas anteriormente en las formas de dosificación que se han descrito anteriormente en dosificaciones sencillas o dosificaciones divididas de una a cuatro veces al día. Puede resultar aconsejable comenzar con una combinación de dosificación baja y aumentar gradualmente hasta una combinación de dosificación elevada.

- 5 El agente hipolipidémico preferido es pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina o rosuvastatina así como también niacina y/o colestagel.

El otro agente anti-diabético opcional que se puede emplear en combinación con el compuesto de fórmula I puede ser 1, 2, 3 o más agente anti-diabéticos o agentes anti-hiperglucémicos que incluyen agentes de secreción de insulina o agentes de sensibilización de insulina u otros agentes anti-diabéticos y que preferentemente presentan un mecanismo de acción diferente de los compuestos de fórmula I de la invención, que pueden incluir biguanidas, sulfonil ureas, inhibidores de glucosidasa, agonistas de PPAR- γ tal como tiazolidindionas, agonistas de PPAR α tal como derivados de ácido fibrótico, agonistas de PPAR δ o antagonistas, agonistas duales de PPAR α/γ , inhibidores de aP2, inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DP4), inhibidores de SGLT2, inhibidores de glucógeno fosforilasa, péptido 1 de tipo glucagón (GLP-1), inhibidores de PTP-1B (proteína tirosin fosfatasa-1B), inhibidores de 11 β -HSD 1 (deshidrogenasa 1 11 β -hidroxiesteroidea) y/o meglitinidas, así como también insulina.

El otro agente anti-diabético puede ser un agente anti-hiperglucémico, preferentemente una biguanida tal como metformina fenformina o sus sales, preferentemente metformina HCl.

20 Cuando el agente anti-diabético es biguanida, los compuestos de estructura I se emplean en una proporción en peso con respecto a biguanida dentro del intervalo de aproximadamente 0,001:1 a aproximadamente 10:1, preferentemente de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 5:1.

Preferentemente, el otro agente anti-diabético también puede ser una sulfonil urea tal como gluburida (también conocida como glibencalmida), glimepirida (divulgada en la patente de EE.UU. N.º. 4.379.785), glipizida, gliclazida o clorpropamida, otras sulfonilureas conocidas u otros agentes anti-hiperglucémicos que actúan sobre el conducto dependiente de ATP de las células β , prefiriéndose gluburida y glipizida, que se pueden administrar en la misma forma de dosificación o en forma de dosificación oral por separado.

Los compuestos de estructura I se emplean en una proporción en peso con respecto a sulfonil urea dentro del intervalo de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, preferentemente de aproximadamente 0,02:1 a aproximadamente 5:1.

30 El agente anti-diabético también puede ser un inhibidor de glucosidasa tal como acarbosa (divulgado en la patente de EE.UU. 4.904.769) o miglitol (divulgado en la patente de EE.UU. N.º. 4.639.436), que se puede administrar en la misma forma de dosificación o en formas de dosificación por separado.

Los compuestos de estructura I se emplean con una proporción en peso con respecto de inhibidor de glucosa dentro del intervalo de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, preferentemente de aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 10:1.

35 Los compuestos de estructura I se pueden emplear en combinación con un agonista de PPAR γ tal como un agente anti-diabético oral de tiazolidindiona u otros agentes de sensibilización de insulina (que presentan un efecto de sensibilidad de insulina en pacientes NIDDM) tal como rosiglitazona (Glaxo SmithKline), pioglitazona (Takeda), MCC-555 de Mitsubishi (divulgado en la patente de EE.UU. No. 5.594.016), GL-262570 de Glaxo-Wellcome, englitazona (CP-68722, Pfizer) o darglitazona (CP-86325, Pfizer), isaglitazona (MIT/ J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), NN-2344 o balaglitazona (Dr. Reddy/NN), o YM-440 (Yamanouchi), preferentemente rosiglitazona y pioglitazona.

Los compuestos de estructura I se emplean con una proporción en peso con respecto a tiazolidindiona en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, preferentemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10:1.

45 Se puede incorporar la sulfonil urea y tiazolidindiona en cantidades de menos que aproximadamente 150 mg de agente anti-diabético oral en un comprimido sencillo con los compuestos de estructura I.

También se pueden emplear los compuestos de estructura I junto con un agente anti-hiperglucémico tal como insulina o con un péptido 1 de tipo glucagón (GLP-1) tal como GLP-1(1-36) amida, GLP-1(7-36) amida, GLP-1(7-37) (como se divulga en la patente de EE.UU. No. 5.614.492 de Habener), así como también AC2993 (Amylin) y LY-315902 (Lilly), que se pueden administrar por medio de inyección, por vía intranasal, inhalación por medio de dispositivos transdérmicos o bucales.

55 Cuando se encuentran presentes, se pueden usar metformina, las sulfonil ureas, tales como gluburida, glimepirida, glipirida, glipizida, clorpropamida y gliclazida y los inhibidores de glucosidasa acarbosa o miglitol o insulina (inyectables, pulmonares, bucales u orales) en las formulaciones que se han descrito anteriormente en cantidades y dosificaciones como las que se indican en Physician's Desk Reference (PDR).

Cuando se encuentran presentes, se pueden usar metformina o sus sales en cantidades dentro del intervalo de aproximadamente 500 a aproximadamente 2000 mg al día que se pueden administrar en una sola dosificación o en dosificaciones divididas, de una a cuatro veces al día.

5 Cuando se encuentra presente, se puede usar el agente anti-diabético de tiazolidindiona en cantidades dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2000 mg/día que se pueden administrar en una sola dosificación o en dosificaciones divididas, de una a cuatro veces al día.

Cuando se encuentra presente, se pueden emplear insulina en las formulaciones, en las cantidades y dosificaciones que se indican en Physician's Desk Reference.

10 Cuando se encuentran presentes, se pueden administrar péptidos GLP-1 en las formulaciones bucales orales, por medio de administración nasal o por vía parenteral como se describe en las patentes de EE.UU. Nos. 5.346.701 (TheraTech), 5.614.492 y 5.631.224.

15 El otro agente anti-diabético también puede ser un agonista dual PPAR α/γ tal como AZ-242/tesaglitazar (Astra/Zeneca; como se describe en B. Ljung et. al., J. Lipid Res., 2002,43, 1855-1863), GW-409544 (Glaxo-Wellcome), KRP-297/MK-767 (Kyorin/Merck; como se describe en: K. Yajima et. al., Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 2003, 284: E966-E971) así como también los descritos por Murakami et al, "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation-Activated Receptor Alpha (PPAR alfa) y PPAR gamma. Effect on PPAR alfa Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes 47, 1841-1847 (1998) o los compuestos (de Bristol-Myers Squibb) descritos en la patente de EE.UU. 6414002.

20 El agente anti-diabético puede ser un inhibidor de SGLT2 tal como el descrito en la solicitud provisional de EE.UU. Nº. 60/158.773, expedida el 12 de octubre de 1999 (número de expediente LA49), que emplea dosificaciones como se explica en la misma. Se prefieren los compuestos designados como preferidos en la solicitud anterior.

25 El agente anti-diabético puede ser un inhibidor α P2 tal como se divulga en la solicitud de EE.UU. de Nº. de Serie 09/391.053, expedida el 7 de septiembre de 1999, y en la solicitud provisional de EE.UU. Nº. 60/127.745, expedida el 5 de abril de 1999 (archivo de expediente LA27*), que emplea dosificaciones como se explica en las mismas. Los compuestos preferidos con los compuestos designados como preferidos en la solicitud anterior.

30 El agente anti-diabético puede ser un inhibidor DP4 (dipeptidil peptidasa IV) tal como se divulga en la solicitud provisional 60/188.555 expedida el 10 de marzo de 2000 (archivo de expediente LA50), WO99/38501, WO99/46272, WO99/67279 (PROBIODRUG), WO99/67278 (PROBIODRUG), WO99/61431 (PROBIODRUG), NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina) (Novartis) (preferida) como se divulga por parte de Hughes et al, Biochemistry, 38(36), 11597-11603,1999, TSL-225 (ácido triptofil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-carboxílico) (divulgado por Yamada et al, Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8 (1998) 1537-1540, 2-cianopirrolididas y 4-cianopirrolididas como se divulga por parte de Ashworth et al, Bioorg. & Med. Chem. Lett., Vol. 6, No.22, pp 1163-1166 y 2745-2748 (1996) que emplean las dosificaciones que se explican en las referencias anteriores.

35 La meglitinida que se puede emplear de manera opcional en combinación con el compuesto de fórmula I de la invención puede ser repaglinida, nateglinida (Novartis) o KDA1229 (PF, Kissei), prefiriéndose repaglinida.

El compuesto de fórmula I se emplea con una proporción en peso con respecto a meglitinida, agonista PPAR γ y agonista dual PPAR α/γ , inhibidor de α P2, inhibidor DP4 o inhibidor SGLT2 dentro del intervalo de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, preferentemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10:1.

40 El otro tipo de agente terapéutico que se puede emplear de manera opcional con un compuesto de fórmula I puede ser 1, 2, 3 o más de un agente anti-obesidad que incluye un agonista de receptor de melanocortina (MC4R), un antagonista de receptor de hormona que concentra la melanina (MCHR), un antagonista de receptor de agente de secreción de hormona de crecimiento (GHSR), un antagonista de receptor de orexina, un agonista de CCK (colecistoquinina), agonistas de GLP-1, un antagonista de NPY1 o NPY5, un antagonista de factor que libera corticotropina (CRF), un modulador de receptor-3 de histamina (H3), un modulador de PPAR γ , un modulador de PPAR δ , un agonista adrenérgico beta 3, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de re-captación de serotonina (y dopamina), un agonista de receptor de erotonina (por ejemplo BVT-933), un inhibidor de α P2, un agonista de receptor tiroideo y/o un agente anoréxico.

50 El agonista adrenérgico beta 3 que se puede emplear de manera opcional junto con un compuesto de fórmula I puede ser AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), o CP331648 (Pfizer) u otros agonistas conocidos beta 3 como los que se divulgan en las patentes de EE.UU: Nos. 5.541.204, 5.770.615, 5.491.134, 5.776.983 y 5.488.064, prefiriéndose AJ9677, L750,355 y CP331648.

El inhibidor de lipasa que se puede emplear de manera opcional junto con el compuesto de fórmula I puede ser orlistat o ATL-962 (Alizyme), prefiriéndose orlistat.

El inhibidor de re-captación de serotonina (y dopamina) que se puede emplear junto con el compuesto de fórmula I puede ser sibutramina, topiramato (Johnson & Johnson) o CNTF/axoquina (Regeneron), prefiriéndose sibutramina u topiramato.

5 El agonista de receptor tiroideo que se puede emplear de manera opcional junto con el compuesto de fórmula I puede ser un ligando receptor como se describe en el documento WO97/21993 (U. Cal SF), WO99/00353 (KaroBio), GB98/284425 (KaroBio), y la solicitud provisional de EE.UU. 60/183.223 expedida el 17 de febrero de 2000, prefiriéndose los compuestos de las aplicaciones de KaroBio y la solicitud provisional de EE.UU. anteriores.

10 El agente anoréxico que se puede emplear de manera opcional junto con el compuesto de fórmula I puede ser fenfluramina, dexfenfluramina, fluxoxamina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, clorfentermina, clorofex, clortermina, picilorex, sibutramina, dexamfetamina, fentermina, fenilpropanolamina o mazindol. Otros agentes anoréxicos que se pueden emplear de manera opcional junto con el compuesto de fórmula I incluyen CNTF (factor neurotrófico ciliar)/ Axokine (Regeneron), BDNF (factor neurotrófico procedente del cerebro), leptina o antagonistas del receptor cannabinoide, tal como SR-141716/rimonabant (Sanofi) o SLV-319 (Solvay).

15 Los diferentes agentes anti-obesidad descritos anteriormente se pueden emplear en la misma forma de dosificación con el compuesto de fórmula I o en formas de dosificación diferentes, en las dosificaciones y regímenes conocidos de forma general en la técnica o en el PDR.

20 Los agentes anti-hipertensores que se pueden emplear en combinación con el compuesto de fórmula I de la invención incluyen inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de angiotensina II, inhibidores de NEP/ACE, así como también agentes de bloqueo de conducto, agentes de bloqueo β -adrenérgicos y otros tipos de agentes anti-hipertensores que incluyen diuréticos.

25 El inhibidor de la enzima que convierte angiotensina que se pueden emplear en el presente documento incluye los que contienen un resto mercapto (-S-) tal como derivados de prolina sustituidos, tal como los que se divulgan en la patente de EE.UU. N^o. 4.046.889 de Ondetti et al mencionada anteriormente, prefiriéndose captoprilo, es decir, 1-[(2S)-3-mercapto-2-metilpropionil]-L-prolina, y derivados de mercaptoacilo de prolinas sustituidas tales como cualquiera de las divulgadas en la patente de EE.UU. N^o. 4.316.906, prefiriéndose zofenopril.

Otros ejemplos de inhibidores ACE que contienen mercapto que se pueden emplear en el presente documento incluyen rentiaprilo (fentiaprilo, Santen) divulgado en Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 10:131 (1983); así como también pivopril y YS980.

30 Otros ejemplos de inhibidores de la enzima que convierte angiotensina que se pueden emplear en el presente documento incluyen cualesquiera de los divulgados en la patente de EE.UU. 4.374.829 mencionada anteriormente, prefiriéndose N-(1-etoxicarbonil-3-fenilpropil)-L-alanil-L-prolina, es decir, enalapril, cualquiera de los amino y imino ácidos sustituidos con fosfonato o las sales divulgadas en la patente de EE.UU. No. 4.452.790, prefiriéndose (S)-1-[6-amino-2-[[hidroxi-(4-fenilbutil)fosfinil]oxi]-1-oxohexil]-L-prolina o (ceronaprilo), las fosfinilalcanoil prolinas divulgadas en la patente de EE.UU. No. 4.168.267 mencionada anteriormente, prefiriéndose fosinopril, cualquiera de las prolinas sustituidas con fosfinilalcanoilo divulgadas en la patente de EE.UU. No. 4.337.201, y los fosfonamidatos divulgados en la patente de EE.UU. No. 4.432.971 comentada anteriormente.

35 Otros ejemplos de inhibidores ACE que se pueden emplear en el presente documento incluyen BRL 36.378 de Beecham como se divulga en la solicitud de patente europea Nos. 80822 y 60668; MC-838 Chugai que se divulga en C.A. 102:72588v y Jap. J. Pharmacol. 40:373 (1986); CGS 14824 de Ciba-Geigy (ácido 3-[[1-etoxicarbonil-3-fenil-(1S)-propilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1-(3S)-benzazepina-1 acético HCl] divulgado en la patente de Reino Unido No.2103614 y CGS 16.617 (ácido 3(S)-[[[(1S)-5-amino-1-carboxipentil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepina-1-etanoico] divulgado en la patente de EE.UU. No. 4.473.575; cetaprilo (alaceprilo, Dainippon) divulgado en Eur. Therap. Res. 39:671 (1986); 40:543 (1986); ramipril (Hoechst) divulgado en la patente europea No. 79-022 y Curr. Ther. Res. 40:74 (1986); Ru 44570 (Hoechst) divulgado en Arzneimittelforschung 34:1254 (1985), cilzapril (Hoffman-LaRoche) divulgado en J. Cardiovasc. Pharmacol. 9:39(1987); R 31-2201 (Hoffman-LaRoche) divulgado en FEBS Lett. 165:201 (1984); lisinopril (Merck), indalaprilo (delaprilo) divulgados en la patente de EE.UU. No. 4.385.051; indolaprilo (Schering) divulgado en J. Cardiovasc. Pharmacol. 5:643, 655 (1983), espiraprilo (Schering) divulgado en Acta. Pharmacol. Toxicol. 59 (Supp. 5):173 (1986); perindopril (Servier) divulgado en Eur. J. clin. Pharmacol. 31:519 (1987); quinaprilo (Warner-Lambert) divulgado en la patente de EE.UU. No. 4.344.949 y CI925 (Warner-Lambert) (ácido [3S-[2(R(*)R(*)]3R(*)]-2-[2-[[1-(etoxicarbonil)-3-fenilpropil]amino]-1-oxopropil]-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimethoxi-3-isoquinolinacarboxílico HCl] divulgado en Pharmacologist 26:243, 266 (1984), WY-44221 (Wyeth) divulgado en J. Med. Chem. 26:394 (1983).

Inhibidores de ACE preferidos son captoprilo, fosinopril, enalapril, lisinopril, quinaprilo, benazeprilo, fentiaprilo, ramipril y moexipril.

55 También se pueden emplear inhibidores de NEP/ACE en el presente documento que poseen actividad inhibidora endopeptidasa neutral (NEP) y actividad inhibidora de la enzima de conversión de angiotensina (ACE). Ejemplos de inhibidores de NEP/ACE apropiados para su uso en el presente documento incluyen los descritos en las patentes de EE.UU. Nos. 5.362.727, 5.366.973, 5.225.401, 4.722.810, 5.223.516, 4.749.688, patente de EE.UU. No. 5.552.397,

patente de EE.UU. No. 5.504.080, patente de EEUU. No. 5.612.359, patente de EE.UU. Nº. 5.525.723, solicitud de patente europea 0599.444, 0481.522, 0599.444, 0595.610, solicitud de patente europea 0534363A2, 534.396 y 534.492, y solicitud de patente europea 0629627A2.

5 Inhibidores preferidos son los inhibidores NEP/ACE y sus formas de dosificación que se designan como preferidos en las patentes/solicitudes anteriores; los más preferidos son areomapatrilat, BMS 189,921 (ácido [S-(R*,R*)]-hexahidro-6-[(2-mercapto-1-oxo-3-fenilpropil)amino]-2,2-dimetil-7-oxo-1H-azepin-1-acético acid (gemopatrilat)) y CGS 30440.

10 El antagonista de receptor II de angiotensina (también denominado en el presente documento como antagonista de angiotensina II o antagonista AII) apropiado para su uso en el presente documento incluye irbesartan, losartan, valsartan, candesartan, telmisartan, tasosartan o eprosartan, prefiriéndose irbesartan, losartan o valsartan.

Una forma de dosificación oral preferida, tal como comprimidos o cápsulas, contiene inhibidor ACE o antagonista AII en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 200 mg y más preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 150 mg.

15 Para administración parenteral, el inhibidor ACE, el antagonista de angiotensina II o el inhibidor de NEP/ACE se emplean en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 0,005 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg y preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg.

Cuando se administra el fármaco por vía intravenosa, se formula en vehículos convencionales, tales como agua destilada, solución salina, solución de Ringer u otro vehículos convencionales.

20 Se apreciará que las dosificaciones de inhibidor ACE y antagonista AII así como otros agentes anti-hipertensores divulgados en el presente documento se explican en la última edición de Physician's Desk Reference (PDR).

25 Otros ejemplos de agentes anti-hipertensores preferidos apropiados para su uso en el presente documento incluyen omapatrilat (Vanlev®) besilato de amlodipina (Norvasc®), prazosina HCl (Minipress®), verapamilo, nifedipina, nadolol, diltiazem, felodipina, nisoldipina, isradipina, nicardipina, atenolol, carvedilol, sotalol, terazosina, doxazosina, propranolol y clonidina HCl (Cat- apres®).

Agentes diuréticos que se pueden emplear junto con los compuestos de fórmula I incluyen hidroclorotiazida, torasemida, furosemida, espironolactono e indapamida.

30 Agente anti-plaquetarios que se pueden emplear junto con los compuestos de fórmula I de la invención incluyen aspirina, clopidogel, ticlopidina, dipiridamol, abciximab, tirofiban, eptifibatida, anagrelida y ifetroban, prefiriéndose clopidogel y aspirina.

Los fármacos anti-plaquetarios se pueden emplear en las cantidades que se indican en PDR. Se puede emplear ifetroban en las cantidades que se explican en la patente de EE.UU. No. 5.100.889.

35 Agentes anti-osteoporosis apropiados para su uso en el presente documento junto con los compuestos de fórmula I de la invención incluyen hormona paratiroidea o bisfosfonatos, tales como MK-217 (alendronato) (Fosamax®). Las dosificaciones empleadas son las que se explican en PDR.

40 Para llevar a cabo el procedimiento de la invención, se emplea una composición química que contiene los compuestos de estructura I, con o sin agente terapéutico, en asociación con un vehículo farmacéutico o diluyente. La composición farmacéutica se puede formular empleando vehículos sólidos o líquidos convencionales o diluyentes y aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado con el modo de administración deseado. Los compuestos se pueden administrar a mamíferos incluyendo humanos, monos, perros, etc, por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas o polvos, o se también se pueden administrar por vía parenteral en forma de preparaciones inyectables. La dosificación para adultas está preferentemente entre 50 y 2.000 mg al día, que se puede administrar en una sola dosificación o forma de dosificaciones individuales 1-4 veces al día.

45 Una cápsula típica para administración oral contiene compuestos de fórmula I (250 mg), lactosa (75 mg) y estearato de magnesio (15 mg). Se hace pasar la mezcla a través de un tamiz de tamaño de malla 60 y se introduce en una cápsula de gelatina Nº. 1.

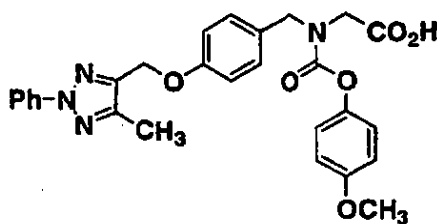
Se produce de forma aséptica una preparación inyectable típica colocando 250 mg de los compuestos de fórmula I en un frasquito, secando por congelación asépticamente y sellando. Para su uso, se mezclan los contenidos del frasquito con 2 ml de solución salina fisiológica, para producir una preparación inyectable.

