

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 591**

51 Int. Cl.:
C07D 211/58 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **99913611 .2**
96 Fecha de presentación: **09.04.1999**
97 Número de publicación de la solicitud: **1074543**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.02.2001**

54 Título: **Derivados de aminopiperidina como antagonistas de integrina alfa v beta 3**

30 Prioridad:
09.04.1998 JP 9706698

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.05.2012

73 Titular/es:
Meiji Seika Pharma Co., Ltd.
4-16, KYOBASHI 2-CHOME, CHUO-KU
TOKYO , JP

72 Inventor/es:
ISHIKAWA, Minoru;
MURAKAMI, Shoichi;
YAMAMOTO, Mikio;
KUBOTA, Dai;
HACHISU, Mitsugu;
KATANO, Kiyoaki y
AJITO, Keiichi

74 Agente/Representante:
Arias Sanz, Juan

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).

ES 2 381 591 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de aminopiperidina como antagonistas de integrina alfa v beta 3

Antecedentes de la invención

Campo de la Invención

- 5 La presente invención se refiere a derivados de aminopiperidina que tienen actividad antagonista sobre la integrina $\alpha_v\beta_3$ y a productos farmacéuticos que los comprenden.

Técnica Anterior

- 10 Para los organismos, es muy importante un sistema de transducción de señales desde el punto de vista de la conservación de la vida y de la transmisión hereditaria de la vida a la siguiente generación, específicamente desde los puntos de vista del significado fisiológico, de mecanismos para la regulación de la expresión génica y similares. Se ha esclarecido recientemente que las integrinas, receptores glucoproteicos que están implicados en la adhesión celular y que penetran en las membranas celulares, están relacionadas, por ejemplo, con la cicatrización de heridas y la hemostasia, fagocitosis, biofilaxis y la construcción de citoesqueletos y, además, como tales, son moléculas responsables de la transducción de señales. Por esta razón, en los últimos años, la química orgánica asociada con integrinas ha recibido repentinamente una gran atención desde un punto de vista farmacológico, así como desde puntos de vista de biología molecular y biología celular.

- 20 Se ha dilucidado que, aunque la conformación de integrinas experimenta un cambio dinámico y complicado, las integrinas se unen a diversos ligandos para transmitir la señal en direcciones intracelulares y extracelulares (Junichi Takagi y col., The 50th Annual Meeting of the Japan Society for Cell Biology, S 5-1, 1997). T. A. Springer de la Escuela Médica de Harvard ha predicho recientemente que una determinada integrina activada tienen una estructura de hélice β y que se une a un ligando con la cara superior de la hélice β (Proc. Natl. Acad. Sci. EEUU, 94, 65, 1997). Esta hipótesis también fue sostenida por investigadores de nuestro país (Atsushi Irie y col., The 50th Annual Meeting of the Japan Society for Cell Biology, S 5-2, 1997), y al análisis tridimensional en un nivel molecular asociado con la activación de integrinas, la unión entre integrinas y ligandos y similares se ha iniciado a gran escala.

- 25 Entre las mismas, la integrina $\alpha_v\beta_3$ se une a diversas matrices extracelulares, es decir, ligandos muy implicados, por ejemplo, en biodinámica o en la crisis de enfermedades, tales como vitronectina, fibrinógeno, fibronectina, osteopontina, trombospondina, factores de von Willebrand y colágeno, para formar complejos. En consecuencia, la integrina $\alpha_v\beta_3$ es de un interés especial como potencial diana farmacológica. De hecho, la $\alpha_v\beta_3$ se expresa en una gran cantidad en linfocitos B, macrófagos, monocitos, células de músculos lisos, células endoteliales activadas y similares. Además, la $\alpha_v\beta_3$ es conocida no por expresarse fuertemente en células endoteliales en un estado de reposo, sino por estar muy activada en el transcurso del crecimiento y la infiltración, es decir, en vascularización, cicatrización de heridas y sitios inflamados. Además, la correlación entre la frecuencia de la expresión de $\alpha_v\beta_3$ y el aumento de infiltración de cáncer se ha observado en diversas células cancerosas. Por otra parte, un grupo de investigadores del instituto de investigación Scripps Research Institute de Estados Unidos han esclarecido mediante microscopía avanzada de imagen en vídeo asistida por ordenador que la expresión microvascular de $\alpha_v\beta_3$ se observa durante la oclusión y reperusión de la arteria cerebral media experimental en babuinos como modelo (Y. Okada y col., Am. J. Pathol., 149, 37, 1996).