50 Se emplean la siguientes abreviaturas en los Ejemplos

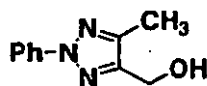
Ph = fenilo
Bn = bencilo
t-Bu = butilo terciario

- Me = metilo
 Et = etilo
 TMS = trimetilsililo
 TMSN₃ = azida de trimetilsililo
 5 TMSCHN₂ = trimetilsilil diazometano
 TBS = terc-butildimetilsililo
 TBDPS = terc-butildifenilsililo
 Fmoc = fluorenilmetoxicarbonilo
 Boc = terc-butoxicarbonilo
 10 Cbz = carbobenciloxi o carbobenzoxi o benciloxicarbonilo
 THF = tetrahidrofurano
 Et₂O = éter dietílico
 hex = hexanos
 EtOAc = acetato de etilo
 15 DMF = dimetil formamida
 MeOH = metanol
 EtOH = etanol
 i-PrOH = IPA = isopropanol
 DMSO = dimetilsulfóxido
 20 DME = 1,2 dimetoxietano
 DCE = 1,2 dicloroetano
 HMPA = hexametil fosfórico triamida
 HOAc o AcOH = ácido acético
 TFA = ácido trifluoroacético
 25 PTSA = pTSA = ácido para-toluenosulfónico
 i-Pr₂NEt = diisopropiletilamina
 Et₃N = TEA = trietilamina
 Et₂NH = dietilamina
 NMM = N-metil morfolina
 30 DMAP = 4-dimetilaminopiridina
 NaBH₄ = borohidruro sódico
 NaBH(OAc)₃ = triacetoxiborohidruro sódico
 DIBALH = hidruro de diisobutil aluminio
 LiAlH₄ = hidruro de litio y aluminio
 35 n-BuLi = n-butillitio
 Pd/C = paladio sobre carbon
 PtO₂ = óxido de platino
 KOH = hidróxido potásico
 NaOH = hidróxido sódico
 40 LiOH = hidróxido de litio
 K₂CO₃ = carbonato potásico
 NaHCO₃ = bicarbonato sódico
 H₂SO₄ = ácido sulfúrico
 KHSO₄ = hidrogenofosfato de potasio
 45 DBU = 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
 EDC (o EDC.HCl) o EDCI (o EDCI.HCl) o EDAC = hidrocloreto de 3-etil-3'-(dimetilamino)propil-carbodiimida (o hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida)
 HOBT o HOBT.H₂O = 1-hidroxibenzotriazol hidratado
 HOAT = 1-Hidroxil-7-azabenzotriazol
 50 reactivo BOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris (dimetilamino) fosfonio
 NaN(TMS)₂ = hexametildisilazida de sodio o bis(trimetilsilil)amida de sodio
 Ph₃P = trifenilfosfina
 Pd(OAc)₂ = acetato de paladio
 (Ph₃P)₄Pd = tetraquis trifenilfosfina paladio
 55 DEAD = azodicarboxilato de etilo
 DIAD = azodicarboxilato de diisopropilo
 Cbz-Cl = cloroformiato de bencilo
 CAN = nitrato de cerio y amonio
 SiO₂ = gel de sílice
 60 SAX = Intercambiador Aniónico Fuerte
 SCX = Intercambiador Catiónico Fuerte
 Ar = argón
 N₂ = nitrógeno
 min = minuto(s)
 65 h o h hour(s)
 L = litro

- ml = mililitro
 ml = microlitro
 mM micromolar
 g = gramo(s)
 5 mg = miligramo(s)
 mol = moles
 mmol = millimol(es)
 meq = milliequivalente
 RT = temperatura ambiente
 10 sat o sat'd = saturado
 ac. = acuoso
 TLC = cromatografía en capa fina
 HPLC = cromatografía de líquidos de alto rendimiento
 LC/MS = cromatografía de líquidos/espectrometría de masas
 15 MS o Mass Spec = espectrometría de masas
 RMN = resonancia magnética nuclear
 datos espectrales de RMN: s = singlete; d = doblete; m = multiplete; br = amplio; t = triplete
 mp = punto de fusión
 ee = exceso enantiomérico
 20 Los siguientes ejemplos representan realizaciones preferidas de la invención.

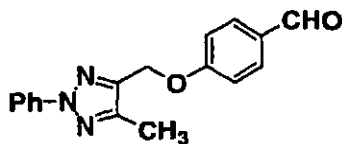
Ejemplo 1

A.



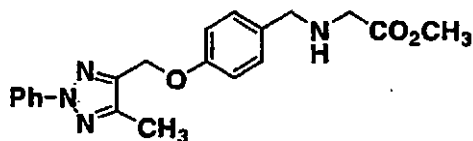
- 25 Se añadió borano en THF (29,5 ml de una solución 1 M ; 29,5 mmol) gota a gota a una solución a 0 °C de ácido 4-metil-2-fenil-1,2,3 triazol-5-carboxílico (2,0 g; 9,8 mmol) en THF anhidro (30 ml). La reacción se dejó calentar a TA y la solución transparente se agitó a TA durante 20 h, posteriormente se vertió en una mezcla de hielo/H₂O. La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con H₂O (50 ml), NaOH acuoso 1 N (50 ml), H₂O (2 x 50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para dar el compuesto de Parte A (1,80 g; 100%) en forma de cristales de color blanco.

B.



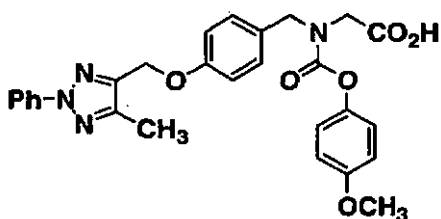
- 30 Se añadió DEAD (400 µl; 2,2 mmol) gota a gota a una solución del compuesto de Parte A a 0 °C (300 mg; 1,71 mmol), 4-hidroxibenzaldehído (232 mg; 1,90 mmol) y Ph₃P (524 mg; 2,0 mmol) en THF anhidro (15 ml) y la solución resultante se dejó calentar a TA y se agitó durante la noche a TA. Los volátiles se retiraron a vacío y el residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; gradiente de paso de 3:1 a 1:1 de hexano:EtOAc) para proporcionar el compuesto de Parte B (440 mg; 88%) en forma de un sólido.
- 35

C.



Una mezcla de compuesto de Parte B (100 mg; 0,34 mmol), hidrocloreuro de metil éster y glicina (50 mg; 0,40 mmol) y Et₃N (50 mg; 0,50 mmol) en MeOH (2 ml) se agitó a TA durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió NaBH₄ (18 mg; 0,50 mmol) por partes (reacción exotérmica). La reacción se dejó calentar a TA y se agitó a TA durante 30 min, posteriormente se sometió a separación entre EtOAc y H₂O. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂; gradiente de paso de 3:1 a 1:1 de hexano:EtOAc) para dar el compuesto de Parte C (72 mg; 66%) en forma de un aceite.

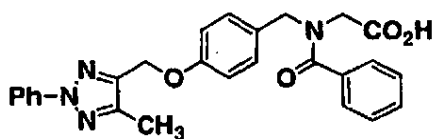
D.



Una solución de compuesto de Parte C (10 mg; 0,032 mmol), cloroformiato de 4-metoxifenilo (6 mg; 0,032 mmol) y Et₃N (200 μl; 1,44 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se agitó a TA durante 30 min. Se completó la reacción con TLC en este momento. Los volátiles se retiraron a vacío y el residuo se disolvió en THF (2 ml) y se añadió LiOH acuoso (0,5 ml de una solución 1 M). La reacción se agitó a TA durante una noche, después de lo cual los volátiles se retiraron a vacío. El residuo se separó entre EtOAc y HCl 1 M acuoso en exceso. La fase orgánica se lavó con H₂O, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (de 70% A : 30% B a 0% A : 100% B (A = 90% H₂O / 10% MeOH + TFA al 0,1%); (B = 90% MeOH / 10% H₂O + 0,1% TFA) durante 10 min a 25 ml/min; detección a 220 nm.; columna YMC ODS 20 x 100 mm) para dar el compuesto del título (7 mg; 43%) en forma de un sólido. [M + H]⁺ = 503,2

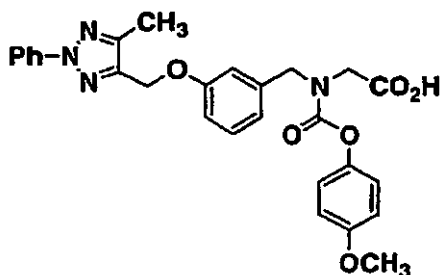
¹H RMN (CHCl₃) : 8,244 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,04-4,56 (2H, 2s), 4,58-4,68 (2H, 2s), 5,19-5,21 (2H, 2s), 6,85-6,92 (2H, m), 7,00-7,75 (4H, m), 7,25-7,38 (3H, m), 7,44-7,48 (2H, m), 8,00-8,02 (2H, m)

20 Ejemplo 2

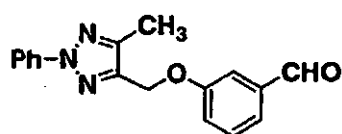


Una solución del compuesto de Parte C del Ejemplo 1 (10 mg; 0,032 mmol), cloruro de benzoílo (5 mg; 0,032 mmol) y Et₃N (200 μl; 1,44 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se agitó a TA durante 30 min. La reacción se completó por TLC en este momento. Los volátiles se retiraron a vacío y el residuo se disolvió en THF (2 ml) y se añadió LiOH acuoso (0,5 ml de una solución 1 M). La reacción se agitó a TA durante una noche, después de lo cual los volátiles se retiraron a vacío. El residuo se separó entre EtOAc HCl 1 M acuoso en exceso. La fase orgánica se lavó con H₂O, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (de 70% A : 30% B a 0% A : 100% B (A = 90% H₂O / 10% MeOH + TFA al 0,1%); (B = 90% MeOH / 10% H₂O + 0,1% TFA) durante 10 min a 25 ml/min; detección a 220 nm.; columna YMC ODS 20 x 100 mm) para dar el compuesto del título (9 mg; 60%) en forma de un sólido.

Ejemplo 3

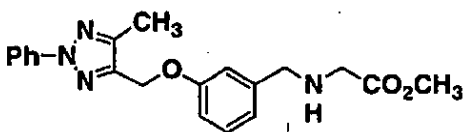


A.



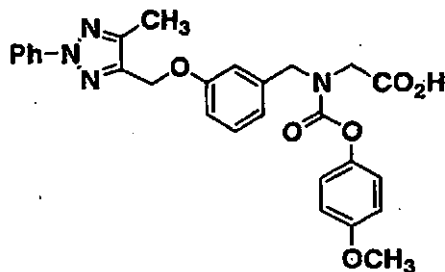
5 Se añadió DEAD (400 μ l; 2,2 mmol) gota a gota a una solución del compuesto de Parte A del Ejemplo a 0 °C (300 mg; 1,71 mmol), 3-hidroxibenzaldehído (232 mg; 1,90 mmol) y Ph_3P (524 mg; 2,0 mmol) en THF (15 ml) y la solución resultante se dejó calentar a TA y se agitó durante una noche a TA. Los volátiles se retiraron a vacío y el residuo se cromatografió (SiO_2 ; gradiente de paso de 3:1 a 1:1 de hexano:EtOAc) para proporcionar el compuesto de Parte B (390 mg; 77%) en forma de un sólido.

B.



10 Una mezcla del compuesto de Parte A (100 mg; 0,34 mmol), hidrocloreto de éster metílico y glicina (50 mg; 0,40 mmol) y Et_3N (50 mg; 0,50 mmol) en MeOH (2 ml) se agitó a TA durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió por partes NaBH_4 (18 mg; 0,50 mmol) (reacción exotérmica). La reacción se dejó calentar a TA y se agitó a TA durante 30 min, posteriormente se separó entre EtOAc y H_2O . La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 ; gradiente de paso de 3:1 a 1:1 de hexano:EtOAc) para dar el compuesto de Parte C (46 mg; 42%) en forma de un aceite.

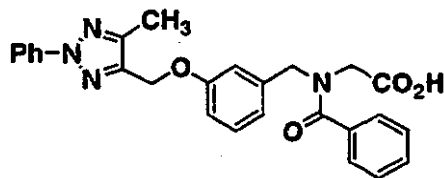
C.



15 Una solución del compuesto de Parte B (10 mg; 0,032 mmol), cloroformiato de 4-metoxifenilo (6 mg; 0,032 mmol) y Et_3N (200 μ l; 1,44 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se agitó a TA durante 30 min. La reacción se completó por medio de TLC en este momento. Los volátiles se retiraron a vacío y el residuo se disolvió en THF (2 ml) y se añadió LiOH acuoso (0,5 ml de una solución 1 M). La reacción se agitó a TA durante una noche, después de lo cual los volátiles se retiraron a vacío. El residuo se separó entre EtOAc y HCl 1 M acuoso en exceso. La fase orgánica se lavó con H_2O , se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (de 70% A : 30% B a 0% A : 100% B (A = 90% H_2O / 10% MeOH + TFA al 0,1%); (B = 90% MeOH / 10% H_2O + 0,1% TFA) durante 10 min a 25 ml/min; detección a 220 nm.; columna YMC ODS 20 x 100 mm) para dar el compuesto del título (4 mg; 26%) en forma de un sólido. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 503,2$

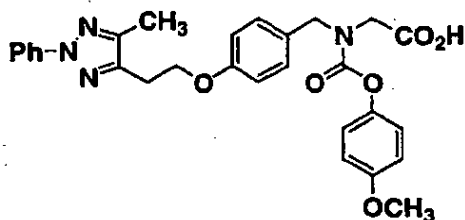
^1H RMN(CDCl_3): δ 2,44 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,07 (2H,), 4,63-4,72(2H,), 5,20-5,22(2H,), 6,85-7,05 (7H, m), 7,26-7,32 (2H, m), 7,43-7,47 (2 H, m), 7,99-8,01 (2H, m)

Ejemplo 4



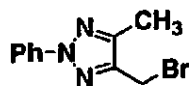
- 5 Una solución de compuesto de Parte B del Ejemplo 3 (10 mg; 0,032 mmol), cloruro de benzoílo (5 mg; 0,032 mmol) y Et_3N (200 μl ; 1,44 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se agitó a TA durante 30 min. La reacción se completó mediante TLC en este instante. Los volátiles se retiraron a vacío y el residuo se disolvió en THF (2 ml) y se añadió LiOH acuosa (0,5 ml de una solución 1 M). La reacción se agitó a TA durante una noche, después de lo cual los volátiles se retiraron a vacío. El residuo se separó entre EtOAc y HCl 1 M acuoso en exceso. La fase orgánica se lavó con H_2O , se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (de 70% A : 30% B a 0% A : 100% B (A = 90% H_2O / 10% MeOH + TFA al 0,1%); (B = 90% MeOH / 10% H_2O + 0,1%TFA) durante 10 min a 25 ml/min; detección a 220 nm.; columna YMC ODS 20 x 100 mm) para dar el compuesto del título (16 mg; 90%) en forma de un sólido.

Ejemplo 5



15

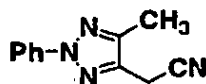
A.



20

Se añadió PBr_3 (1,55 g; 2,86 mmol) a una solución del compuesto de Parte del Ejemplo 1 (500 mg; 2,86 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) y la solución se agitó a TA durante 2 h. La reacción se separó entre EtOAc (20 ml) y NaHCO_3 acuoso saturado (20 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con NaHCO_3 acuoso y agua, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para dar el compuesto de Parte A (600 mg; 83%) en forma de un sólido de color blanco.

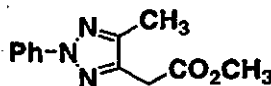
B.



25

Una mezcla del compuesto de Parte A (600 mg; 2,38 mmol), KCN (300 mg; 2,50 mmol) y 18-corona-6 (200 mg; 0,76 mmol) en MeCN (10 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de N_2 durante 2 h. HPLC indicó que todo el bromuro de partida se había consumido en ese instante. La mezcla de reacción se separó entre EtOAc y H_2O . La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para dar el compuesto de Parte B (500 mg; 99%) en forma de un aceite, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

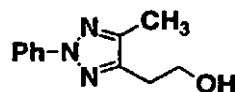
C.



Una solución del compuesto de Parte B (2,0 g; 10,0 mmol) en HCl concentrado (2,2 ml) y MeOH (35 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente durante 3 h a 85°C . El análisis de HPLC mostró que la mezcla contenía 80% de

producto, 10% de ácido y 10% de material de partida. La reacción se enfrió a RT y se separó entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂; gradiente de paso de 10:1 a 5:1 de hexano:EtOAc) para dar el compuesto de Parte C (1,30 g; 56%) en forma de un sólido de color blanco

D.

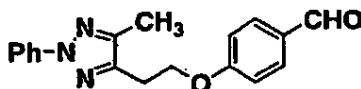


5

Se añadió gota a gota una solución de LiAlH₄ en THF (5,0 ml de solución 1 M) a una solución a -78 °C del compuesto de Parte C (1,30 g; 5,62 mmol) en THF (5 ml) La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó a TA durante 2 h. En ese instante, HPLC mostró que se había consumido todo el material de partida. La reacción se interrumpió mediante adición gota a gota de H₂O a 0 °C. El sólido de color blanco resultante se retiró por filtración y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂; gradiente de paso de 2:1 a 1:1 de hexano:EtOAc) para dar el compuesto de Parte D (1,0 g; 88%) en forma de un sólido de color blanco.

10

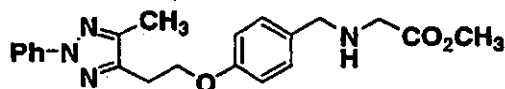
E.



15

Se añadió DEAD (95 µl; 0,60 mmol) gota a gota a una solución a 0 °C del compuesto de Parte D (100 mg; 0,49 mmol), 4-hidroxibenzaldehído (61 mg; 0,50 mmol) y Ph₃P (140 mg ; 0,53 mmol) en THF anhidro (2 ml) y la solución resultante se dejó calentar a TA y se agitó durante una noche a TA. Los volátiles se retiraron a vacío y el residuo se cromatografió (SiO₂; gradiente de paso de 5:1 a 3:1 de hexano:EtOAc) para proporcionar el compuesto de Parte E (163 mg; 99%) en forma de un sólido.

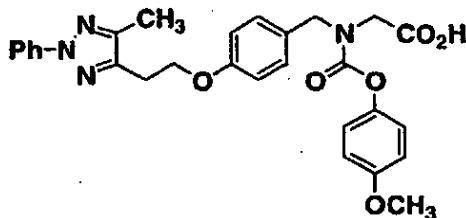
F.



20

Una mezcla del compuesto de Parte E (100 mg; 0,33 mmol), hidrocloreto de éster metílico de glicina (50 mg; 0,40 mmol) y Et₃N (70 µl; 0,50 mmol) en MeOH (2 ml) se agitó a TA durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió por partes NaBH₄ (15 mg; 0,40 mmol) (reacción exotérmica). La reacción se dejó calentar a TA y se agitó a TA durante 30 min, posteriormente se separó entre EtOAc y H₂O. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂; gradiente de paso de 3:1 a 1:1 de hexano:EtOAc) para dar el compuesto de Parte F (100 mg; 80%) en forma de un aceite.

G.



25

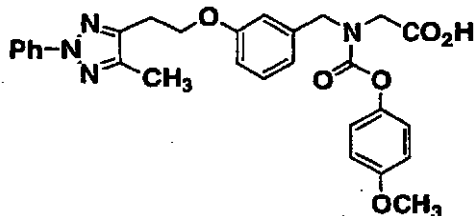
Una solución del compuesto de Parte F (100 mg; 0,26 mmol), cloroformiato de 4-metoxifenilo (56 mg; 0,30 mmol) y Et₃N (42 µl; 0,30 mmol) en CH₂Cl₂, (1 ml) se agitó a TA durante 30 min. La reacción se completó mediante TLC en ese instante. Los volátiles se retiraron a vacío y el residuo se disolvió en THF (3 ml) y se añadió LiOH acuoso (1,0 ml de solución 1 M). La reacción se agitó a TA durante una noche, después de lo cual los volátiles se retiraron a vacío. El residuo se separó entre EtOAc y HCl 1 M acuoso en exceso. La fase orgánica se lavó con H₂O, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (de 70% A : 30% B a 0% A : 100% B (A = 90% H₂O / 10% MeOH + TFA al 0,1%); (B = 90% MeOH /10% H₂O + 0,1%TFA) durante 30 min a 25 ml/min; detección a 220 nm.; columna YMC ODS 30 x 250 mm) para dar el compuesto del título (54 mg; 40%) en forma de un sólido.

30

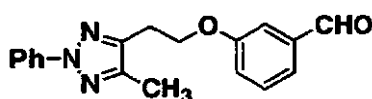
[M + H]⁺ = 517,3

^1H RMN (CDCl_3): δ 2,40 (3H, s), 3,17-3,20 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,02-4,03 (2H, m), 4,26-4,30 (2H, m), 4,55-4,60 (2H, ss), 6,81-6,92 (5H, m), 6,99-7,10 (2H, m), 7,20-7,31 (2H, m), 7,41-7,46 (2 H, m), 7,96-7,98 (2H, m).

Ejemplo 6



A.

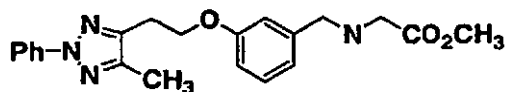


5

Se añadió DEAD (95 μl ; 0,60 mmol) gota a gota a una solución a 0 $^\circ\text{C}$ solución del compuesto de Parte D del Ejemplo 5 (100 mg; 0,49 mmol), 3-hidroxibenzaldehído (61 mg; 0,50 mmol) y Ph_3P (140 mg; 0,53 mmol) en THF anhidro (2 ml) y la solución resultante se dejó calentar a TA y se agitó durante una noche a TA. Los volátiles se retiraron a vacío y el residuo se cromatografió (SiO_2 ; gradiente de paso de 5:1 a 3:1 de hexano:EtOAc) para proporcionar el compuesto de Parte A (45 mg; 30%) en forma de un sólido.

10

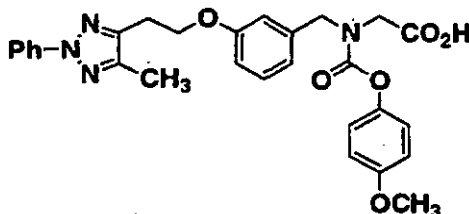
B.



Una mezcla del compuesto de Parte A (50 mg; 0,33 mmol), hidrocloreto de éster metílico de glicina (50 mg; 0,40 mmol) y Et_3N (70 μl ; 0,50 mmol) en MeOH (2 ml) se agitó a TA durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 $^\circ\text{C}$ y se añadió NaBH_4 (15 mg; 0,40 mmol) por partes (reacción exotérmica). La reacción se dejó calentar a TA y se agitó a TA durante 30 min, posteriormente se separó entre EtOAc y H_2O . La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 ; gradiente de paso de 3:1 a 1:1 de hexano:EtOAc) para dar el compuesto de Parte F (100 mg; 81%) en forma de un aceite.

15

C.



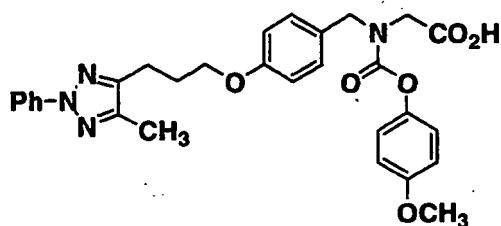
Una solución del compuesto de Parte B (100 mg; 0,26 mmol), cloroformiato de 4-metoxifenilo (56 mg; 0,30 mmol) y Et_3N (42 μl ; 0,30 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se agitó a TA durante 30 min. La reacción se completó mediante TLC en este instante. Los volátiles se retiraron a vacío y el residuo se disolvió en THF (3 ml) y se añadió LiOH acuoso (1,0 ml de una solución 1 M). La reacción se agitó a TA durante una noche, después de lo cual los volátiles se retiraron a vacío. El residuo se separó entre EtOAc y HCl 1 M acuoso en exceso. La fase orgánica se lavó con H_2O , se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (de 70% A : 30% B a 0% A : 100% B (A = 90% H_2O / 10% MeOH + TFA al 0,1%); (B = 90% MeOH / 10% H_2O + 0,1%TFA) durante 30 min a 25 ml/min; detección a 220 nm.; columna YMC ODS 30 x 250 mm) para dar el compuesto del título (26 mg; 19%) en forma de un sólido. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 517,3$

20

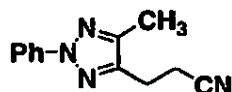
25

^1H RMN (CDCl_3): δ 2,41 (3H, s), 3,18-3,20 (2H, m), 3,77 (3H, s), 4,06 (2H,d, J=4,4 Hz), 4,28-4,32 (2H, m), 4,60-4,70 (2H, ss), 6,80-6,91 (5H, m), 7,01-7,05 (2H, m), 7,25-7,31 (2H, m), 7,41-7,45 (2 H, m), 7,95-7,97 (2H, m)

Ejemplo 7

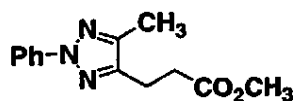


A.



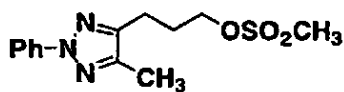
5 Una solución del compuesto de Parte D del Ejemplo 5 (900 mg; 4,43 mmol) en PBr_3 (5,0 ml de una solución 1 M en CH_2Cl_2) se agitó a TA durante 30 min. En ese instante HPLC mostró que se había consumido todo el material de partida. Los volátiles se retiraron a vacío y el residuo se separó entre EtOAc y H_2O . La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 ; hexano:EtOAc) para dar the bromuro bruto (427 mg; 36%). Una mezcla de este material, KCN (290 mg; 4,43 mmol) y 18-corona-6 (1,2 g; 4,54 mmol) en MeCN (5 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de N_2 durante 2 h. La mezcla de reacción se separó entre EtOAc y H_2O . La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para dar el compuesto de Parte A (300 mg; 88%) en forma de un aceite, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

B.



15 Un solución del Compuesto de Parte A (300 mg; 1,41 mmol) en HCl concentrado (2 ml) y MeOH (5 ml) se calentó a 85°C en un tubo cerrado herméticamente durante 3 h. La reacción se enfrió a RT, posteriormente se separó entre EtOAc (20 ml) y NaOH 1 M acuoso en exceso y 1 M NaHCO_3 acuoso. El extracto orgánico se lavó con H_2O , se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El residuo se trató con trimetilsilildiazometano (1 ml de una solución 2,0 M en hexanos; 2,0 mmol) y MeOH (3 ml) durante 1 h a TA, después de lo cual los volátiles se retiraron a vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 ; 4:1 de hexano:EtOAc) para dar el compuesto de Parte B (260 mg; 99%) en forma de un aceite incoloro.

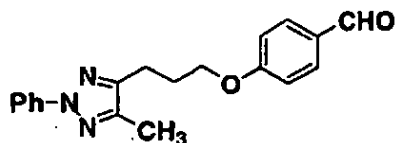
C.



25 Se añadió gota a gota una solución de LiAlH_4 en THF (1,0 ml de una solución 1 M; 1,0 mmol) a una solución a 0°C de compuesto de Parte B (260 mg; 1,06 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó a TA durante 1 h. En este instante, TLC mostró que la reacción era completa. La reacción se interrumpió a 0°C mediante la adición gota a gota de H_2O (0,5 ml). Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a vacío para dar the alcohol bruto en forma de un aceite. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (121 mg; 1,0 mmol) gota a gota a un solución a 0°C solución de este material y Et_3N (101 mg; 1,0 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó a TA durante 2 h, momento en el cual TLC indicó que se había consumido todo el material de partida. La mezcla se separó entre EtOAc y H_2O , y la fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para dar el compuesto de Parte C (325 mg; 99%) en forma de un aceite. Este material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

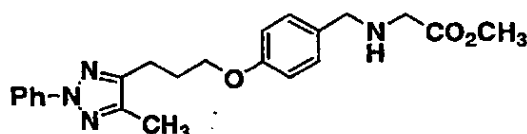
30

D.



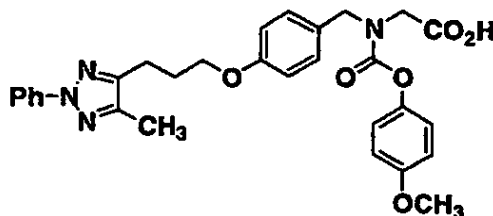
Una mezcla de compuesto de Parte C (150 mg; 0,51 mmol), 4-hidroxibenzaldehído (62 mg; 0,51 mmol) y K_2CO_3 (210 mg; 1,53 mmol) en DMF (1 ml) se calentó a 100°C en un baño de aceite durante 2 h. En este momento, HPLC indicó que se había consumido todo el material de partida. La reacción se enfrió a RT, se vertió en hielo-agua (20 ml) y se agitó durante -10 min. El precipitado sólido se recogió, se secó a vacío, y se recrystalizó en tolueno/hexanos para proporcionar el compuesto de Parte D (162 mg; 90%) en forma de un sólido.

E.



Una mezcla del compuesto de Parte D (174 mg; 0,543 mmol), hidrocloreto de éster metílico de glicina (68 mg; 0,54 mmol) y Et_3N (72 μ l; 0,54 mmol) en MeOH (4 ml) se agitó a TA durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió por partes $NaBH_4$ (20 mg; 0,54 mmol) (reacción exotérmica). La reacción se dejó calentar a TA y se agitó a TA durante 30 min, posteriormente se separó entre EtOAc y H_2O . La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 ; gradiente de paso de 3:1 a 1:1 de hexano:EtOAc) para dar el compuesto de Parte E (176 mg; 82%) en forma de un aceite.

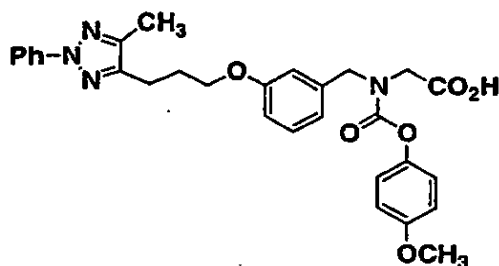
F.



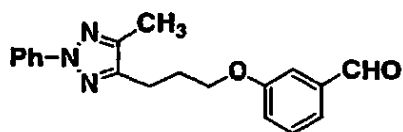
Una solución del compuesto de Parte E (25 mg; 0,063 mmol), cloroformiato de 4-metoxifenilo (12 mg; 0,065 mmol) y Et_3N (28 μ l; 0,20 mmol) en $CHCl_2$ (1 ml) se agitó a TA durante 30 min. La reacción se completó mediante TLC en ese instante. Los volátiles se retiraron a vacío y el residuo se disolvió en THF (1 ml) y se añadió LiOH acuoso (100 ml de una solución 1 M). La reacción se agitó a TA durante una noche, después de lo cual los volátiles se retiraron a vacío. El residuo se separó entre EtOAc y HCl 1 M acuoso en exceso. La fase orgánica se lavó con H_2O , se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (de 70% A : de 30% de B a 0% de A : 100% B (A = 90% H_2O / 10% de MeOH + TFA al 0,1%); (B = 90% MeOH / 10% H_2O + 0,1%TFA) durante 30 min a 25 ml/min; detección a 220 nm.; columna YMC ODS 30 x 250 mm) para dar el compuesto del título (20 mg; 60%) en forma de un sólido. $[M + H]^+ = 531,3$

1H RMN ($CDCl_3$) : δ 2,21 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,88 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,05 (4H, m), 4,57-4,67 (2H, m), 6,85-6,91 (5H, m), 7,02-7,08 (2H, m), 7,22-7,30 (2H, m), 7,39-7,48 (2 H, m), 7,95-7,97 (2H, d, J = 7,9 Hz)

Ejemplo 8

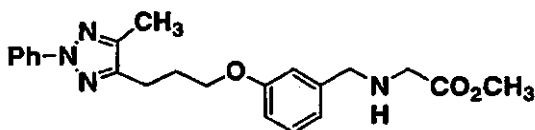


A.



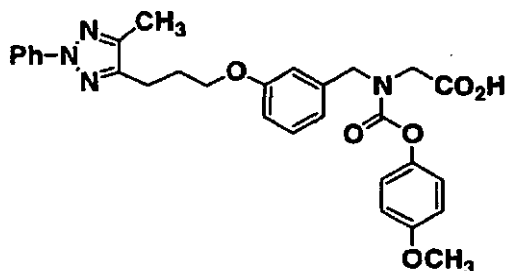
- 5 Una mezcla del compuesto de Parte C del Ejemplo 7 (150 mg; 0,51 mmol), 3-hidroxibenzaldehído (62 mg; 0,51 mmol) y K_2CO_3 (210 mg; 1,53 mmol) en DMF (1 ml) se calentó a 100 °C en un baño de aceite durante 2 h. En este instante HPLC indicó que se había consumido todo el material de partida. La reacción se enfrió a RT y se vertió en hielo-agua (20 ml) y se agitó durante -10 min. El precipitado sólido se recogió, se lavó con agua fría (2x5 ml), se secó a vacío, y se recrystalizó en tolueno/hexanos para proporcionar el compuesto de Parte A (174 mg; 90%) en forma de un sólido.

B.



- 10 Una mezcla de compuesto de Parte A (174 mg; 0,543 mmol), hidrocloreto de éster metílico de glicina (68 mg; 0,54 mmol) y Et_3N (72 μ l; 0,54 mmol) en MeOH (4 ml) se agitó a TA durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió por partes $NaBH_4$ (20 mg; 0,54 mmol) (reacción exotérmica). La reacción se dejó calentar a TA y se agitó a TA durante 30 min, posteriormente se separó entre EtOAc y H_2O . La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 ; gradiente de paso de 3:1 a 1:1 de hexano:EtOAc) para dar el compuesto de Parte B (180 mg; 84%) en forma de un aceite.
- 15

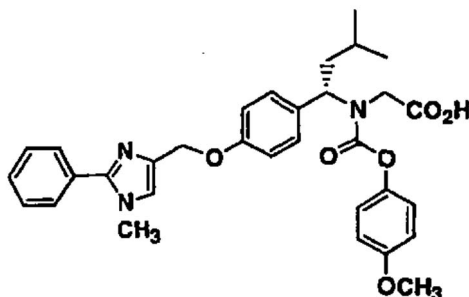
C.



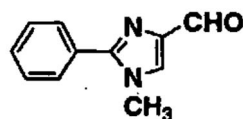
- 20 Una solución del compuesto de Parte B (25 mg; 0,063 mmol), cloroformiato de 4-metoxifenilo (12 mg; 0,065 mmol) y Et_3N (28 μ l; 0,20 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se agitó a TA durante 30 min. La reacción se completó mediante TLC en este instante. Los volátiles se retiraron a vacío y el residuo se disolvió en THF (1 ml) y se añadió LiOH acuoso (100 ml de una solución 1 M). La reacción se agitó a TA durante una noche, después de lo cual los volátiles se retiraron a vacío. El residuo se separó entre EtOAc y HCl 1 M acuoso en exceso. La fase orgánica se lavó con H_2O , se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (de 70% A : 30% B a 0% A : 100% B (A = 90% H_2O / 10% MeOH + TFA al 0,1%); (B = 90% MeOH / 10% H_2O + 0,1%TFA) durante 30 min a 25 ml/min; detección a 220 nm.; columna YMC ODS 30 x 250 mm) para dar el compuesto del título (15 mg; 45%) en forma de un sólido.
- 25

[M + H]⁺ = 531,3

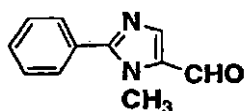
^1H RMN (CDCl_3) : δ 2,21 (2H; m), 2,33 (3H, s), 2,88 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,78 (3H, s), 4,03 (4H, m), 4,57-4,67 (2H, m), 6,84-6,89 (5H, m), 7,01-7,05 (2H, m), 7,29 (2H, m), 7,40-7,45 (2 H, m), 7,94-7,96 (2H, d, $J = 7,9$ Hz)

Ejemplo 9

A y B

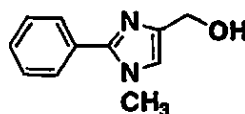


- 5 Se añadió KOH acuoso (2 ml de una solución 30%) a una solución de 4-formil-2-fenilimidazol (100 mg, 0,58 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) seguido de sulfato de dimetilo (66 μl , 0,70 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (10 mg; 0,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA y después se separó entre EtOAc y agua; la fase orgánica se lavó con salmuera y después se concentró a vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 ; gradiente continuo de 1:1 de hexano:EtOAc a 100% EtOAc) para dar 1-metil-2-fenilimidazol-5-carboxaldehído en forma de un sólido (45 mg; 42 %; 1er producto a eluir; compuesto de Parte A) y el compuesto de Parte B de producto isomérico
- 10



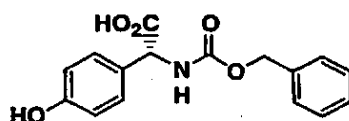
(35 mg; 32%; 2º producto a eluir) en forma de un sólido.

C.



- 15 Se añadió NaBH_4 (30 mg; 0,79 mmol) a una solución de compuesto de Parte A (50 mg, 0,27 mmol) en MeOH (5 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 h, después de lo cual la reacción se interrumpió con un exceso de NH_4Cl acuoso saturado (5 ml). Los volátiles se retiraron a vacío, y el residuo se separó entre NaHCO_3 acuoso saturado y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para dar el compuesto de Parte C en forma de un sólido de color blanco (37 mg, 75%).

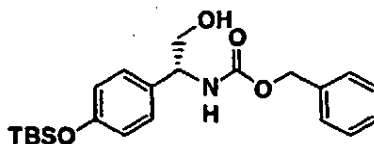
D.



- 20 Se añadió gota a gota clorotrimetilsilano (30,4 ml; 240 mmol) a una solución de (D)-4-hidroxifenilglicina (20,0 g; 120 mmol) en MeOH (400 ml). La reacción se agitó a TA durante 74 h, posteriormente se concentró a vacío. Se añadieron sucesivamente NaHCO_3 (30,2 g; 359 mmol) y cloroformiato de bencilo (18,8 ml; 132 mmol) a una solución

del residuo en dioxano/H₂O (400 ml de una solución 1:1). La reacción se agitó a TA durante 4 h, posteriormente se concentró a vacío. El residuo se separó entre H₂O y EtOAc; la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío para dar el compuesto bruto de Parte D (39,5 g). Este material se recrystalizó en hexano:EtOAc para dar el compuesto puro de Parte D (37,5 g; 99%) en forma de cristales de color blanco.

E.

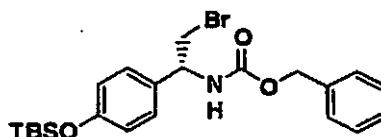


5

Se añadieron sucesivamente cloruro de terc-butildimetilsililo (14,4 g; 95 mmol) e imidazol (6,50 g; 95 mmol) a una solución de compuesto de Parte D (20 g; 63,5 mmol) en DMF (127 ml). La reacción se agitó a TA durante una noche, posteriormente se separó entre EtOAc y H₂O. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en THF (318 ml) y se enfrió hasta 0 °C; se añadió gota a gota una solución de borohidruro de litio (76,2 ml de solución 2 M en THF; 152 mmol). Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó a TA durante una noche, posteriormente se interrumpió mediante la adición lenta de MeOH en exceso. Los volátiles se retiraron a vacío para proporcionar el compuesto bruto de Parte E.

10

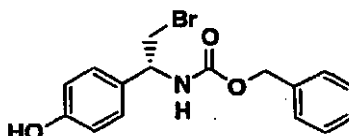
F.



Se añadieron sucesivamente Et₃N (8,9 ml; 63,5 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (4,90 ml; 63,5 mmol) a una solución a 0 °C de compuesto bruto de Parte E (en teoría 63,5 mmol) en CH₂Cl₂ (212 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, posteriormente se separó entre CH₂Cl₂ y HCl 1 N acuoso. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), posteriormente se concentró a vacío para dar el mesilato bruto. Este material se disolvió en acetona (212 ml) y se añadió bromuro de litio (9,0 g; 104 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante una noche, posteriormente se enfrió a TA y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂; gradiente continuo de 100% hexano a 100% EtOAc) para dar el compuesto de Parte F (1,15 g; 4% en 4 etapas) así como el fenol desprotegido

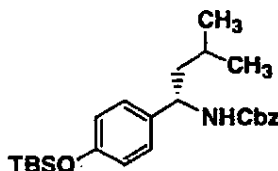
15

20



1,44 g; 7% en 4 etapas)

G.



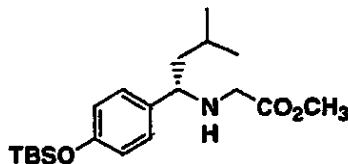
Se añadió gota a gota isopropilitio (20,4 ml de una solución 0,7 M en hexano; 14,5 mmol) en THF recién destilado seco (24,2 ml) a una suspensión a -78 °C de CuCN (650 mg; 7,26 mmol) bajo argón. La mezcla se dejó calentar lentamente hasta 0 °C, momento en el cual se obtuvo una solución transparente de reactivo de cianocuprato. La solución se enfrió a -50 °C (baño de hielo de ciclohexanona-seca) y se añadió gota a gota el compuesto de Parte F (1,12 g; 2,42 mmol) en THF seco (6,9 ml). La mezcla resultante se dejó calentar de -50 °C a 10 °C durante 4 h, posteriormente se interrumpió mediante la adición lenta de una solución acuosa de 9:1 NH₄Cl acuoso saturado: NH₄OH concentrado. La mezcla se agitó vigorosamente hasta que la mayoría de los sólidos se habían disueltos, posteriormente se separó entre H₂O y EtOAc. La fase orgánica se lavó con NH₄Cl acuoso saturado y salmuera, se

25

30

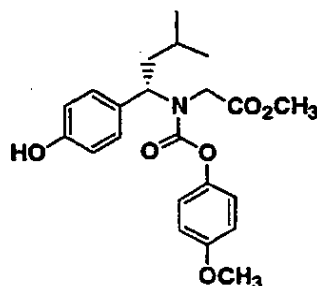
secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El residuo se cromatógrafió (gradiente continuo de 100% hexano a 100% EtOAc) para dar lugar al compuesto de Parte G (317 mg; 31%) en forma de un aceite incoloro transparente.

H.