- 40 Tal como se ha descrito anteriormente, la relación de especies celulares que expresan integrina $\alpha_v\beta_3$ *in vivo*, con etapa de activación de $\alpha_v\beta_3$, mecanismo de biofilaxis y similares, ha provocado una expectación sobre la aplicación clínica de moléculas que tienen actividad antagonista sobre la integrina $\alpha_v\beta_3$ en diversos campos. De hecho, se pretende usar clínicamente compuestos que tienen actividad antagonista sobre la integrina $\alpha_v\beta_3$, y se ha informado sobre los resultados de ensayos con animales de compuestos que tienen actividad antagonista sobre la integrina $\alpha_v\beta_3$ en un amplio abanico de enfermedades (S. S. Srivatsa y col., The 69th Annual Meeting of American Heart Association, 0231, 1996 (DuPont-Merck); J. F. Gourvest y col., The 18th Annual Meeting of The American Society for Bone and Mineral Research, p 228, 1996 (Roussel-Hoechst); S. B. Rodan y col., The 18th Annual Meeting of The American Society for Bone and Mineral Research, M430, 1996 (Merck); T. L. Yue y col., The 70th Annual Meeting of American Heart Association, 3733, 1997 (SmithKline Beecham); A. L. Racanelli y col., The 70th Annual Meeting of American Heart Association, 3734, 1997 (DuPont-Merck); y W. S. Westlin, Conference of American IBC, 23 de febrero, 1998 (Searle & Co.).

- 50 Desde el punto de vista de la estructura química, los compuestos que tienen actividad antagonista sobre la integrina $\alpha_v\beta_3$ pueden clasificarse en anticuerpos, péptidos de bajo peso molecular y compuestos análogos a los mismos y moléculas pequeñas. Todos los antagonistas están estructuralmente relacionados con la secuencia del tripéptido RGD (arginina-glicina-ácido aspártico), que se considera indispensable para el reconocimiento en la unión de un ligando. Los péptidos de bajo peso molecular que tienen actividad antagonista incluyen desintegrinas derivadas de veneno de serpientes y, además, péptidos cíclicos. Se ha informado que uno de ellos, GpenGRGDSPCA, inhibe la migración de células de músculo liso y bloquea la integrina $\alpha_v\beta_3$, inhibiendo de este modo realmente la formación de neointima en conejos (E.T. Choi y col., J. Vasc. Surg., 19, 125, 1994). Por otra parte, se ha demostrado que el péptido cíclico que contiene BTB diseñado por imitación del giro β se une fuertemente a receptores $\alpha_v\beta_3$ (M.

Goodman y col., Bioorg. Med. Chem. Lett., 7, 997, 1997).

Se conocen varios procedimientos para diseñar moléculas pequeñas mediante el uso de la secuencia de aminoácidos de interés (en el presente documento se usa RGD) como clave. Por ejemplo, es conocido en general en la técnica un mimético peptídico para construir una molécula nueva basado en el esqueleto de una cadena peptídica. El concepto de un nuevo diseño enfocado en la estructura química y en la configuración espacial de las cadenas laterales del aminoácido se ha introducido por primera vez en los primeros años de la década de 1990 (R. Hirschman y col., J. Am. Chem. Soc., 115, 12550, 1993). Se ha iniciado ya un intento de aplicación de este enfoque al diseño y síntesis de antagonistas de $\alpha_v\beta_3$ (K.C. Nicolaou y col., Tetrahedron, 53, 8751, 1997).

Hasta la fecha, se han divulgado moléculas pequeñas que tienen actividad antagonista sobre la $\alpha_v\beta_3$ en los documentos WO 9532710, WO 9637492, WO 9701540, WO 9708145, WO 9723451, WO 9723480, WO 9724119, WO 9726250, WO 9733887, WO 9736858, WO 9736859, WO 9736860, WO 9736861, WO 9736862 y EP 0796855. También se divulgan compuestos orgánicos de bajo peso molecular que tienen actividad antagonista sobre la $\alpha_v\beta_3$ en los documentos de patente de Estados Unidos N° 5843906 y 5852210, los documentos WO 9737655, WO 9808840, WO 9818460, WO 981359, WO 9835949, WO 9846220, los documentos de patente británica N° 2326609 y 2327672, documentos WO 9843962, WO 9724336, WO 9830542, WO 9905107, EP 820988, EP 820991, EP 853084 y Bioorganic & Medicinal Chemistry, 6, 1185-1208 (1998), que se publicó después de la fecha de prioridad de la presente solicitud. El documento WO 94/12181 divulga moléculas pequeñas que tienen actividad antagonista sobre GP IIb/IIIa.