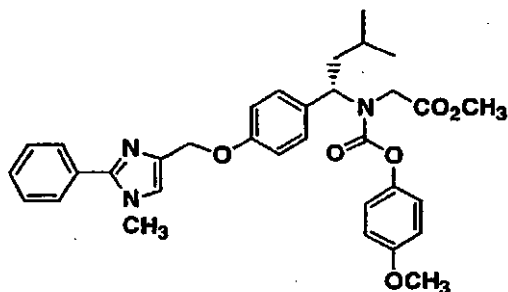
5 Una mezcla del compuesto de Parte G (317 mg; 0,742 mmol) y Pd/C al 10% (159 mg) en MeOH (3,7 ml) se agitó en una atmósfera de H_2 (globo) a TA durante 3 h. El catalizador se retiró por filtración (Celite®) y el filtrado se concentró a vacío. Una solución de la amina libre bruta resultante, Et_3N (114 μl ; 0,81 mmol) y bromoacetato de metilo (77 μl ; 0,81 mmol) en THF (9,3 ml) se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se separó entre EtOAc y H_2O ; la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto bruto de Parte H.

I.



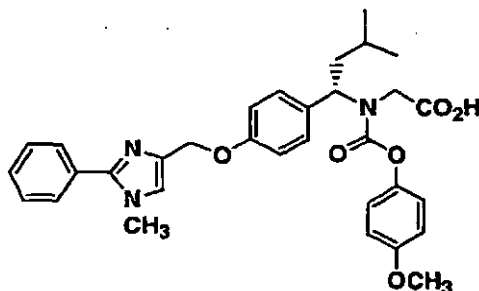
10 Se añadió cloroforniato de 4-metoxifenilo (220 μl ; 1,48 mmol) gota a gota a una solución del compuesto bruto de Parte H anterior (0,742 mmol teóricos) y NaHCO_3 (125 mg; 1,48 mmol) en dioxano: H_2O (7,4 ml de una solución 1:1). La reacción se agitó a TA durante 2 h, posteriormente se separó entre EtOAc y H_2O . La fase orgánica se lavó con HCl 1 N acuoso y salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El producto bruto de fenol protegido con TBS
 15 se disolvió en THF (3 ml) y se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 ml de una solución 1M en THF). La reacción se agitó a TA durante 1 h, después de lo cual se separó entre EtOAc y H_2O . La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente continuo de 70:30 A:B a 100 % B; A = 90:10:0,1 de H_2O :MeOH:TFA; B = 90:10:0,1 de MeOH: H_2O :TFA; tiempo de 12 min @ 20 ml/min; detección a 220 nm; columna YMC ODS 20 x 100 mm) para proporcionar el compuesto de Parte I (117 mg; 39% en
 20 4 etapas) en forma de un aceite.

J.



25 Se añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (10 μl ; 0,063 mmol) a una solución a 65 °C del compuesto de Parte I (10 mg; 0,025 mmol), el compuesto de Parte B (10 mg; 0,05 mmol) y Ph_3P (16 mg; 0,063 mmol) en tolueno (2 ml). La reacción se agitó a 65 °C durante 2 días, posteriormente se separó entre EtOAc/Hex (1:1) y agua (15 ml cada una). La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente continuo de 50:50 de A:B a 100% B; A = 90:10:0,1 de H_2O :MeOH:TFA; B = 90:10:0,1 de MeOH: H_2O :TFA) para dar el compuesto de Parte J (2,5 mg; 18%) en forma de un sólido.

K.

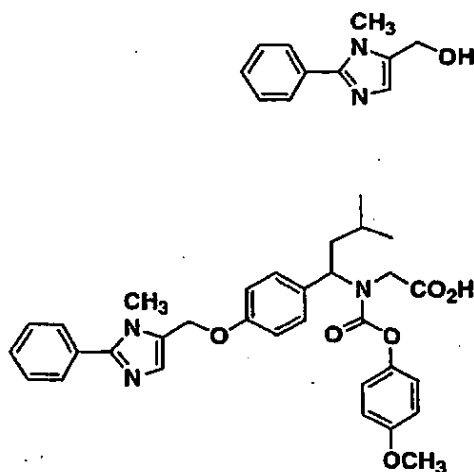


Una solución de compuesto de Parte J (2,5 mg; 0,0043 mmol) y LiOH·H₂O (1 mg; 0,024 mmol) en H₂O/THF se agitó a TA durante una noche, después de lo cual los volátiles se retiraron a vacío. El residuo se separó entre EtOAc y HCl 1 M acuoso en exceso. La fase orgánica se lavó con H₂O, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (usando las mismas condiciones que para la purificación del compuesto de Parte J) para dar el compuesto del título (0,5 mg; 21%) en forma de un sólido.

$$[M + H]^+ = 558,2$$

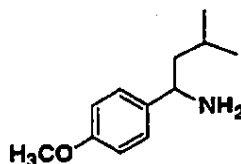
Ejemplo 10

A.



Se añadió NaBH₄ (60 mg; 1,58 mmol) a una solución de compuesto de Parte B del Ejemplo 9 (136 mg, 0,73 mmol) en MeOH (10 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 h, después de lo cual la reacción se interrumpió con exceso de NH₄Cl acuoso saturado (10 ml). Los volátiles se retiraron a vacío, y el residuo se separó entre NaHCO₃ acuoso saturado y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para dar el compuesto de Parte A en forma de un aceite (110 mg, 80%).

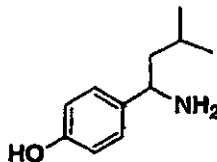
B.



Se añadieron sucesivamente CuCl (250 mg; 2,5 mmol) y bromuro de isobutil magnesio (50 ml de una solución 2 M en Et₂O; 100 mmol) a una solución a RT de 4-metoxibenzonitrilo (13 g; 98 mmol) en THF (200 ml) bajo argón. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 h, posteriormente se enfrió a RT. Se añadió por partes hidruro de litio (3,50 g; 18,4 mmol), después de lo cual la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante otras 2 h, posteriormente se enfrió a RT y se agitó durante una noche a TA. La reacción se interrumpió mediante la adición lenta gota a gota de EtOAc (50 ml), posteriormente se agitó a TA durante 2 h, seguido de la adición de THF (100 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml). La mezcla se agitó a TA durante 2 h, posteriormente se filtró. Los sólidos residuales se lavaron con EtOAc y los filtrados combinados se concentraron a vacío. El residuo se separó entre

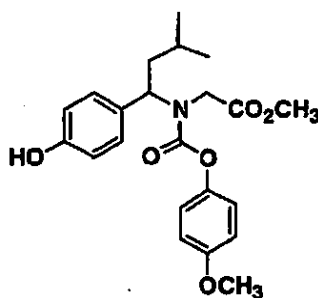
EtOAc (500 ml) y 1 N NaOH acuoso (200 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para dar el compuesto bruto de Parte B (19 g; 100%) en forma de un aceite de color amarillo.

C.



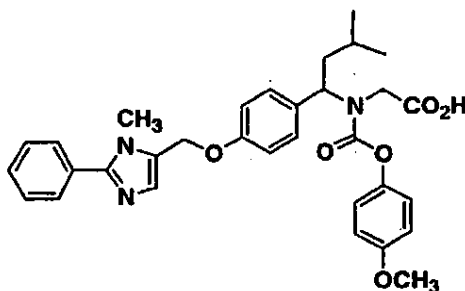
5 Se añadió gota a gota BBr_3 (30 ml; 320 mmol) a una solución a 0°C de compuesto bruto de Parte B (18 g; 93 mmol) en CH_2Cl_2 (200 ml) bajo argón. Se dejó calentar lentamente la reacción a TA y se agitó a TA durante 2 h, posteriormente se enfrió a -78°C . Se añadió CH_2Cl_2 (200 ml), seguido de adición lenta gota a gota de MeOH (30 ml). Después de que se completara la adición, la mezcla se dejó calentar lentamente a TA, posteriormente se enfrió hasta 0°C . Se añadió con precaución MeOH adicional (100 ml), seguido de 15 % HCl acuoso (150 ml). Los disolventes orgánicos se retiraron a vacío para dar -150 ml de solución acuosa, que se enfrió a 0°C y se basificó con
10 precaución con un exceso de solución de hidróxido de amonio concentrado (hasta pH - 10). El precipitado de color blanco resultante se lavó sucesivamente con H_2O , THF y EtOAc y se secó para dar el compuesto bruto de Parte C (9,0 g; 54%) en forma de un sólido de color blanco.

D.



15 Se añadieron sucesivamente Et_3N (1 ml; 6,4 mmol) y bromoacetato de metilo (800 μl ; 8,5 mmol) a una solución de compuesto de Parte C (800 mg; 4,47 mmol) en THF/MeOH (20 ml de un solución 1:1). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h, momento en el que la reacción fue completa en $\approx 80\%$ por medio de análisis HPLC. Posteriormente, se añadió NaHCO_3 acuoso saturado (2 ml), seguido de la adición gota a gota de cloroformiato de 4-metoxifenilo (1,10 ml; 7,4 mmol). La reacción se agitó a TA durante 30 min, después de lo cual los volátiles se retiraron a vacío. El residuo se separó entre NaHCO_3 acuoso saturado y Et_2O (100 ml). La fase orgánica se lavó con
20 HCl 1 N acuoso y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 ; gradiente continuo de 100% hexano a 100% EtOAc) para dar el compuesto de Parte D (400 mg; 27%) en forma de un sólido de color blanco.

E.

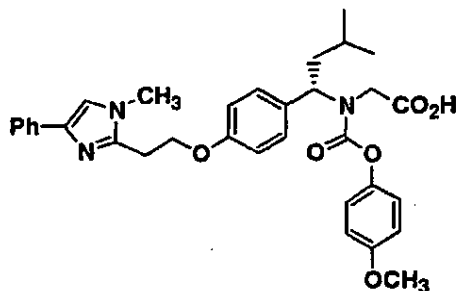


25 Se añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (51 μl ; 0,33 mmol) a una solución a 65°C de compuesto de Parte D (53 mg; 0,13 mmol), compuesto de Parte A (50 mg; 0,27 mmol) y Ph_3P (84 mg; 0,33 mmol) en tolueno (6 ml). La reacción se agitó a 65°C durante 2 días, posteriormente se separó entre EtOAc/Hex (1:1) y agua (25 ml cada una). La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (como la purificación del compuesto de Parte J del Ejemplo 9) para dar el intermedio de éster. Este material se sometió a

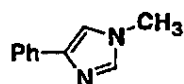
hidrólisis con mediación de hidróxido de litio (como para el compuesto del Ejemplo 9) y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (como para el compuesto de Parte J del Ejemplo 9) para proporcionar el compuesto del título (30 mg; 36%) en forma de un aceite.

$[M + H]^+ = 558,2$

5 **Ejemplo 11**

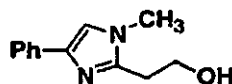


A.



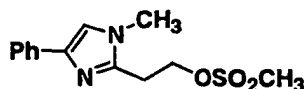
10 Una mezcla de 4-fenilo imidazol (1,15 g; 8 mmol) y anhídrido acético (1,85 ml, 20 mmol) en tolueno (6 ml) se calentó a 80 °C durante 1,5 h. En ese instante una solución de yodometano (1,25 ml; 20 mmol) en tolueno (6 ml) se añadió y la mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 140 °C durante una noche. Los volátiles se retiraron a vacío & el residuo se recogió en CH₂Cl₂ (40 ml). The insoluble material se retiró por filtración y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂; gradiente continuo de 99:1 a 95:5 CH₂Cl₂:MeOH) para dar el compuesto de Parte A (650 mg; 51%) en forma de un sólido de color amarillo.

B.



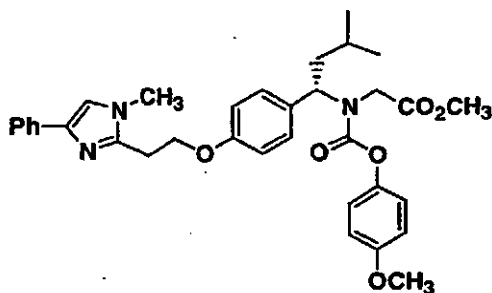
15 Se añadió gota a gota n-BuLi (1,9 ml de una solución 2,5 M en hexanos; 4,75 mmol) a una solución a -78 °C de compuesto de Parte C (650 mg; 4,11 mmol) en THF anhidro (8,5 ml) La reacción se agitó a -78 °C durante 15 min, después de lo cual se añadió óxido de etileno (3 ml; 580 mmol; licuado por enfriamiento en hielo seco/acetona). La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a TA y se agitó a TA durante una noche, posteriormente se separó entre agua y Et₂O (60 ml cada una). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂; gradiente continuo de 100% CH₂Cl₂ a 92:8 CH₂Cl₂:MeOH) para proporcionar el compuesto de Parte B (200 mg; 24%) en forma de un sólido de color blanco.

C:



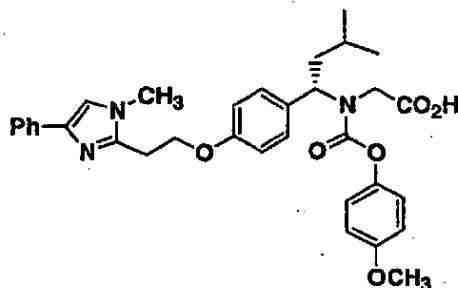
25 Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (14 ml; 0,18 mmol) a un solución a 0 °C de compuesto de Parte B (30 mg; 0,15 mmol) y Et₃N (25 ml; 0,18 mmol) en CH₂Cl₂ (2 μl). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, después de lo cual TLC (hexano:EtOAc 1:1) indicó que la reacción fue completa. Los volátiles se retiraron a vacío para dar el compuesto de Parte C (38 mg; 91%) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

D.

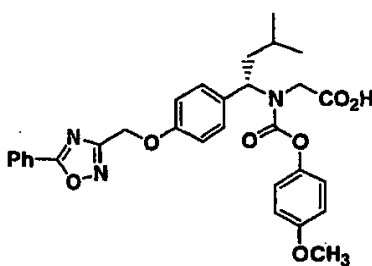


5 Una mezcla de compuesto de Parte C bruto (38 mg; 0,14 mmol), compuesto de Parte H del Ejemplo 9 (10 mg; 0,025 mmol) y K_2CO_3 (7 mg; 0,05 mmol) en MeCN (2 ml) se calentó a reflujo durante 19 h. Los volátiles se retiraron a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (de 50% A : 50% B a 100 % B (A = 90:10:0,1 de H_2O :MeOH:TFA; B = 90:10:0,1 de MeOH: H_2O :TFA) durante 12 min a 20 ml/min; detección a 220 nm; columna YMC ODS 20 x 100 mm) para dar el compuesto de Parte D (9 mg; 61%) en forma de jarabe.

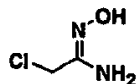
E.



10 Una solución de compuesto de Parte D (9 mg; 0,015 mmol) y $LiOH \cdot H_2O$ (7 mg; 0,15 mmol) en THF y H_2O (1 ml de cada) se agitó a TA durante 44 h. La solución se acidificó a pH 5 con HCl 1 N acuoso, posteriormente se sometió a extracción con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (como para el compuesto de Parte D) para dar, tras la liofilización de dioxano, el compuesto del título (6 mg; 68%) en forma de un sólido de color blanco. $[M + H]^+ = 572,3$

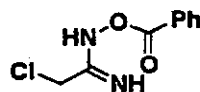
Ejemplo 12

A.



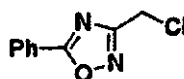
15 Se añadió con cuidado Na_2CO_3 (5,3 g; 0,05 mmol) a una mezcla agitada vigorosamente de cloroacetónitro (7,5 g; 0,10 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (6,95 g; 0,10 mmol) en H_2O (25 ml) al tiempo que se mantenía la temperatura de reacción ≤ 30 C. Después, la mezcla se agitó a 30 C durante 15 min, posteriormente se extrajo con Et_2O (2 x 80 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío para dar el compuesto de Parte A (6,9 g; 64%) en forma de un sólido de color blanco.

B.



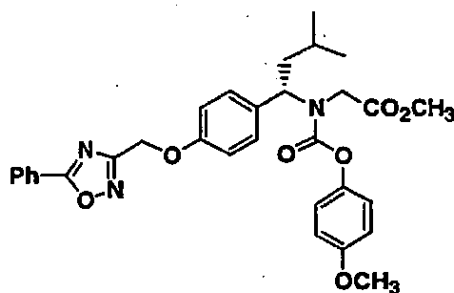
- 5 Se añadió gota a gota una solución de cloruro de benzoilo (1,0 ml; 9,0 mmol) en acetona (5 ml) a una mezcla a 0 °C de compuesto de Parte A (1,0 g; 9,0 mmol) y K₂CO₃ (870 mg; 6,3 mmol) en acetona (45 ml). La reacción se dejó calentar a TA y se agitó a TA durante 30 min. Los volátiles se retiraron a vacío y el residuo se separó entre H₂O y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para dar el compuesto de Parte B bruto (1,50 g; 76%) en forma de un sólido de color blanco.

C.



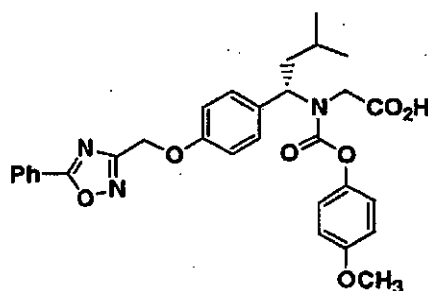
- 10 Una solución del compuesto de Parte B bruto (1,50 g) en HOAc (25 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 h, después de lo cual los volátiles se retiraron a vacío. El residuo se separó entre H₂O (40 ml) y EtOAc (50 ml); la fase orgánica se lavó con H₂O (2 x 40 ml), NaHCO₃ (2 x 40 ml) acuoso saturado y salmuera (40 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se cromatógrafió (SiO₂; gradiente continuo de 4:1 a 7:3 hexano: EtOAc) para dar el compuesto de Parte C (840 mg; 61%) en forma de un sólido de color blanco.

D.



- 15 Una mezcla de compuesto de Parte C bruto (20 mg; 0,10 mmol), compuesto de Parte H del Ejemplo 9 (8 mg; 0,02 mmol) y K₂CO₃ (5 mg; 0,03 mmol) en MeCN (5 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 h. Los volátiles se retiraron a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente continuo de 60:40 A:B a 100 % B; A = 90:10:0,1 de H₂O:MeOH: TFA; B = 90:10:0,1 de MeOH:H₂O:TFA; 12 min de ensayo @ 20 ml/min; detección a 220 nm; columna YMC ODS 20 x 100 mm) para dar el compuesto de Parte D (8 mg; 72%) en forma de jarabe.

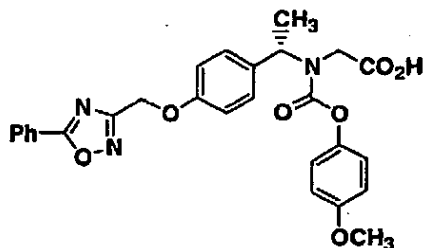
E.



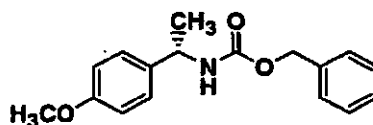
- 20 Una solución de compuesto de Parte D (8 mg; 0,014 mmol) y LiOH·H₂O (3 mg; 0,07 mmol) en THF (1 ml) y H₂O (0,5 ml) se agitó a TA durante 24 h. La solución se acidificó a pH 5 con HCl 1 N acuoso, posteriormente se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (mismas condiciones que para el compuesto de Parte D) para dar el compuesto del título (6 mg; 77%) en forma de jarabe incoloro.

- 25 [M + H⁺ = 546,2

Ejemplo 13

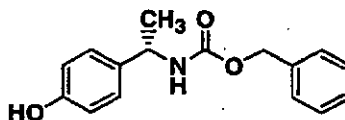


A.



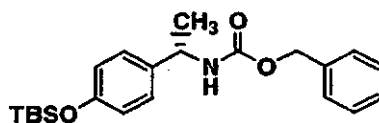
- 5 Se añadió gota a gota cloroforniato de bencilo (6,20 ml; 43 mmol) a una mezcla a RT de (S)-1-(4-metoxifenil)-etilamina (5,45 g, 36 mmol) en THF (50 ml) y NaHCO₃ acuoso (6,05 g en 25 ml H₂O). La reacción se agitó a TA durante 30 min; la fase orgánica se aisló y se concentró a vacío. El residuo se separó entre EtOAc y H₂O (100 ml cada uno); la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), y se concentró a vacío a aproximadamente 30 ml de volumen. Un volumen equivalente de hexano (30 ml) se añadió y el compuesto de Parte A (9,12 g; 89%) cristalizó en forma de agujas incoloras.

B.



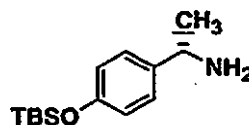
- 10 Se añadió gota a gota una solución de BBr₃ en CH₂Cl₂ (11,4 ml de una solución 1,0 M; 11,4 mmol) durante 25 min a una solución a -78 °C de compuesto de Parte A (2,50 g; 8,8 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (11 ml). La reacción se dejó calentar hasta 0 °C y se agitó a 0 °C durante 6 h, posteriormente se interrumpió cuidadosamente a -78 °C mediante la adición gota a gota de MeOH en exceso (6 ml). La solución se dejó calentar hasta 0 °C y se agitó a 0 °C durante 5 min. La solución se separó entre CH₂Cl₂ (60 ml) y H₂O (50 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con salmuera y 5% NaHCO₃ acuoso (50 ml cada uno), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se cromatógrafió (SiO₂; gradiente de paso de 4:1 a 1:1 hex:EtOAc) para formar el compuesto de Parte B (1,30 g; 63% de rendimiento basado en 650 mg (26%) de compuesto de Parte A sin reaccionar recuperado) en forma de un sólido de color blanco.