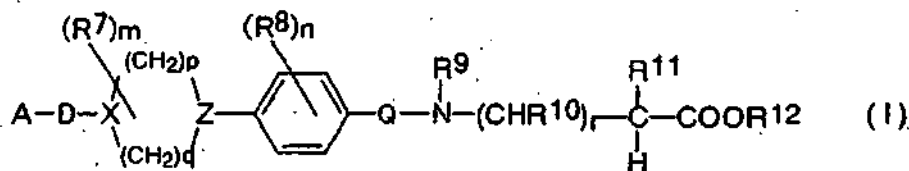
Sumario de la invención

Los presentes inventores han descubierto que un determinado grupo de derivados tienen una actividad antagonista potente sobre la integrina $\alpha_v\beta_3$. Los presentes inventores han descubierto también que un determinado grupo de derivados tienen una actividad inhibidora de la adhesión celular potente. Los presentes inventores han descubierto también que un determinado grupo de derivados tienen una actividad antagonista sobre GP IIb/IIIa y una actividad inhibidora de la agregación plaquetaria humana potentes.

En consecuencia, un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto que tenga una actividad antagonista sobre la integrina $\alpha_v\beta_3$, actividad inhibidora de la adhesión celular, actividad antagonista sobre GP IIb/IIIa y/o actividad inhibidora de la agregación plaquetaria humana.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un agente terapéutico para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedades mediadas por integrina $\alpha_v\beta_3$, enfermedades en las que la inhibición de la adhesión celular sea eficaz para el tratamiento de dichas enfermedades y enfermedades en las que la acción antagonista sobre GP IIb/IIIa y/o la acción inhibidora de la agregación plaquetaria sean eficaces para el tratamiento de dichas enfermedades y un agente para inhibir la agregación plaquetaria.

Los compuestos según la presente invención son los representados por la fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos:



en la que

Het representa un grupo heterocíclico saturado o insaturado de cinco a siete miembros que contiene dos átomos de nitrógeno seleccionados de pirimidilo, 1,4,5,6-tetrahidropirimidilo, imidazolilo, tetrahydro[1,3]diazepinilo e imidazolidinilo, estando el grupo heterocíclico opcionalmente condensado con otro anillo carbocíclico o anillo heterocíclico saturado o insaturado de cinco a siete miembros formando bencimidazolilo o imidazo[4,5-b] piridilo, estando el grupo heterocíclico y el grupo bicíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, amino, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo o aralquilo, estando el alquilo C₁₋₆, amino, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo y aralquilo opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

D representa >NR⁴, en la que R⁴ representa un hidrógeno;

X representa CH y Z representa N;

R⁷ representa alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un átomo de halógeno, amino, nitro, hidroxilo o un átomo de oxígeno, estando el alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituidos con un átomo de halógeno, alcoxi C₁₋₆, amino o hidroxilo;

R⁸ representa alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un átomo de halógeno, amino, nitro o hidroxilo, estando el alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituidos con un átomo de halógeno, alcoxi C₁₋₆, amino o hidroxilo;

Q representa >C=O o >CH₂;

5 R⁹ representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o aralquilo, estando el alquilo C₁₋₆ y aralquilo opcionalmente sustituidos con un átomo de halógeno, alcoxi C₁₋₆, amino o hidroxilo;

R¹⁰ representa un átomo de hidrógeno o alquinilo C₂₋₆;

10 R¹¹ representa un átomo de hidrógeno o amino, estando el amino opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo, benciloxicarbonilo, estando la porción fenilo opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, carboxilo, hidroxilo, nitro, amino o un átomo de halógeno, o bencenosulfonilo, estando la porción fenilo opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, carboxilo, hidroxilo, nitro, amino o un átomo de hidrógeno;

R¹² representa un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

m y n representan cada uno de 0 a 2;

p es un número entero de 1 a 3;

15 q es un número entero de 1 a 3; y

r es 1

20 Los compuestos según la presente invención son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por integrina α_vβ₃, enfermedades en las que la inhibición de la adhesión celular representa un beneficio terapéutico, y enfermedades en las que la acción antagonista sobre GP IIb/IIIa y/o la acción inhibidora de la agregación plaquetaria representan un beneficio terapéutico. Los compuestos según la presente invención son también útiles como agentes para inhibir la agregación plaquetaria.