C.



- 20 Una mezcla de cloruro terc-butildimetilsililo (357 mg; 2,36 mmol), compuesto de Parte B (535 mg; 1,97 mmol) e imidazol (161 mg; 2,36 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a TA durante 2 h. La reacción se separó entre EtOAc (20 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml), se secó (Na₂SO₄), y se concentró a vacío. El residuo se cromatógrafió (SiO₂; hex:EtOAc 3:1) para dar el compuesto de Parte C (320 mg; 42%) en forma de un aceite además del fenol de partida recuperado (150 mg; 20%).

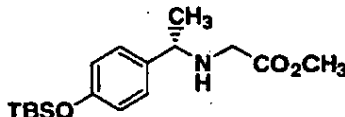
D.



Se agitó en una atmósfera de H₂ (globo) a TA durante 1 h una mezcla de compuesto de Parte C (320 mg; 0,83 mmol) y paladio sobre carbono a 10 % (30 mg) en MeOH (30 ml), momento en el que la reacción fue completa por

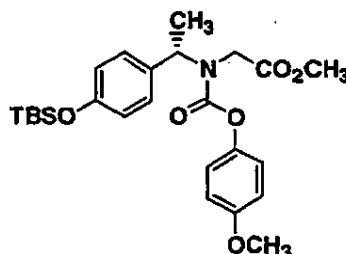
medio de HPLC. El catalizador se retiró por filtración a través de Celite® y el filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto de Parte D (230 mg) en forma de un sólido de color blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

E.



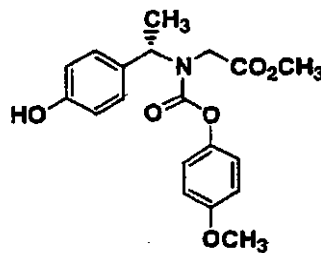
- 5 Una solución de compuesto de Parte D (230 mg), bromoacetato de metilo (86 μ l; 0,91 mmol) y Et₃N (127 ml; 0,91 mmol) en THF (10 ml) se agitó a TA durante 15h. La mezcla de reacción se separó entre H₂O y EtOAc (30 ml cada una). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂; gradiente de paso de hex:EtOAc de 9:1 a 1:1) para formar el compuesto de Parte E (177 mg; 66% en 2 etapas) en forma de un aceite.

F.



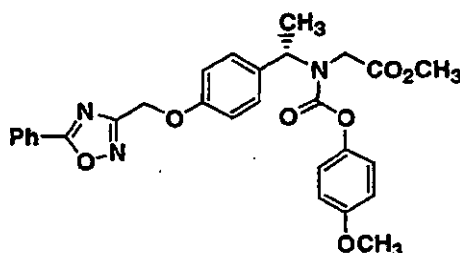
- 10 Se añadió una solución de cloro formiato de 4-metoxifenilo (5,0 ml; 33,5 mmol) gota a gota a una solución de compuesto de Parte E (9,0 g; 27,9 mmol), NaHCO₃ (4,70 g; 55,8 mmol) en THF:H₂O (240 ml de una solución 1:1). La reacción se agitó a TA durante 2 h, posteriormente se separó entre EtOAc (250 ml) y H₂O (200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (200 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂; gradiente de paso de 9:1 a 7:3 hexano:EtOAc) para proporcionar el compuesto de parte F puro (12,5 g; 95%).
- 15

G.



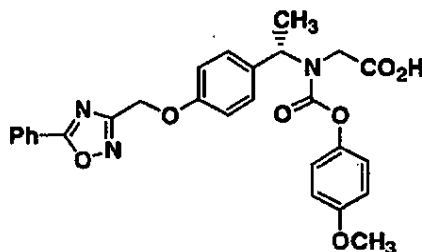
- 20 Se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (32 ml de un solución 1 M en THF; 32 mmol) a una solución de compuesto de Parte F (12,5 g; 26,4 mmol) en THF (100 ml). La reacción se agitó a TA durante 2 h, posteriormente se separó entre EtOAc (250 ml) y H₂O (200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (200 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂; gradiente de paso de 9:1 a 3:2 hex:EtOAc) para proporcionar el compuesto de Parte G (8,0 g; 84%) en forma de jarabe.

H.



Una mezcla de compuesto de Parte C bruto del Ejemplo 12 (20 mg; 0,10 mmol), compuesto de Parte G (8 mg; 0,02 mmol) y K_2CO_3 (5 mg; 0,03 mmol) en MeCN (5 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 h. Los volátiles se retiraron a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (mismas condiciones que para el compuesto de Parte D del Ejemplo 12) para dar el compuesto de Parte H (8 mg; 72%) en forma de jarabe.

I.



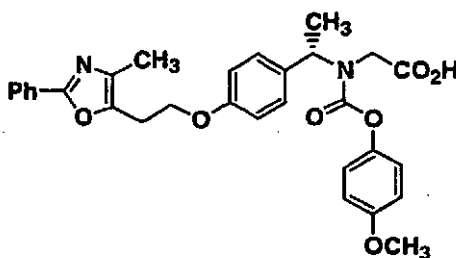
5

Una solución de compuesto de Parte H (8 mg; 0,014 mmol) y $LiOH \cdot H_2O$ (3 mg; 0,07 mmol) en THF (1 ml) y H_2O (0,5 ml) se agitó a TA durante 24 h. La solución se acidificó a pH 5 con HCl 1 N acuoso, posteriormente se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (mismas condiciones que el compuesto de Parte D del Ejemplo 12) para dar el compuesto del título (6 mg; 77%) en forma de jarabe incoloro.

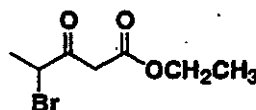
10

$[M + H]^+ = 504,2$

Ejemplo 14 (ejemplo de referencia)



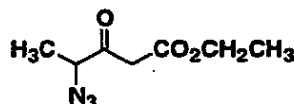
A.



15 Se añadió gota a gota una solución de Br_2 (3,6 ml; 69,4 mmol) en $CHCl_3$ (20 ml) a una solución a 0 °C de propionilacetato de etilo (10,0 g, 69,4 mmol) en $CHCl_3$ (60 ml) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C for 0,5 h. La reacción se dejó calentar a TA y se agitó a TA durante 0,5 h. Posteriormente se borboteó aire en el interior de la mezcla durante 1 h. Los volátiles posteriormente se retiraron a vacío para producir un residuo oleoso para proporcionar el compuesto de Parte A bruto (15,3 g, >95% de rendimiento) en forma de un aceite que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

20

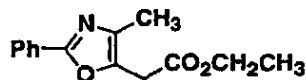
B.



Una mezcla de compuesto de Parte A (400 mg; 1,79 mmol) y azida sódica (136 mg; 2,09 mmol) en acetona (6 ml) y H_2O (1 ml) se agitó a TA durante 1 h, posteriormente a 50 °C durante 1 h. En este instante, el análisis de HPLC mostró que se había consumido el material de partida. Los volátiles se retiraron a vacío y el residuo se separó entre H_2O y CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 ; gradiente continuo de hexano a 1:1 de hexano:EtOAc) para proporcionar el compuesto de Parte B (280 mg; 85%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

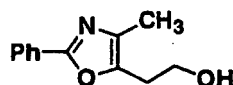
25

C.



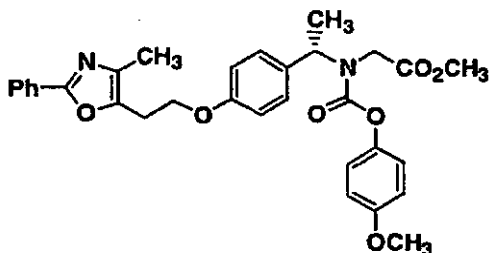
Se añadió Ph_3P unido con resina (540 mg de 3 mmol/g de resina; 3 equivalentes) a una solución de compuesto de Parte B (100 mg; 0,54 mmol) en dioxano (4 ml). La mezcla se agitó durante 10 min a TA. Se añadió cloruro de benzoilo (70 μl ; 0,60 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 2 h, momento en el que la reacción fue completa por medio de HPLC. La reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂; gradiente continuo de hexano a 1:1 de hexano:EtOAc) para proporcionar el compuesto de Parte C (62 mg; 50%) en forma de un aceite incoloro.

D.



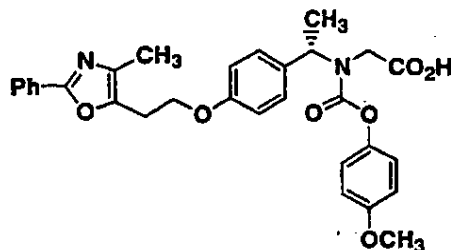
Se añadió gota a gota una solución de compuesto de Parte C (75 mg; 0,031 mmol) en THF a una solución a 0 °C de LiAlH_4 (1,0 ml de una solución 1 M; 1 mmol). Después de 30 min a 0 °C, se interrumpió la reacción con precaución con H_2O , seguido de la adición de NaOH acuoso (2 ml de una solución 3N). Los volátiles se retiraron a vacío y el residuo se separó entre H_2O y CH_2Cl_2 . La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a vacío y el residuo se cromatografió (SiO₂; gradiente continuo de 100% de hexano a 100% de EtOAc) para dar el compuesto de Parte D (55 mg; 89%) en forma de un aceite incoloro.

E.



Se añadió una solución de DEAD (31 ml; 0,20 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) gota a gota a una solución a 0 °C de compuesto de Parte D (20 mg; 0,098 mmol), compuesto de Parte G del Ejemplo 13 (33 mg; 0,092 mmol) y Ph_3P (40 mg; 0,15 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml). La reacción se dejó calentar a TA y se agitó a TA durante una noche. Los volátiles se retiraron a vacío y el residuo se cromatografió, (SiO₂; gradiente continuo de 100% de hexano a 100% de EtOAc) para dar el compuesto de Parte E (32 mg; 61%) en forma de un aceite incoloro.

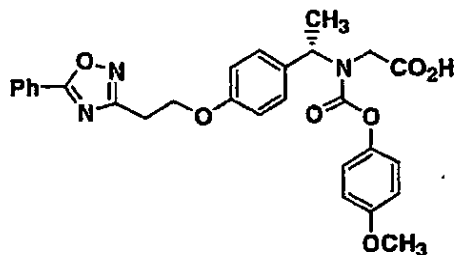
F.



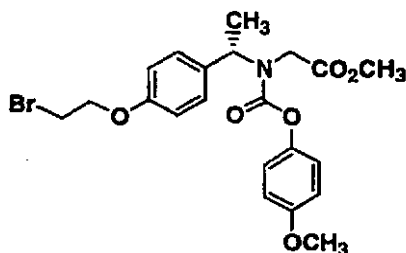
Una solución de compuesto de Parte E (16 mg; 0,029 mmol) en LiOH acuoso (0,5 ml de una solución 2N) y MeOH/THF (0,5 ml cada uno) se agitó a TA durante 4 h. Los disolventes orgánicos se retiraron a vacío y la fase acuosa se acidificó a pH 2 con HCl 1 N acuoso. El precipitado de color blanco resultante se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (9 mg; 60%) en forma de un sólido de color blanco.

$[\text{M} + \text{H}]^+ = 531,2$

Ejemplo 15



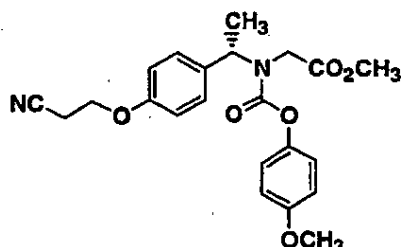
A.



5 Una mezcla de compuesto de Parte G del Ejemplo 13 (3,5 g; 9,75 mmol), 1,2-dibromoetano (4,2 ml; 49 mmol) y K_2CO_3 (2,2 g; 15,6 mmol) en MeCN (32,5 ml) se calentó a 90 °C durante 15 h. La mezcla se enfrió a RT y los volátiles se retiraron a vacío. El residuo se separó entre H_2O y EtOAc; la fase orgánica se lavó con H_2O y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 ; gradiente continuo de 100% hexano a 1:1 de hexano:EtOAc durante 45 min; posteriormente de 1:1 de hexano:EtOAc a 100% EtOAc durante 10 min) para proporcionar el compuesto de Parte A (2,0 g; 44%; 66% basado en el material de partida recuperado) en forma de un aceite.

10

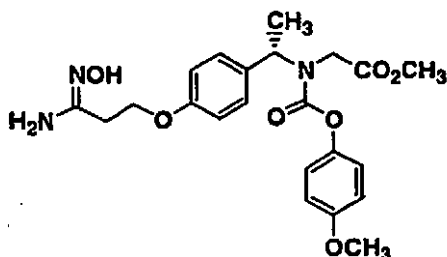
B.



15 Una mezcla de compuesto de Parte A (2,0 g; 4,3 mmol) y cianuro de tetrabutilamonio (3,5 g; 12,9 mmol) en CH_2Cl_2 (21,5 ml) se agitó a TA durante 2,5 h. Los volátiles se retiraron a vacío, y el residuo se cromatografió (SiO_2 ; 35 gradiente continuo de 100% hexano a 1:1 de hexano:EtOAc durante 45 min, posteriormente de 1:1 de hexano:EtOAc a 100% EtOAc durante 10 min) para proporcionar el compuesto de Parte B (1,49 g; 84%) en forma de un aceite.

15

C.

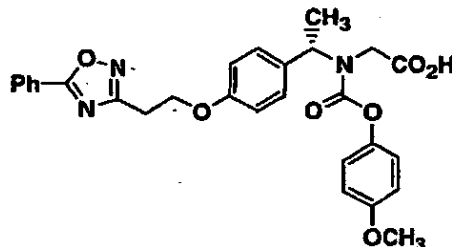


20 Una mezcla de compuesto de Parte B (450 mg; 1,14 mmol) e hidroxilamina (230 mg de una solución acuosa de 50% p/p) en MeOH: H_2O (8,4 ml de una solución 2:1) se calentó a 95 °C durante 4 h. La reacción se enfrió a RT y los volátiles se retiraron a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente continuo de 70:30 de A:B a 100

20

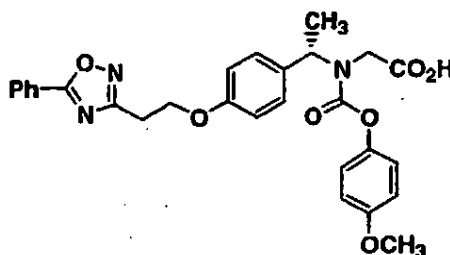
% de B durante 25 min @ 25 ml/min; A = 90:10:0,1 de H₂O:MeOH:TFA; B = 90:10:0,1 de MeOH:H₂O:TFA; detección a 220 nm; columna YMC ODS 30 x 250 mm; tiempo de retención = 17,1 min) para proporcionar el compuesto de Parte C (390 mg; 77%) en forma de un aceite.

D.



- 5 Se añadió cloruro de benzoilo (100 μ l; 0,86 mmol) a una solución de compuesto de Parte C (43 mg; 0,097 mmol) en piridina (970 μ l). La mezcla se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 115 °C durante 3 h, posteriormente se enfrió a RT y se separó entre H₂O y EtOAc. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente continuo de 60:40 de A:B a 100 % de B durante 25 min, posteriormente se mantuvo B al 100% durante 10 min a 25 ml/min; A = 90:10:0,1 de H₂O:MeOH:TFA; B = 90:10:0,1 de MeOH:H₂O:TFA; detección a 220 nm; columna YMC ODS 30 x 250 mm; tiempo de retención = 29,4 min) para proporcionar el compuesto de Parte D (12 mg; 23%) en forma de un aceite.

E.

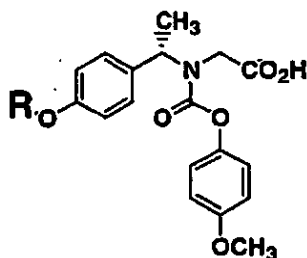


- 15 Una solución de compuesto de Parte D (6 mg; 0,011 mmol) y LiOH·H₂O (2,4 mg; 0,06 mmol) en THF (2 ml) y H₂O (1 ml) se agitó a TA durante una noche. Se añadió EtOAc y la mezcla se acidificó a pH 2 con HCl 1 N acuoso; la fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (de 70:30 de A:B a 100 de % de B durante 10 min, posteriormente se mantuvo a 100 % de B durante 5 min a 20 ml/min; A = 90:10:0,1 de H₂O:MeOH:TFA; B = 90:10:0,1 de MeOH:H₂O:TFP; detección a 220 nm; columna YMC ODS 20 x 100 mm; tiempo de retención = 11,2 min) para dar el compuesto del título (4,0 mg; 68%) en forma de un aceite.

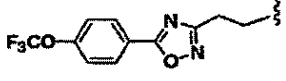
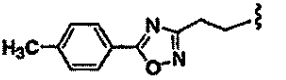
20 [M + H]⁺ = 518,2

Ejemplos 16 a 17

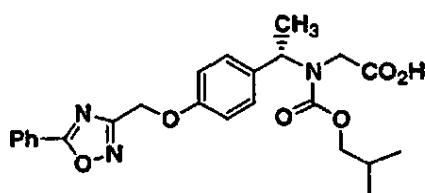
Se sintetizaron los siguientes ácidos de feniloxadiazol de acuerdo con la secuencia sintética descrita por el Ejemplo 15:



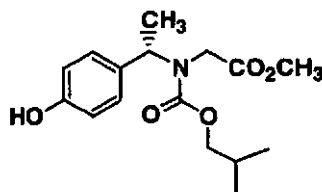
25

Ejemplo No.	R	[M+H] ⁺
16		602,2
17		532,2

Ejemplo 18

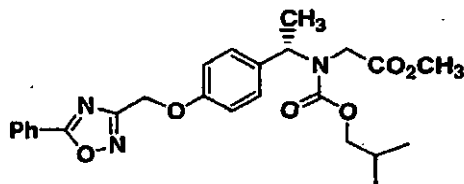


A.



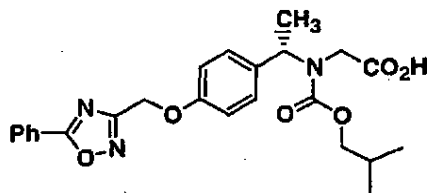
- 5 Se añadió cloroformiato de isobutilo (1,87 ml; 14,4 mmol) gota a gota a una solución de compuesto de Parte E del Ejemplo 13 (3,60 g; 11,1 mmol), NaHCO₃ (1,21 g; 14,4 mmol) en dioxano : H₂O (75 ml de una solución 2:1). La reacción se agitó a TA durante 2 h, posteriormente se separó entre EtOAc y H₂O. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío para proporcionar el carbamato de TBS-fenol bruto. Este material se disolvió en THF (50 ml) y se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (4,17 ml de un solución acuosa de 75 %). La reacción se agitó a TA durante 40 min, después de lo cual los volátiles se retiraron a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente continuo de 9:1 a 2:3 hexano:EtOAc durante 40 min; posteriormente 2:3 de hexano:EtOAc a 100% de EtOAc durante 15 min) para proporcionar un compuesto de Parte A (3,0 g; 87% durante 2 etapas) en forma de un sólido.

B.



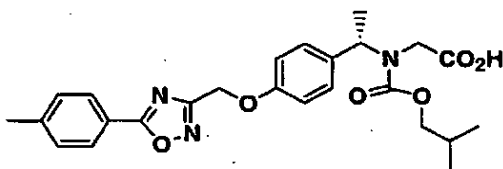
- 15 Una mezcla de compuesto de Parte A (45 mg; 0,146 mmol), compuesto de Parte C del Ejemplo 12 (XX mg; 0,292 mmol) y K₂CO₃ (40 mg; 0,292 mmol) en MeCN (1 ml) se agitó a 90 °C durante una noche. Después de enfriar a RT, la mezcla se separó entre EtOAc y H₂O. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente continuo de 50:50 de A:B a 100 % de B; A = 90:10:0,1 de H₂O:MeOH:TFA; B = 90:10:0,1 de MeOH:H₂O:TFA; 10 min de ensayo @ 20 ml/min con 5 min de tiempo mantenido; detección a 220 nm; columna YMC ODS20 x 100 mm) para proporcionar el compuesto de Parte B en forma de un aceite.

C.

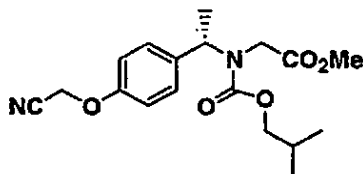


Una solución de compuesto de Parte B y LiOH.H₂O (18 mg; 0,44 mmol) en THF (0,7 ml) y H₂O (0,35 ml) se agitó a 50 °C durante 3 h. Se añadió EtOAc y la mezcla se acidificó a -pH 2 con HCl 1 N acuoso; la fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente continuo de 60:40 de A:B a 100 % de B durante 10 min, posteriormente se mantuvo a 100 % de B durante 5 min @ 20 ml/min; A = 90:10:0,1 de H₂O:MeOH:TFA; B = 90:10:0,1 de MeOH:H₂O:TFA; detección a 220 nm; columna YMC ODS 20 x 100 mm; tiempo de retención = 10,2 min) para dar el compuesto del título (48 mg; 73% en 2 etapas) en forma de un sólido.

$$[M + H]^+ = 454,2$$

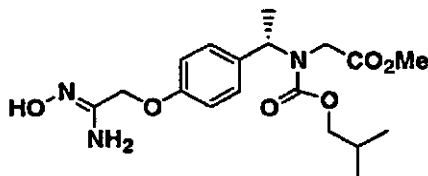
10 **Ejemplo 19**

A.