Descripción detallada de la invención

Compuesto.

25 Las expresiones "alquilo C₁₋₆" y "alcoxi C₁₋₆", tal como se usan en el presente documento, como grupo o como parte de un grupo, significan alquilo o alcoxi de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclico que tiene de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4, átomos de carbono.

Las expresiones "alquenilo C₂₋₆" y "alquinilo C₂₋₆", tal como se usan en el presente documento, como grupo o como parte de un grupo, significan alquenilo o alquinilo de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclico que tiene de 2 a 6, preferentemente de 2 a 4, átomos de carbono.

30 Los ejemplos de alquilo C₁₋₆ incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclopropilometilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, ciclopentilo, n-hexilo y ciclohexilo.

Los ejemplos de alcoxi C₁₋₆ incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, s-butoxi y t-butoxi.

Los ejemplos de alquenilo C₂₋₆ incluyen alilo.

Los ejemplos de alquinilo C₂₋₆ incluyen 2-propinilo y etinilo.

35 Los ejemplos de "grupos carbocíclicos saturados o insaturados de cinco a siete miembros" incluyen fenilo.

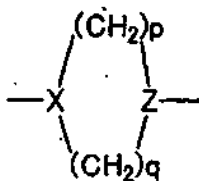
40 La expresión "anillo heterocíclico saturado o insaturado de cinco a siete miembros", tal como se usa en el presente documento, significa un anillo heterocíclico de cinco a siete miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre, preferentemente un anillo heterocíclico de cinco a siete miembros que contiene un átomo de nitrógeno, más preferentemente un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros que contiene un átomo de nitrógeno. El término "heteroátomo", tal como se usa en el presente documento, significa un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre. Los grupos heterocíclicos saturados o insaturados de cinco a siete miembros pirimidilo, 1,4,5,6-tetrahidropirimidilo, imidazolilo, tetrahydro-[1,3]diazepinilo e imidazolidinilo.

El grupo heterocíclico saturado o insaturado puede estar condensado con otro anillo heterocíclico saturado o insaturado formando un anillo bicíclico, que es bencimidazolilo, -imidazo[4,5-b]piridilo.

45 El término "aralquilo", tal como se usa en el presente documento, como un grupo o como parte de un grupo, significa un alquilo C₁₋₆, preferentemente alquilo C₁₋₄, sustituido con un grupo carbocíclico o un grupo heterocíclico insaturado de cinco a siete miembros. Los ejemplos de aralquilos incluyen bencilo y fenetilo.

La expresión "átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

En el compuesto representado por la fórmula (I), uno o varios átomos de hidrógeno de la porción siguiente pueden estar sustituidos por R^7 .



- 5 Cuando m es cero (0), R^7 está ausente. Cuando m es 1, un átomo de hidrógeno de la porción anterior está sustituido por R^7 . Cuando m es 2, dos átomos de hidrógeno de la porción anterior están sustituidos por R^7 . En este caso, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Cuando R^7 representa un átomo de oxígeno, el enlace entre el R^7 y la porción anterior es un enlace doble.

- 10 En el compuesto representado por la fórmula (I), uno o varios átomos de hidrógeno de la porción fenileno pueden estar sustituidos por R^8 .

Cuando n es cero (0), R^8 está ausente. Cuando n es 1, un átomo de hidrógeno de la porción fenileno está sustituido por R^8 . Cuando n es 2, dos átomos de hidrógeno de la porción fenileno están sustituido por R^8 . En este caso, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

- 15 Uno o varios átomos de hidrógeno del amino representado por R^{11} pueden estar sustituidos por dos sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes.

Un ejemplo preferente de $-C(=O)-O-(CH_2)_u-R^{14}$ como sustituyente para el amino representado por R^{11} es un grupo en el que u representa un número entero de 0 a 3, más preferentemente 0 ó 1, y R^{14} representa un grupo carbocíclico de cinco a siete miembros, más preferentemente fenilo.

- 20 Un ejemplo preferente de $-S(=O)_2-(CH_2)_v-R^{14}$ como sustituyente para el amino representado por R^{11} es un grupo en el que v representa un número entero de 0 a 3, más preferentemente 0 ó 1, y R^{14} representa un grupo carbocíclico de cinco a siete miembros, más preferentemente fenilo.

Preferentemente, uno o varios átomos de hidrógeno del grupo carbocíclico y del grupo heterocíclico representado por R^{14} están sustituidos por alquilo C_{1-6} , más preferentemente metilo, alcoxi C_{1-6} , más preferentemente metoxi, carboxilo, hidroxilo, nitro, amino o un átomo de halógeno.