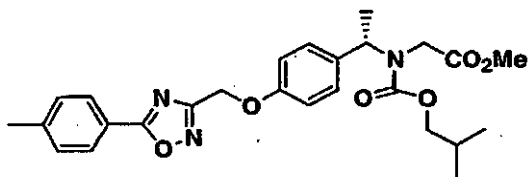
Una mezcla de compuesto de de Parte A del Ejemplo 18 (850 mg; 2,75 mmol) y cloroacetonitrilo(0,348 ml; 5,50 mmol) y K₂CO₃ (760 mg; 5,50 mmol) en CH₃CN (9,2 ml) se agitó a 90 °C durante 3 h, posteriormente se enfrió a RT y se separó entre EtOAc (95 ml) y H₂O (45 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂; gradiente continuo de 100% de hex a 100% de EtOAc) para dar el compuesto de Parte A (910 mg; 95%) en forma de un aceite incoloro.

B.



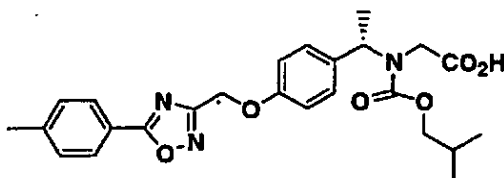
Una mezcla de compuesto de Parte A (910 mg; 2,61 mmol) e hidroxilamina (517 mg de una solución 50%) en agua; 7,83 mmol) en MeOH (11,6 ml) y H₂O (5,8 ml) se agitó a 95 °C durante 6 h, posteriormente se enfrió a RT y se agitó a TA durante otras 6 h, después de lo cual los volátiles se retiraron a vacío. El residuo se separó entre EtOAc (120 ml) y H₂O (65 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto de Parte B bruto (901 mg; 91%) en forma de un aceite, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

C.



5 Una mezcla de compuesto de Parte B (56 mg; 0,147 mmol) y cloruro de p-toluoilo (38,9 μ l; 0,294 mmol) en piridina (1,4 ml) se agitó a 110 °C durante 14 h, después de lo cual la mezcla de reacción se enfrió a RT y se separó entre EtOAc (10 ml) y H₂O (5 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), y se concentró a vacío; el residuo se purificó por HPLC preparativa (como se ha descrito para el compuesto de Parte E del Ejemplo 15 exceptuando que se usó un gradiente continuo de 50:50 de Disolvente A: Disolvente B a B al 100% durante 10 min, seguido de 4 min mantenidos a 100 % de B) para dar el compuesto de Parte C (12,6 mg; 18%) en forma de un aceite.

D.

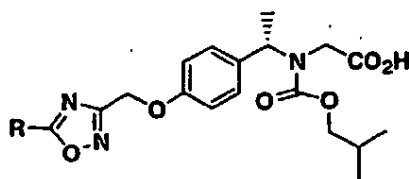


10 Una solución de compuesto de Parte C (12,6 mg; 0,0262 mmol) y LiOH·H₂O (30,8 mg; 0,735 mmol) en THF (1 ml) y H₂O (0,5 ml) se agitó a TA durante 15 h, después de lo cual la mezcla se acidificó a pH 2 con HCl 1 N acuoso. La mezcla se separó entre EtOAc (10 ml) y H₂O (5 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío; el residuo se purificó por HPLC preparativa (como se describe para el compuesto de Parte E del Ejemplo 15 exceptuando que se usó un gradiente continuo de 40 : 60 Disolvente A : Disolvente B a B al 100 % durante 10 min, seguido de 4 min mantenidos a 100 % de B) para dar el compuesto del título (8,8 mg; 72%) en forma de un aceite.

15 $[M + H]^+ = 468,0$

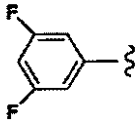
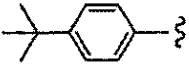

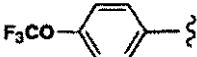
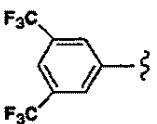
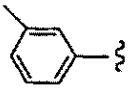
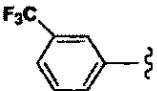
Ejemplos 20-47

Se prepararon los Ejemplos 20-47 de forma similar al Ejemplo 19 (compuesto de Parte B del Ejemplo 19) usando una variedad de cloruros de ácido apropiados.

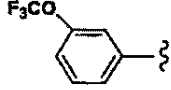
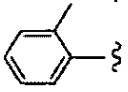

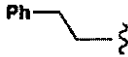
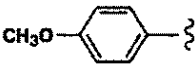
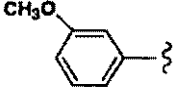
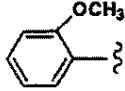
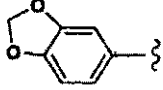


20

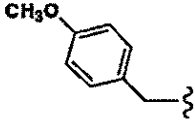
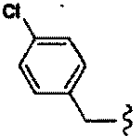
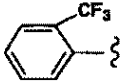

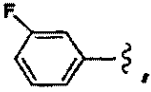
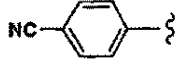
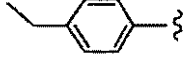
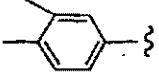
Ejemplo No	R	$[M + H]^+$
20		488,2

21		490,3
22		510,2
23		522,2
24		538,1
25	 >	590,2
26		468,2
27		522,1

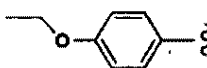
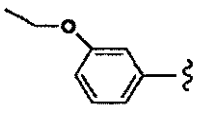
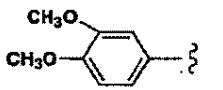
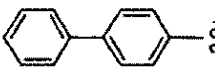
(continuación)

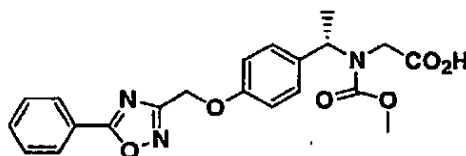
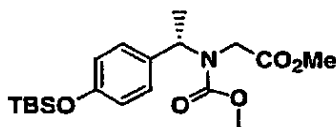
Ejemplo No	R	[M + H] ⁺
28		538,3
29		468,1
30		468,1
31		482,1
32		484,1
33		484,1
34		484,0
35		498,1

(continuación)

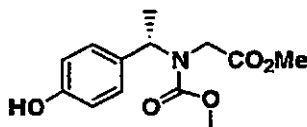
Ejemplo No	R	[M + H] +
36		498,1
37		502,1
38		522,0
39		471,8
40		472,0
41		479,2
42		482,2
43		482,1

(continuación)

Ejemplo #	R	[M + H] +
44		498,1
45		498,1
46		514,1
47		530,0

Ejemplo 48**A.**

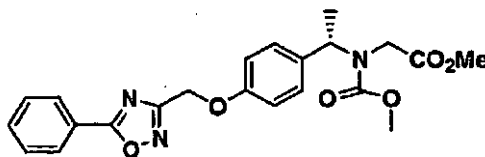
- 5 Una mezcla de compuesto de Parte E del Ejemplo 13 (203 mg; 0,628 mmol), clorofornato de metilo (0,063 ml; 0,817 mmol) y NaHCO₃ (69 mg; 0,817 mmol) en dioxano:H₂O (3,14 ml de una solución 2:1) se agitó a TA durante 14 h, después de lo cual la reacción se separó entre EtOAc (10 ml) y H₂O (5 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío para dar el compuesto de Parte A bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

B.

10

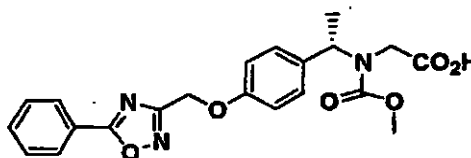
Una solución de compuesto de Parte A bruto y (n-Bu)₄NF (237 μl; 0,817 mmol) en THF (2 ml) se agitó a TA durante 30 min, después de lo cual los volátiles se retiraron a vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂; gradiente continuo de 9:1 hex:EtOAc a 100% EtOAc) para dar el compuesto de Parte B (124 mg; 74% en dos etapas) en forma de un aceite incoloro.

C.



5 Una mezcla de compuesto de Parte B (14,5 mg; 0,0543 mmol), compuesto de Parte C del Ejemplo 12 (13,7 mg; 0,0706 mmol) y K_2CO_3 (9,8 mg; 0,0706 mmol) en CH_3CN (1 ml) se agitó a 88 °C durante 14 h, posteriormente se enfrió a RT y se separó entre EtOAc (10 ml) y H_2O (5 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se concentró a vacío para dar el compuesto de Parte C bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

D.

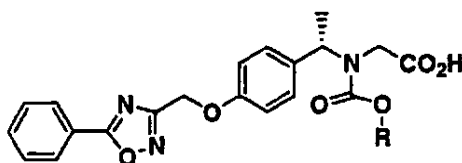


10 Una solución de compuesto de parte C bruto y $LiOH \cdot H_2O$ (6,8 mg; 0,163 mmol) en THF (1 ml) y H_2O (0,5 ml) se agitó a TA durante 16 h, después de lo cual la mezcla se acidificó a pH 2 con HCl 1 N acuoso. La mezcla se separó entre EtOAc (10 ml) y H_2O (5 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío; el residuo se purificó por HPLC preparativa (como se ha descrito para el compuesto de Parte E del Ejemplo 15 exceptuando que se usó un gradiente continuo de 40 : 60 Disolvente A: Disolvente B a B al 100% durante 10 min, seguido de 4 min mantenidos a 100 % de B) para dar el compuesto del título (15,5 mg; 69 % durante dos etapas) en forma de un aceite.

$[M + H]^+ = 412,2$

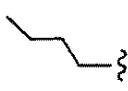
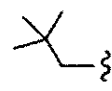
15 Ejemplos 49-53

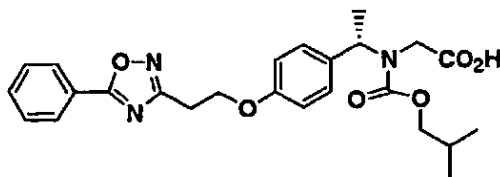
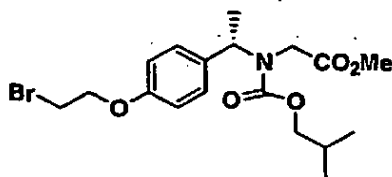
Se prepararon los Ejemplos 49-53 con la misma secuencia que para la síntesis del Ejemplo 48 (compuesto de Parte E del Ejemplo 13) usando cloroformatos apropiados (en lugar de cloroformiato de metilo como para el Ejemplo 48).



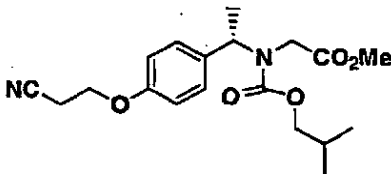
Ejemplo No.	R	$[M + H]^+$
49		426,2
50		440,3
51		440,4

(continuación)

Ejemplo No.	R	[M + H] ⁺
52		454,2
53		481,2

Ejemplo 54**A.**

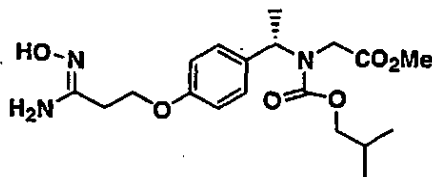
- 5 Una mezcla del compuesto de Parte A del Ejemplo 18 (1000 mg; 3,24 mmol) y 1,2-dibromoetano (1,7 ml; 19,4 mmol) y K₂CO₃ (896 mg; 6,48 mmol) en CH₃CN (9,2 ml) se agitó a 90 °C durante 41 h, posteriormente se enfrió a RT y se separó entre EtOAc (100 ml) y H₂O (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó (MgSO₃) y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂; gradiente continuo de 100% de hex a 100% EtOAc) para dar el compuesto de Parte A (868 mg; 65%) en forma de un aceite incoloro.

B.

10

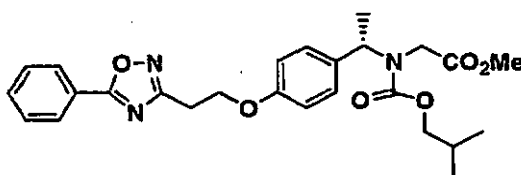
Una mezcla de compuesto de Parte A (868 mg; 2,09 mmol) y cianuro de tetrabutilamonio (1,68 g; 6,27 mmol) en CH₂Cl₂ (10,5 ml) se agitó a TA durante 15 h, después de lo cual los volátiles se retiraron a vacío; el residuo se cromatografió (SiO₂; gradiente continuo de 100 % de hex a 100% EtOAc) para dar el compuesto de Parte B (730 mg; 96%) en forma de un aceite incoloro.

C.



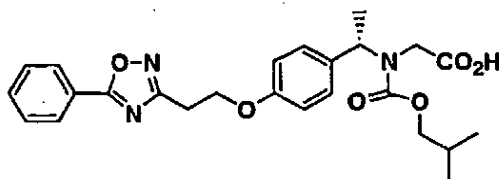
5 Una mezcla de compuesto de Parte B (730 mg; 2,02 mmol) y hidroxilamina (400 mg de solución a 50% en agua; 6,06 mmol) en MeOH (9,0 ml) y H₂O (4,5 ml) se agitó a 95 °C durante 4 h, después de lo cual volátiles se retiraron a vacío. El residuo se separó entre EtOAc (120 ml) y H₂O (65 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (70 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto de Parte C bruto (750 mg; 94%) en forma de un aceite.

D.



10 Se añadió cloruro de benzoílo (29,5 μl; 0,254 mmol) a una solución de compuesto de Parte C (50 mg; 0,127 mmol) en piridina (1,3 ml). La mezcla se agitó a 110 °C durante 15 h, posteriormente se enfrió a RT y se separó entre EtOAc (10 ml) y H₂O (5 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), y se concentró a vacío para dar el compuesto de Parte D bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

E.



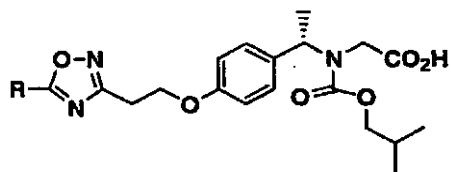
15 Una solución de compuesto de Parte D bruto y LiOH·H₂O (26,6 mg; 0,635 mmol) en THF (0,8 ml) y H₂O (0,4 ml) se agitó a TA durante 25 h, después de lo cual la mezcla se acidificó a pH 2 con HCl 1 N acuoso. La mezcla se separó entre EtOAc (10 ml) y H₂O (5 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío; el residuo se purificó por HPLC preparativa (como se describe para el compuesto de Parte E del Ejemplo 15 exceptuando que se usó un gradiente continuo de 40:60 Disolvente A: Disolvente B a B al 100 % durante 10 min, seguido de 4 min mantenidos a 100 % de B) para dar el compuesto del título (6,5 mg; 11% para las dos etapas) en forma de un aceite.

20 $[M + H]^+ = 468,1$

Ejemplos 55-65


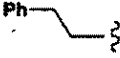
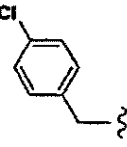
Se prepararon los Ejemplos 55-65 usando la secuencia análoga a la de la síntesis del Ejemplo 54 (partiendo del compuesto de Parte C del Ejemplo 54), pero usando una variedad de cloruros de ácido apropiados en lugar de cloruro de benzoílo.

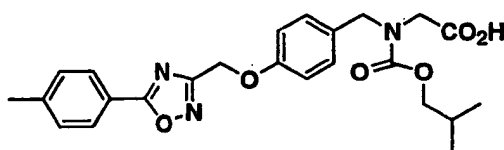
25



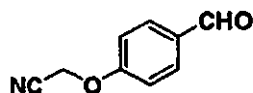
Ejemplo No.	R	[M + H] ⁺
55		482,1
56		482,2
57		502,1
58		524,2
59		536,1
60		536,2
61		552,0
62		552,1

(continuación)

Ejemplo N°	R	[M+H] ⁺
63		482,1
64		496,2
65		516,2

Ejemplo 66

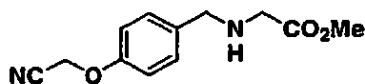
A.



5

Una mezcla de 4-hidroxibenzaldehído (5,2 g; 42,6 mmol), a-cloroacetronitrilo (4,0 ml; 63,2 mmol) y K₂CO₃ (6,7 g; 48,5 mmol) en CH₃CN (106,5 ml) se agitó a 90 °C durante 5 h, posteriormente se enfrió a RT y se separó entre EtOAc (200 ml) y H₂O (110 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (200 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto de Parte A bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

B.

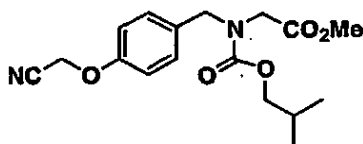


10

Una mezcla de compuesto de Parte A bruto e hidrocloreto de éster metílico y glicina (5,9 g; 46,9 mmol) y Et₃N (6,5 ml; 46,9 mmol) y tamices moleculares 4A (2 g) en MeOH (142 ml) se agitó a TA durante 13 h, después de lo cual se añadió lentamente NaBH₄ (1,8 g; 46,9 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 h, después de lo cual los volátiles se retiraron a vacío. El residuo se separó entre EtOAc (150 ml) y H₂O (80 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (150 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío para dar el compuesto de Parte B (6,0 g; 60% para los dos etapas) en forma de un aceite incoloro.

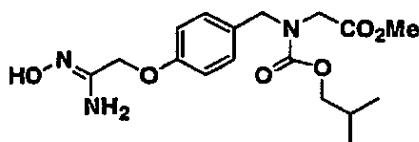
15

C.



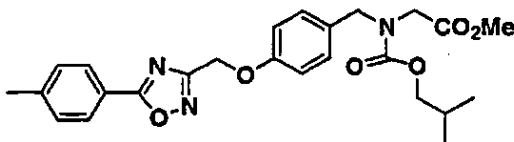
Una mezcla de compuesto de Parte B (2,1 g; 8,97 mmol), cloroformiato de isobutilo (1,52 ml; 11,7 mmol) y NaHCO₃ (983 mg; 11,7 mmol) en dioxano:H₂O (60 ml de una solución 2:1) se agitó a TA durante 2 h, posteriormente se separó entre EtOAc (120 ml) y H₂O (70 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (140 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂; gradiente continuo de 100 % de hex a 100 % de EtOAc) para dar el compuesto de Parte C (2,84 g; 95%) en forma de un aceite incoloro.

D.



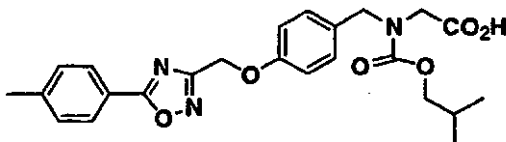
Una mezcla del compuesto de Parte C (1,7 g; 5,09 mmol) e hidroxilamina (1,0 g de una solución 50% en agua; 15,27 mmol) en MeOH (22,6 ml) y H₂O (11,3 ml) se agitó a 95 °C durante 5 h, después de lo cual los volátiles se retiraron a vacío. El residuo se separó entre EtOAc (140 ml) y H₂O (80 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto de Parte D bruto (1,77 g; 95%) en forma de un aceite, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

E.



Se añadió cloruro de p-toluilo cloruro (42,1 µl; 0,272 mmol) a una solución de compuesto de Parte D (50 mg; 0,136 mmol) en una solución de piridina (1,1 ml). La mezcla se agitó a 115 °C durante 6 h, posteriormente se concentró a vacío; el residuo se purificó por HPLC preparativa (como se describe para el compuesto de Parte E del Ejemplo 15 exceptuando que se usó un gradiente continuo de 40 : 60 de Disolvente A: Disolvente B a B al 100 % durante 10 min, seguido de 4 min mantenidos a 100 % de B) para dar el compuesto de Parte E (7,6 mg; 12%) en forma de un aceite.

F.

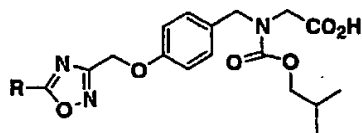


Una solución de compuesto de Parte E (7,6 mg; 0,0163 mmol) y LiOH·H₂O (28,5 mg ; 0,68 mmol) en THF (0,86 ml) y H₂O (0,43 ml) se agitó a TA durante 25 h, después de lo cual la mezcla de reacción se acidificó a pH 2 con HCl 1 N acuoso. La mezcla se separó entre EtOAc (10 ml) y H₂O (5 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío; el residuo se purificó por HPLC preparativa (como se describe en el compuesto E del Ejemplo 15 exceptuando que se usó un gradiente continuo de 40 : 60 de Disolvente A: Disolvente B a B al 100 % durante 10 min se usó, seguido de 4 min mantenidos a 100 % de B) para dar el compuesto del título (4,5 mg; 61%) en forma de un aceite.

[M + H]⁺ = 454,4

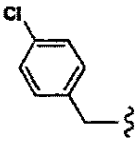
Ejemplos 67-75

Se prepararon los Ejemplos 67-75 usando la misma secuencia que en la síntesis del Ejemplo 66 (partiendo del compuesto de Parte del Ejemplo 66) usando una variedad de cloruros de ácidos apropiados (en lugar de cloruro de p-toluoilo).

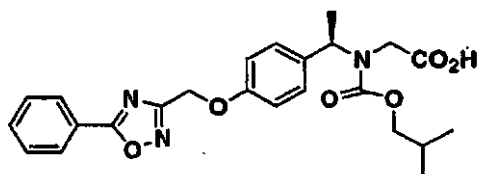


5

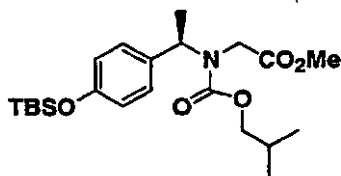
Ejemplo No.	R	[M + H] ⁺
67		470,0
68		470,0
69		484,4
70		496,1
71		524,1
72		524,1
73		440,0
74		468,1

(75)		487,9
------	---	-------

Ejemplo 76

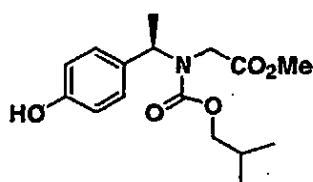


A.



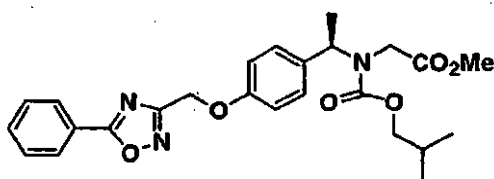
Una mezcla de éster metílico de ácido (R)-(+)-{1-[4-(terc-butil-dimetil-sililoxi)-fenil]-etilamino}-acético [2,8 g; 8,67 mmol; obtenido a partir de (R)-(+)-1-(4-metoxifenil)-etilamina de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto de Parte E del Ejemplo 13 y cloroformiato de isobutilo (1,5 ml; 11,3 mmol) y NaHCO₃ (0,95 g; 11,3 mmol) en dioxano:H₂O (58 ml de una solución 2:1) se agitó a TA durante 1 h, después de lo cual la reacción se separó entre EtOAc (170 ml) y H₂O (90 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (140 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío para dar el compuesto de Parte A bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

B.



Se añadió (n-Bu)₄NF (9,54 ml de una solución 1 M en THF; 9,54 mmol) a una solución de compuesto de Parte A bruto en THF (28,9 ml). La mezcla se agitó a TA durante 45 min, posteriormente se separó entre EtOAc (150 ml) y H₂O (70 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (140 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío para dar el compuesto de Parte B (2,4 g; 90% durante 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.

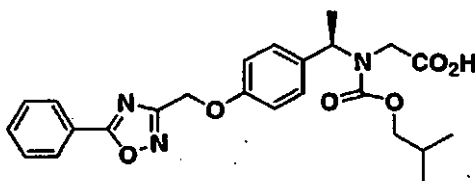
C.



Una mezcla de compuesto de Parte B (46 mg; 0,149 mmol), compuesto de Parte C del Ejemplo 12 Parte C (37,8 mg; 0,194 mmol) y K₂CO₃ (26,8 mg; 0,194 mmol) en CH₃CN (2 ml) se agitó a 90 °C durante 16 h, después de lo cual la mezcla de reacción se enfrió a TA y se separó entre EtOAc (18 ml) y H₂O (8 ml). La fase orgánica se lavó con

salmuera (20 ml), y se concentró a vacío; el residuo se purificó por HPLC preparativa (como se describe para el compuesto de Parte E del Ejemplo 15 exceptuando que se usó una mezcla de 50 : 50 Disolvente A: Disolvente B a B al 100 % durante 10 min, mantenida durante 4 min a 100 % de B) para dar el compuesto de Parte C (48,3 mg; 69%) en forma de un aceite.

D.

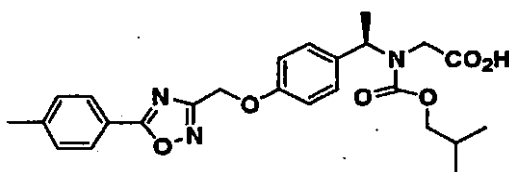


5 Una solución de compuesto de Parte C (48,3 mg, 0,103 mmol) y LiOH.H₂O (18,8 mg; 0,447 mmol) en THF (1,2 ml) y H₂O (0,6 ml) se agitó a TA durante 15 h, posteriormente se acidificó a pH 2 con HCl 1 N acuoso. La mezcla se separó entre EtOAc (14 ml) y H₂O (8 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (15 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío; el residuo se purificó por HPLC preparativa (como se describe para el compuesto de Parte E del

10 Ejemplo 15 exceptuando que se usó un gradiente continuo de 40 : 60 Disolvente A: Disolvente B a B al 100 % durante 10 min se usó, seguido de 4 min mantenidos a 100 % de B) para dar el compuesto del título (40,3 mg; 86%) en forma de un aceite.

[M + H]⁺ = 454,0

Ejemplo 77

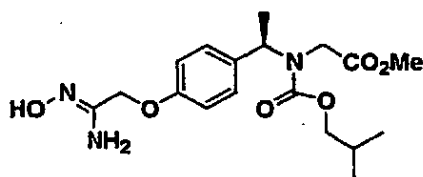


15

A.

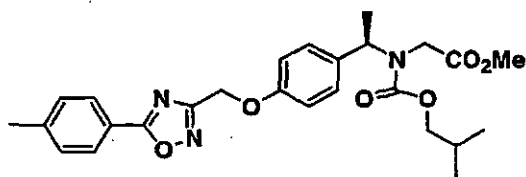
20 Una mezcla de compuesto de Parte B del Ejemplo 76 (1,2 g; 3,88 mmol), a-cloroacetonitrilo(0,49 ml; 7,76 mmol) y K₂CO₃ (1,07 g; 7,76 mmol) en CH₃CN (12,9 ml) se agitó a 90 °C durante 10 h, posteriormente se enfrió a RT y se separó entre EtOAc (95 ml) y H₂O (45 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂; gradiente continuo de 100 % de hex a 3:2 de hex:EtOAc) para dar el compuesto de Parte A (1,17 g; 87%) en forma de un aceite incoloro

B.



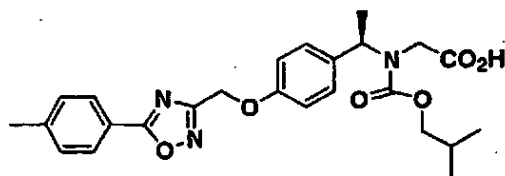
25 Una solución de compuesto de Parte A (1,17 g; 3,36 mmol) e hidroxilamina (0,65 g de una solución de 50% en agua; 9,7 mmol) en MeOH (17,2 ml) y H₂O (8,6 ml) se agitó a 95 °C durante 6 h, posteriormente se enfrió a RT y se concentró a vacío. El residuo se separó entre EtOAc (140 ml) y H₂O (80 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (80 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto de Parte B (1,19 g; 93%) en forma de un aceite, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

C.



5 Se añadió cloruro de p-toluoilo cloruro (32,5 mg; 0,21 mmol) a una solución de compuesto de Parte B (40 mg; 0,105 mmol) en piridina (1,0 ml). La mezcla se agitó a 115 °C durante 6 h, posteriormente se enfrió a RT y se concentró a vacío; el residuo se purificó por HPLC preparativa (como se describe para el compuesto de Parte E del Ejemplo 15 exceptuando que se usó un gradiente continuo de 40 : 60 Disolvente A: Disolvente B a B al 100 % durante 10 min, seguido de 4 min mantenidos a 100 % de B) para dar el compuesto de Parte E (5,3 mg; 10%) en forma de un aceite.

D.

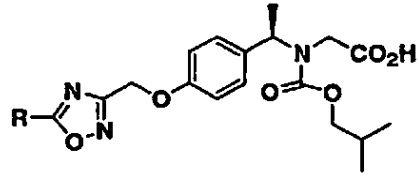


10 Una solución de compuesto de Parte C (5,3 mg; 0,011 mmol) y LiOH·H₂O (17,6 mg; 0,42 mmol) en THF (0,80 ml) y H₂O (0,40 ml) se agitó a 50 °C durante 6 h, posteriormente se enfrió a RT y se acidificó a pH 2 con HCl 1 N acuoso. La mezcla se separó entre EtOAc (10 ml) y H₂O (5 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío; el residuo se purificó por HPLC preparativa (como se describe para el compuesto de Parte E del Ejemplo 15 exceptuando que se usó un gradiente continuo de 40:60 de Disolvente A: Disolvente B a B al 100 % durante 10 min, seguido de 4 min mantenidos a 100 % de B) para dar el compuesto del título (2,9 mg; 56%) en forma de un aceite.

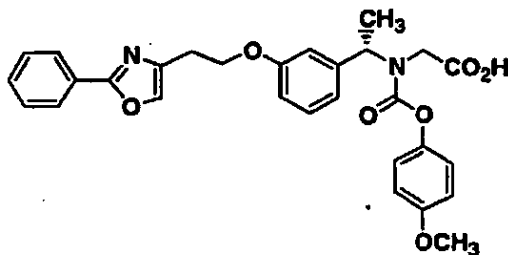
15 $[M + H]^+ = 468,0$

Ejemplos 78-83

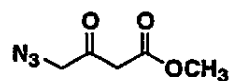
Se prepararon los Ejemplos 78-83 usando la misma secuencia que para la síntesis del Ejemplo 77 (compuesto de Parte B del Ejemplo 77) usando una variedad de cloruros de ácido apropiados (en lugar de cloruro de p-toluoilo).



Ejemplo No.	R	[M + H] ⁺
78		537,9
79		482,0
80		484,0
81		498,0
82		510,0
83		502,2

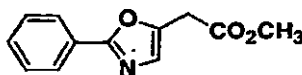
Ejemplo 84 (ejemplo de referencia)

A.



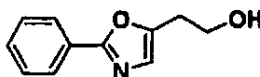
5 Una mezcla de 4-cloroacetoacetato de metilo (400 mg; 2,6 mmol) y azida sódica (136 mg; 2,1 mmol) en acetona (6 ml) se diluyó con H₂O (~1 ml) hasta que se había disuelto la azida. La mezcla se calentó a 50 °C durante 1 h, se agitó durante una noche a TA, posteriormente se calentó a 50 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a RT y la acetona se retiró a vacío. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂; los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se cromatógrafió (SiO₂; gradiente continuo de 100 % de hex a 3:2 de hex:EtOAc) para dar el compuesto de Parte A (237 mgs; 72%).

B.



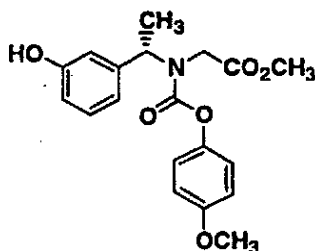
10 Una mezcla de compuesto de Parte A (237 mg; 1,51 mmol) y Ph₃P unido a resina (1,56 g de 3 mmol/g de resina; 4,68 mmol) en dioxano (5 ml) se agitó durante 10 min a TA. Posteriormente, se añadió cloruro de benzoilo (263 mg; 1,87 mmol) y la reacción se calentó a 75 °C durante 2 h, posteriormente se enfrió a TA y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatógrafió (SiO₂; gradiente continuo de 100 % de hex a 1:1 de hex:EtOAc; el compuesto se pre-introdujo en la columna con Celite®) para dar el compuesto de Parte B (95 mg; 28%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

C.



20 Una solución de LiAlH₄ en THF (2,0 ml de una solución 1 M; 2,0 mmol) se añadió gota a gota al compuesto de Parte B (95 mg; 0,44 mol) a TA. La reacción se agitó durante una noche a TA, posteriormente se enfrió a 0 °C y se interrumpió con precaución y con H₂O. Se añadió NaOH 3 N acuoso se añadió y la mezcla se concentró a vacío. El residuo se separó entre CH₂Cl₂ y H₂O. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂; los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El residuo se cromatógrafió (SiO₂; gradiente continuo de 100 % de hex a 100 % de EtOAc; se pre-introdujo el compuesto en la columna con CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto de Parte C (100 mg; 100%) en forma de un aceite incoloro.

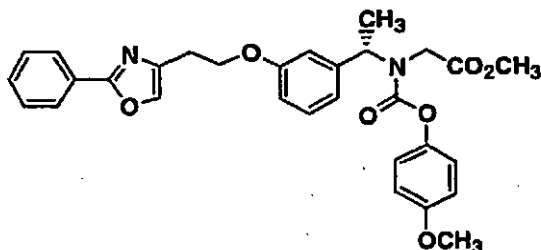
D.



25

Se sintetizó el compuesto de Parte D de (S)-1-(3-metoxifenil)-etilamina usando la misma secuencia que para la síntesis del compuesto de Parte G del Ejemplo 13 de (S)-1-(4-metoxifenil)-etilamina.

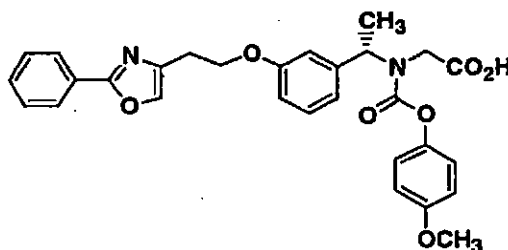
E.



- 5 Una mezcla de compuesto de Parte C (20 mg; 0,106 mmol), compuesto de Parte D (35 mg; 0,098 mmol) y cianometileno tributilfosforano (70 μ l; 0,29 mmol) en tolueno (1,5 ml) a 70 °C se agitó durante una noche, posteriormente se concentró a vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 ; gradiente continuo de 100 % de hex a 2:3 de hex:EtOAc) para dar una mezcla 2:1 de compuesto de Parte E compuesto de Parte D sin reaccionar (37 mg; 55%) en forma de un aceite de color amarillo.

[M + H]⁺ = 531,3

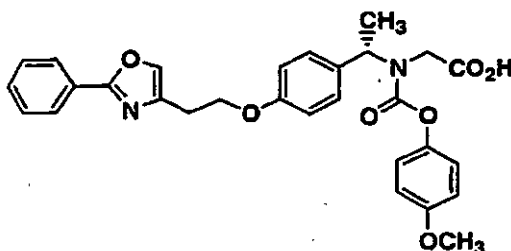
F.



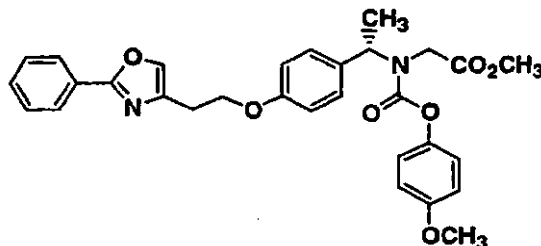
- 10 La mezcla obtenida de compuesto de Parte E (37 mg; 0,052 mmol) en una mezcla 1:1:1 de solución 2N de LiOH.H₂O, MeOH y THF(1,5 ml) se agitó a TA durante 2 h, posteriormente se concentró a vacío. La solución acuosa resultante se acidificó a pH -3 con HCl 1 N acuoso y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 1 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (como para la purificación del Ejemplo 26) para dar el compuesto del título (10 mg; 26%) en forma de un sólido.

[M + H]⁺ = 517,20

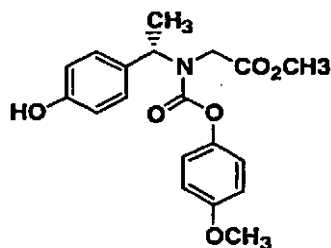
Ejemplo 85 (ejemplo de referencia)



A.



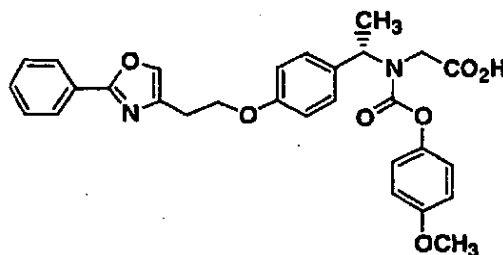
Se hizo reaccionar el compuesto de Parte C del Ejemplo 84 (20 mg; 0,106 mmol) con el compuesto de Parte G del Ejemplo 13 (35 mg; 0,098 mmol)



5 de la misma forma que se describe en la Parte E del Ejemplo 84 para dar una mezcla 2:1 de compuesto de Parte A y compuesto de Parte G del Ejemplo 13 (30 mg, 57%).

[M + H]⁺ = 531,26

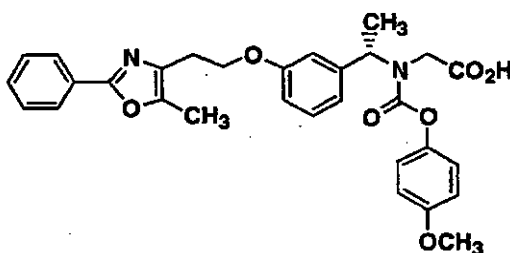
B.



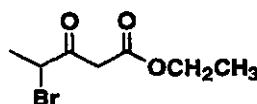
El compuesto del título se obtuvo por medio de hidrólisis de la mezcla obtenida en la parte A (30 mg) (como se describe en la parte F del Ejemplo 84) para proporcionar el compuesto de Parte B (13 mg, 43%).

10 [M + H]⁺ = 517,20

Ejemplo 86 (ejemplo de referencia)



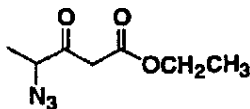
A.



15 Se añadió gota a gota una solución de Br₂ (3,6 ml; 69,4 mmol) en CHCl₃ (20 ml) a una solución a 0 °C de popionilacetato de etilo (10,0 g, 69,4 mmol) en CHCl₃ (60 ml) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 0,5 h. La reacción se dejó calentar a TA y se agitó a TA durante 0,5 h. Posteriormente se borboteó aire en el interior de la mezcla durante 1 h. A continuación los volátiles retiraron a vacío para producir un residuo oleoso para proporcionar el compuesto de Parte A bruto (15,3 g, >95% de rendimiento) en forma de un aceite que se usó en la siguiente

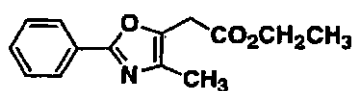
20 reacción sin purificación adicional.

B.



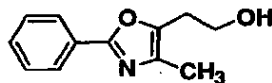
5 Una mezcla de compuesto de Parte A (400 mg; 1,79 mmol) y azida sódica (136 mg; 2,09 mmol) en acetona (6 ml) y H₂O (1 ml) se agitó a TA durante 1 h, posteriormente a 50 °C durante 1 h. El análisis de HPLC indicó que el material de partida se había consumido en ese instante. Se retiró la acetona a vacío y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío; el residuo se cromatografió (SiO₂; gradiente continuo de 100 % de hex a 1:1 de hex:EtOAc) para dar el compuesto de Parte B (280 mg; 85%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

C.



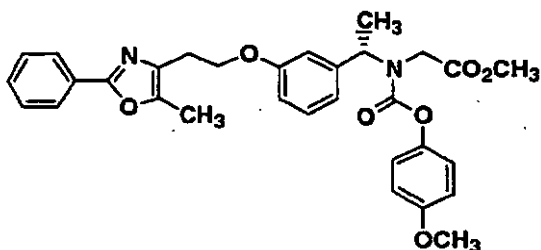
10 Una mezcla de compuesto de Parte B (100 mg; 0,54 mmol) y Ph₃P unido a resina (540 mg de 3 mmol/g de resina; 1,62 mmol) en dioxano (4 ml) se agitó durante 10 min a TA. Posteriormente, se añadió cloruro de benzoilo (84 mg; 0,60 mmol) y la reacción se calentó a 75 °C durante 2 h, posteriormente se enfrió a TA y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se cromatografió (SiO₂; gradiente continuo de 100 % de hex a 1:1 de hex:EtOAc; se pre-introdujo el compuesto en la columna con Celite®) para dar el compuesto de Parte C (280 mg; 85%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

D.

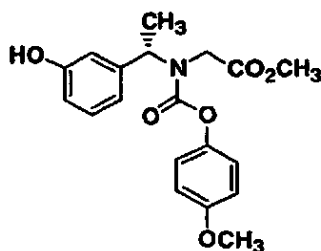


15 Una solución de LiAlH₄ en THF (1 ml de una solución 1 M; 1 mmol) se añadió gota a gota al compuesto de Parte C (75 mg; 0,30 mol) a 0 °C. La reacción se calentó a TA y se agitó durante una noche a TA, posteriormente se enfrió a 0 °C y se interrumpió con precaución con H₂O. Se añadió 3 N NaOH acuoso y la mezcla se concentró a vacío. El residuo se separó entre CH₂Cl₂ y H₂O. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂; los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió (SiO₂; gradiente continuo de 100 % de hex a 100 % de EtOAc; se pre-introdujo el compuesto en la columna con CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto de Parte D (55 mg; 89%) en forma de un aceite incoloro.

E.



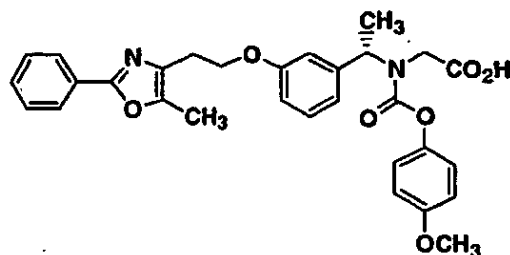
25 Una mezcla de compuesto de Parte D (20 mg; 0,100 mmol), compuesto de Parte D del Ejemplo 84 (35 mg, 0,098 mmol)



y cianometileno tributilfosforano (70 μ l; 0,29 mmol) en tolueno (500 μ l) a 70 °C se agitó durante una noche, posteriormente se concentró a vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 ; gradiente continuo de 100 % de hex a 2:3 de hex: EtOAc) para dar una mezcla 4:1 de Compuesto de Parte E y compuesto de Parte D del Ejemplo 84 (32 mg; 55%) en forma de un aceite de color amarillo.

5 [M + H]⁺ = 545,26

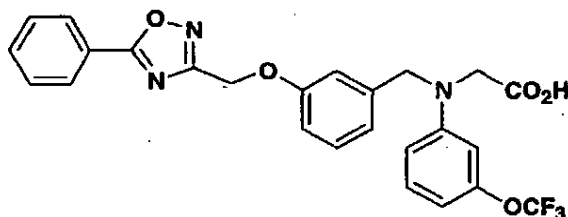
F.



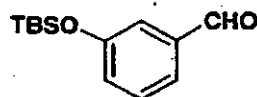
10 La mezcla obtenida en la parte E (32 mg; 0,053 mmol) en una mezcla 1:1:1 de solución 2 N de LiOH-H₂O, MeOH y THF(1,5 ml) se agitó a TA durante 2 h, posteriormente se concentró a vacío. La solución acuosa resultante se acidificó a pH -3 con HCl 1N acuoso y se extrajo con DCM (3 x 1 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a vacío y se purificó por HPLC preparativa (como para la purificación del Ejemplo 26) para dar el compuesto del título (22 mg; 68%) en forma de un sólido.

[M + H]⁺ = 531,20

Ejemplo 87



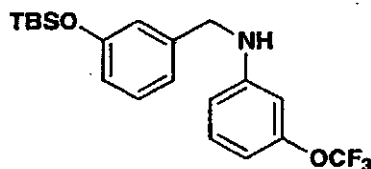
A.



15 Se añadió cloruro de t-butildimetilsililo (2,9 g; 19,6 mmol) e imidazol (1,33 g; 19,6 mmol) a una solución de 3-hidroxibenzaldehído (2 g; 16,3 mmol) en DMF (20 ml) a TA. La solución se agitó durante 2 h a TA, posteriormente se separó entre CH₂Cl₂ (40 ml) y NaOH 1N acuoso. La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 ; 9:1 de hexano:EtOAc) para dar el compuesto de Parte A (2,3 g; 59%) en forma de un aceite.

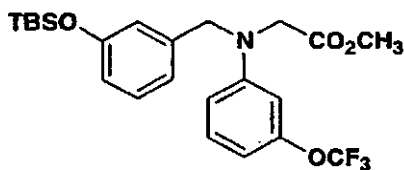
20

B.



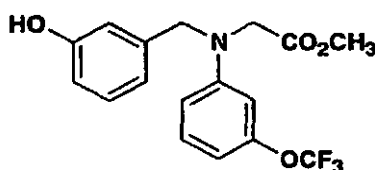
25 Se añadió 3-trifluorometoxi-anilina (1,88 g; 10,7 mmol), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2,4 g; 11,8 mmol) y HOAc glacial (2 ml) a TA a solución de compuesto de Parte A (2,3 g; 9,7 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml). La solución se agitó durante 3 h, posteriormente se separó entre CH₂Cl₂ (20 ml) y NaHCO_3 acuoso saturado. La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío para dar el compuesto de parte B bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

C.



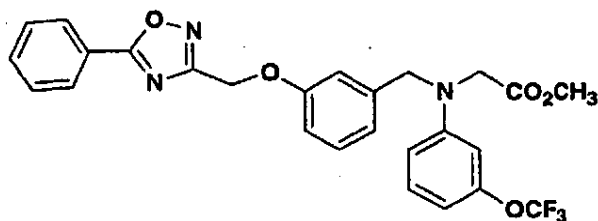
5 Una mezcla de compuesto de Parte B bruto, bromoacetato de metilo (4,0 g; 26 mmol) y K_2CO_3 (1,6 g; 11,8 mmol) en MeCN (20 ml) se agitó durante 18 h a 90 °C, posteriormente se enfrió a RT y se concentró a vacío. El residuo se separó entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío para dar el compuesto de Parte C bruto en forma de residuo amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

D.

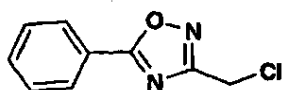


Una solución de compuesto de Parte C bruto en THF (10 ml) y fluoruro de tetrabutilamonio (15 ml de una solución 1 M en THF; 15 mmol) se agitó a TA durante 1 h y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 ; 4:1 de hexano:EtOAc) para dar el compuesto de Parte D (1,2 g; 35%) en forma de un aceite.

E.

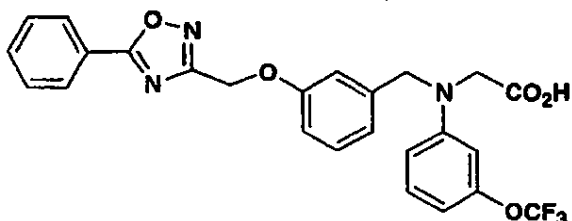


10 Una mezcla de compuesto de Parte D (20 mg; 0,05 mmol), compuesto de Parte C del Ejemplo 12 (21 mg; 0,11 mmol)



15 y K_2CO_3 (15 mg; 0,11 mmol) en MeCN (5 ml) se agitó durante 12 h a 80 °C, posteriormente se enfrió a RT y se concentró a vacío para dar el compuesto de Parte E bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

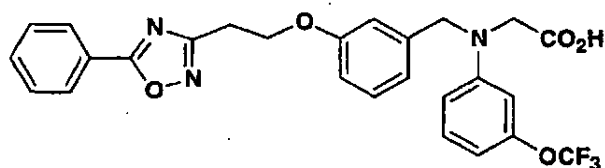
F.



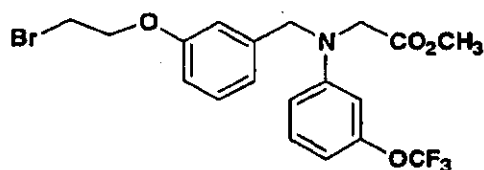
20 Una solución de compuesto de Parte E bruto en MeOH (2 ml) y 1 N KOH acuoso (1 ml); la solución se agitó durante 2 h a TA, posteriormente se neutralizó con HCl 1N acuoso y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC (YMC fase inversa con columna de ODS 20 x 100 mm; caudal = 20 ml/min; 10 min de gradiente continuo de 30:70 de B:A a B al 100 % + 5 min de tiempo de mantenimiento a 100 % de B, donde el disolvente A = 90:10:0,1 de H_2O :MeOH:TFA y el disolvente B = 90:10:0,1 de MeOH: H_2O :TFA) para dar el compuesto del título (4 mg; 14%) en forma de un sólido.

$[M + H]^+ = 500,4$

Ejemplo 88

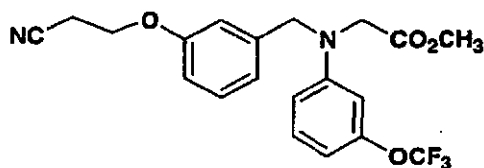


A.



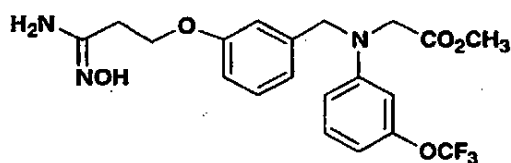
- 5 Una mezcla de compuesto de Parte D del Ejemplo 87 (0,1 g; 0,28 mmol), 1,2-dibromoetano (5 ml; 12,2 mmol) y K_2CO_3 (0,38 g; 0,28 mmol) en MeCN (20 ml) se agitó durante 20 h a 90 °C, posteriormente se enfrió a RT y se concentró a vacío. El residuo se separó entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío para dar el compuesto de Parte A bruto en forma de un aceite de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

B.



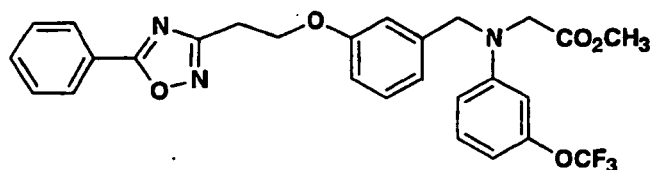
- 10 Una solución de compuesto de Parte A bruto y tetrabutilamonio nitrilo (75 mg; 0,28 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se agitó a TA durante 18 h y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió (SiO_2 ; 9:1 de hexano:EtOAc) para dar el compuesto de Parte B (70 mg; 61%) en forma de un aceite.

C.



- 15 Se añadió hidroxilamina (17 mg de una solución 50% en agua; 0,53 mmol) a TA a una solución de compuesto de Parte B (55 mg; 0,13 mmol) en MeOH (2 ml). La solución se agitó durante 18 h a TA y se concentró a vacío. El residuo se separó entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío para dar el compuesto de parte C en forma de aceite de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa si purificación adicional.

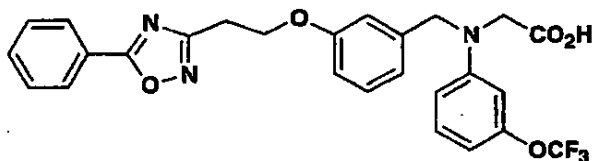
D.



- 20 Se añadió cloruro de benzoilo (18 mg; 0,13 mmol) y Et_3N (10 μ l) a una solución de compuesto de Parte C bruto en CH_2Cl_2 (2 ml). La solución se agitó durante 2 h a TA y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en

piridina (5 ml) y se agitó durante 2 h a 80 °C, posteriormente se enfrió a RT y se concentró a vacío para dar el compuesto de Parte D bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

E.



5 Una solución de compuesto de Parte D bruto en MeOH (2 ml) y KOH 1N acuoso (1 ml) se agitó durante 2 h a TA y después se neutralizó con HCl 1 N acuoso y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC (YMC de fase inversa con columna de ODS 20 x 100 mm; caudal = 20 ml/min; 10 min de gradiente continuo de 30:70 de B:A a B al 100 % + 5 min de tiempo de mantenimiento a 100 % de B, donde el disolvente A = 90:10:0,1 de H₂O:MeOH:TFA y el disolvente B = 90:10:0,1 de MeOH:H₂O: TFA) para dar el compuesto del título (5 mg; 7%)

[M + H]⁺ = 514,5

10

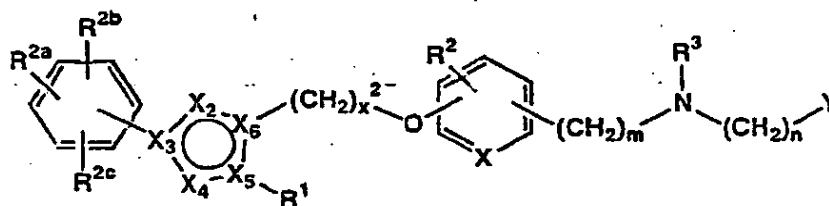
3. El compuesto definido en la reivindicación 1 en el que A es $-(CH_2)_x^2-O-$.

4. El compuesto definido en la reivindicación 1 en el que Q es C.

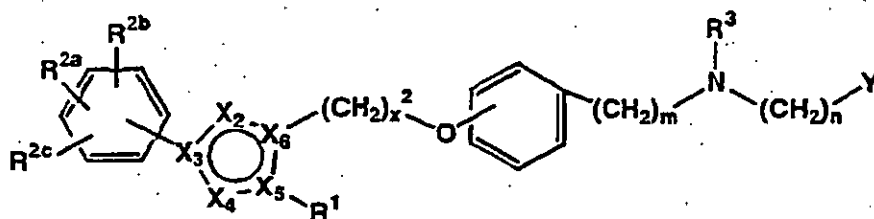
5. El compuesto definido en la reivindicación 1 en el que B es un enlace.

6. El compuesto definido en la reivindicación 1 en el que R^3 es arilalquiloxicarbonilo, arilheteroarilalquilo, ariloxiarilalquilo, arilalquilo, ariloxicarbonilo, haloariloxicarbonilo, alcoxiariloxicarbonilo, alquilariloxicarbonilo, ariloxiariloxicarbonilo, heteroariloxiarilalquilo, heteroariloxicarbonilo, ariloxiarilcarbonilo, arilalqueniloxicarbonilo, cicloalquilariloxicarbonilo, arilalquilarilcarbonilo, heteroaril-heteroarilalquilo, cicloalquiloxiariloxicarbonilo, heteroaril-heteroarilcarbonilo, arilalquilsulfonilo, arilalquensulfonilo, alcoxiarilalquilo, ariltiocarbonilo, cicloheteroalquilalquiloxicarbonilo, cicloheteroalquiloxicarbonilo, o polihaloalquilariloxicarbonilo, que puede estar sustituido de manera opcional.

7. El compuesto definido en la reivindicación 1 que presenta la estructura



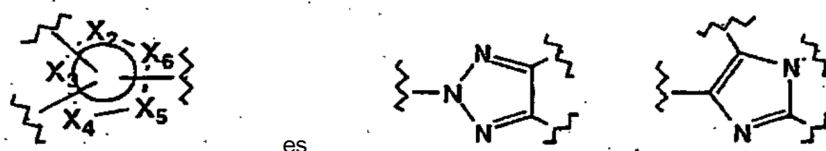
8. El compuesto definido en la reivindicación 1, que presenta la estructura



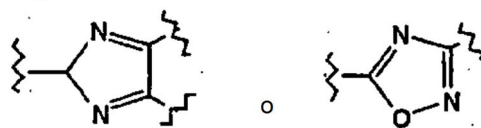
9. El compuesto definido en la reivindicación 8 en el que R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} son cada uno H; R^1 es alquilo, x^2 es de 1 a 3; R^2 es H; m es 0 o $(CH_2)_m$ es CH_2 o $CHOH$ o CH -alquilo, X es CH, $(CH_2)_n$ es un enlace o CH_2 y R^3 es alcoxiariloxicarbonilo.

10. El compuesto definido en la reivindicación 9 donde R^1 es CH_3 y R^3 es metiloxifeniloxicarbonilo.

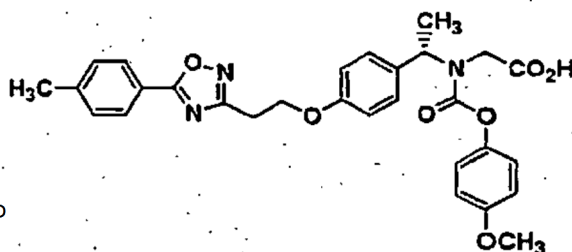
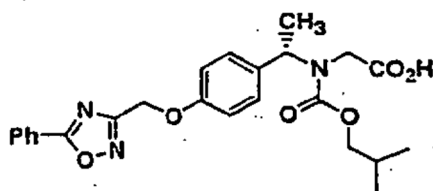
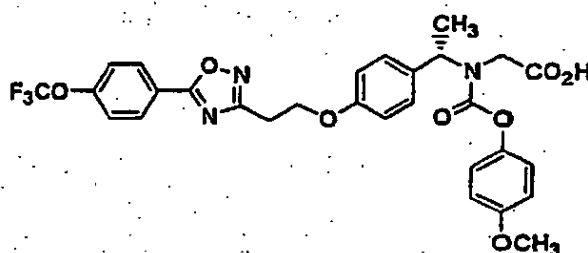
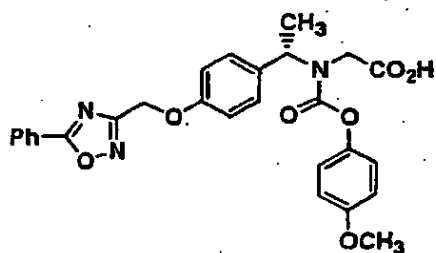
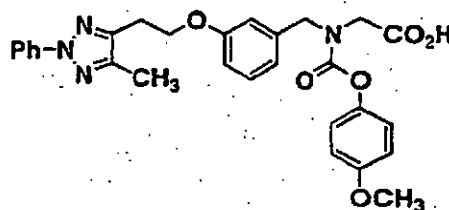
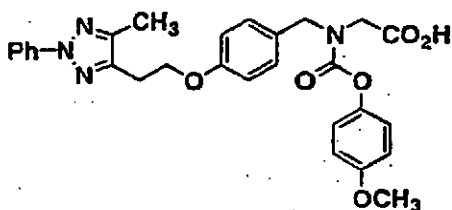
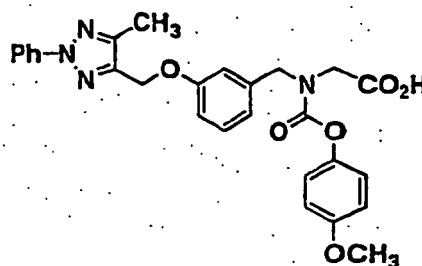
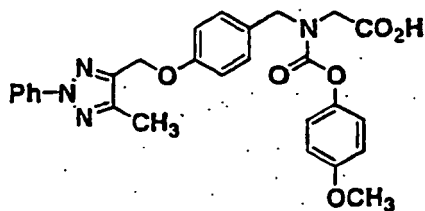
11 El compuesto definido en la reivindicación 1 que presenta la estructura



20



12. El compuesto definido en la reivindicación 1 que presenta la estructura



- 5 13. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.
14. El uso del compuesto definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes, diabetes de tipo 2 y enfermedades relacionadas tales como resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles elevados en sangre de ácidos grasos o glicerol,
- 10 hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, inflamación, Síndrome X, complicaciones diabéticas, síndrome de disfunción metabólica, aterosclerosis y enfermedades relacionadas.
15. El uso del compuesto definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de lesiones malignas tempranas, carcinoma localizado de mama del conducto arterial, carcinoma lobular localizado de mama, lesiones pre-malignas, fibroadenoma de mama, neoplasia intraepitelial prostática (PIN), liposarcomas y varios tumores epiteliales (incluyendo, mama, próstata, colon, ovarios, gástricos y de pulmón), síndrome de intestino irritable, enfermedad de Crohn, ulceritis gástrica, y osteoporosis y enfermedades proliferativas tales como soriasis.
- 15 16. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un agente de disminución de lípidos, un agente modulador de lípidos, un agente anti-diabético, un agente anti-obesidad, un agente hipertensor, un inhibidor de la agregación plaquetaria y/o un agente anti-osteoporosis.
- 20

17. La combinación definido en la reivindicación 16, en la que el agente anti-diabético es 1, 2, 3 o más de biguanidas, sulfonil ureas, un inhibidor de glucosidasa, un agonista de PPAR- γ , un agonista dual de PPAR α/γ , un inhibidor de SGLT2, un inhibidor de DP4, un inhibidor aP2, un agente de sensibilización de insulina, un péptido 1 de tipo glucagón (GLP-1), insulina y/o meglitinida, el agente anti-obesidad es agonista adrenérgico beta 3, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de re-captación de serotonina (y dopamina), un agonista de receptor tiroideo, un inhibidor de aP2, un agonista de receptor-1 cannabinoide y/o un agente anoréxico, el agente de disminución de lípidos es un inhibidor MTP, un inhibidor de HMG CoA reductasa, un inhibidor de escualeno, un derivado de ácido fíbrico, un agente de elevación de la actividad del receptor LDL, un inhibidor de lipoxigenasa, un agonista de receptor farnesoide (FXR), un agonista de receptor X de hígado (LXR), un inhibidor de CETP o un inhibidor de ACAT, el agente antihipertensor es un inhibidor de ACE, un antagonista de receptor de angiotensina II, un inhibidor NEP/ACE, un agente de bloqueo del conducto de calcio y/o un agente de bloqueo β -adrenérgico.

18. La combinación definido en la reivindicación 17 en la que el agente anti-diabético es 1, 2, 3 o más de metformina, gliburida, glimepirida, glipirida, glipizida, clorpropamida, gliclazida, acarbosa, miglitol, pioglitazona, rosiglitazona, balaglitazona, insulina, GI-262570, isaglitazona, JTT-501, NN-2344, L895645, YM-440, R-119702, AJ9677, repaglinida, nateglinida, KAD1129, AR-HO39242, GW-409544, KRP297, AZ-242, AC2993, LY315902, P32/98 y/o NVP-DPP- 728A, el agente anti-obesidad es orlistat, ATL-962, AJ9677, L750355, CP331648, sibutramina, topiramato, axokina, dexamfetamina, fentermina, fenilpropanolamina, rimonabant(SR-141716) y/o mazindol, el agente de disminución de lípidos es pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, itavastatina, visastatina, rosuvastatina, pitavastatina, fenofibrato, gemfibrozilo, clofibrato, avasimibe, ezetimibe, TS-962, MD-700, cholestagel, niacina y/o LY295427, el agente hipertensor es un inhibidor ACE que es captoprilo, fosinoprilo, enalaprilo, lisinoprilo, quinaprilo, benazeprilo, fentiapril, ramiprilo o moexiprilo; el inhibidor de NEP/ACE que es omapatrilat, ácido [S[(R*,R*)]-hexahidro-6-[(2-mercapto-1-oxo-3-fenilpropil)amino]-2,2-dimetil-7-oxo-1H-azepina-1-acético (gemopatrilat) o CGS 30440; el antagonista de receptor II de angiotensina es irbesartan, losartan, telmisartan o valsartan; un besilato de amlodipina, prazosina HCl, verapamilo, nifedipina, nadolol, propranolol, carvedilol, o clonidina HCl, el inhibidor de la agregación plaquetaria es aspirina, clopidogrel, ticlopidina, dipiridamol o ifetroban.