- 25 El sustituyente para el amino representado por R^{11} es alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -carbonilo, alcoxi C_{1-6} -carbonilo, alquil C_{1-6} -sulfonilo, benciloxycarbonilo, estando la porción fenilo opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , carboxilo, hidroxilo, nitro, amino o un átomo de halógeno, o bencenosulfonilo estando la porción fenilo opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , carboxilo, hidroxilo, nitro, amino o un átomo de halógeno.

Los compuestos particularmente preferentes representados por la fórmula (I) son los siguientes:

1. (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de *t*-butilo;
2. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
3. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
4. (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-{(3S)-(pirimidin-2-ilamino)pirrolidin-1-il}benzoilamino]-propionato de *t*-butilo;
5. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-{(3S)-(pirimidin-2-ilamino)pirrolidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
6. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-{(3S)-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)pirrolidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
7. (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-{(3R)-(pirimidin-2-ilamino)pirrolidin-1-il}benzoilamino]-propionato de *t*-butilo;
8. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-{(3R)-(pirimidin-2-ilamino)pirrolidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
9. (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-{4-(1H-bencimidazol-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de *t*-butilo;

10. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-{4-(1H-bencimidazol-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
11. (3S)-[4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-pent-4-inato de etilo;
12. ácido (3S)-[4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-pent-4-ínico
13. (2S)-(benciloxicarbonil)amino-3-[4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de t-butilo;
14. ácido (2S)-(benciloxicarbonil)amino-3-[4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
15. ácido (2S)-amino-3-[4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
16. ácido (2S)-(benciloxicarbonil)amino-3-[4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
17. ácido (2S)-butano-1-sulfonilamino-3-[4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
18. (2S)-bencenosulfonilamino-3-[N-(ciclopropilmetil)-N-[4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoil]amino]-propionato de t-butilo;
19. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[N-(ciclopropilmetil)-N-[4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoil]amino]-propiónico;
20. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[N-(ciclopropilmetil)-N-[4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoil]amino]-propiónico;
23. 3-[4-{4-(1H-bencimidazol-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-(2S)-{(benciloxicarbonil)-amino}-propionato de t-butilo;
24. ácido 3-[4-{4-(1H-bencimidazol-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-(2S)-{(benciloxicarbonil)-amino}-propiónico;
25. (2S)-(benciloxicarbonil)amino-3-[4-{4-[(1-t-butoxicarbonil-1H-bencimidazol-2-il)amino]piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de t-butilo;
26. (2S)-amino-3-[4-{4-[(1-t-butoxicarbonil-1H-bencimidazol-2-il)amino]piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de t-butilo;
27. (2S)-(butano-1-sulfonilamino-3-[4-{4-[(1-t-butoxicarbonil-1H-bencimidazol-2-il)amino]piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de t-butilo;
28. ácido (2S)-butano-1-sulfonilamino-3-[4-{4-(1H-bencimidazol-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
29. ácido (2S)-amino-3-[4-{4-(1H-bencimidazol-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
30. 3-[4-{4-[(1-t-butoxicarbonil-1H-bencimidazol-2-il)amino]piperidin-1-il}benzoilamino]-(2S)-{(2,4,6-trimetilbencenosulfonil)amino}propionato de t-butilo;
31. ácido 3-[4-{4-(1H-bencimidazol-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-(2S)-{(2,4,6-trimetilbencenosulfonil)amino}propiónico;
32. 3-[4-{4-[(1-t-butoxicarbonil-1H-bencimidazol-2-il)amino]piperidin-1-il}benzoilamino]-(2S)-{(4-fluorobencenosulfonil)amino}propionato de t-butilo;
33. ácido 3-[4-{4-(1H-bencimidazol-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-(2S)-{(4-fluorobencenosulfonil)amino}propiónico;
34. 3-[4-{4-[(1-t-butoxicarbonil-1H-bencimidazol-2-il)amino]piperidin-1-il}benzoilamino]-(2S)-{(4-nitrobencenosulfonil)amino}propionato de t-butilo;
35. ácido 3-[4-{4-(1H-bencimidazol-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-(2S)-{(4-nitrobencenosulfonil)-amino}-propiónico;
36. ácido (2S)-(4-aminobencenosulfonil)amino-3-[4-{4-(1H-bencimidazol-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
37. (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-{4-[(1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)amino]piperidin-1-il}benzoilamino]-

propionato de *t*-butilo;

38. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-[4-((1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)amino)piperidin-1-il]benzoilamino]-propiónico;
41. (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,3]diazepin-2-ilamino)-piperidin-1-il]benzoilamino]-propionato de *t*-butilo;
42. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,3]diazepin-2-ilamino)-piperidin-1-il]benzoilamino]-propiónico;
46. (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-[4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il]bencilamino]-propionato de *t*-butilo;
47. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-[4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il]benzoilamino]-propiónico;
48. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-[4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il]bencilamino]-propiónico;
49. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[N-bencil-N-[4-[4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il]bencil]amino]-propiónico;
50. (2S)-bencenosulfonilamino-3-[3-fluoro-4-[4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il]benzoilamino]-propionato de *t*-butilo;
51. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[3-fluoro-4-[4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il]benzoilamino]-propiónico;
52. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[3-fluoro-4-[4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il]benzoilamino]-propiónico;
55. (2S)-bencenosulfonilamino-3-[2,3-difluoro-4-[4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il]benzoilamino]-propionato de *t*-butilo;
56. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[2,3-difluoro-4-[4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il]benzoilamino]-propiónico;
57. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[2,3-difluoro-4-[4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il]benzoilamino]-propiónico;
58. (2S)-bencenosulfonilamino-3-[3-cloro-4-[4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il]benzoilamino]-propionato de *t*-butilo;
59. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[3-cloro-4-[4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il]benzoilamino]-propiónico;
60. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[3-cloro-4-[4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il]benzoilamino]-propiónico;
61. 2-(N-bencenosulfonil-N-metil)-amino-3-[4-[4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il]benzoilamino]-propionato de *t*-butilo;
62. ácido 2-(N-bencenosulfonil-N-metil)-amino-3-[4-[4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il]benzoilamino]-propiónico;
63. ácido 2-(N-bencenosulfonil-N-metil)-amino-3-[4-[4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il]benzoilamino]-propiónico;
67. ácido 3-[3-fluoro-4-[4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il]benzoilamino]-(2S)-[(4-nitrobencenosulfonil)amino]propiónico;
68. ácido (2S)-(4-aminobencenosulfonil)amino-3-[3-fluoro-4-[4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il]benzoilamino]-propiónico;
69. (2S)-(benciloxicarbonil)amino-3-[3-fluoro-4-[4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il]benzoilamino]-propionato de *t*-butilo;
70. (2S)-amino-3-[3-fluoro-4-[4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il]benzoilamino]-propionato de *t*-butilo;

71. 3-[3-fluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-(2S)-{(4-metoxibencenosulfonil)-amino}-propionato de *t*-butilo;
72. ácido 3-[3-fluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-(2S)-{(4-metoxibencenosulfonil)-amino}-propiónico;
73. ácido 3-[3-fluoro-4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-(2S)-{(4-nitrobencenosulfonil)amino}propiónico;
74. ácido 3-[3-fluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-(2S)-{(4-hidroxibencenosulfonil)-amino}-propiónico;
75. ácido 3-[3-fluoro-4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-(2S)-{(4-hidroxibencenosulfonil)amino}propiónico;
76. (2S)-(4-carboxibencenosulfonil)amino-3-[3-fluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de *t*-butilo;
77. ácido (2S)-(4-carboxibencenosulfonil)amino-3-[3-fluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
78. ácido (2S)-(4-carboxibencenosulfonil)amino-3-[3-fluoro-4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
80. ácido (2S)-acetamido-3-[3-fluoro-4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
81. (2S)-(benciloxicarbonil)amino-3-[2,3-difluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de *t*-butilo;
82. (2S)-amino-3-[2,3-difluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de *t*-butilo;
83. 3-[2,3-difluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-(2S)-{(4-metoxibencenosulfonil)-amino}-propionato de *t*-butilo;
84. ácido 3-[2,3-fluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-(2S)-{(4-hidroxibencenosulfonil)-amino}-propiónico;
85. ácido 3-[2,3-fluoro-4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-(2S)-{(4-hidroxibencenosulfonil)amino}propiónico;
86. (2S)-(4-carboxibencenosulfonil)amino-3-[2,3-difluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de *t*-butilo;
87. ácido (2S)-(4-carboxibencenosulfonil)amino-3-[2,3-difluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
88. ácido (2S)-(4-carboxibencenosulfonil)amino-3-[2,3-difluoro-4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
91. (2S)-bencenosulfonilamino-3-[3-metoxi-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de *t*-butilo;
92. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[3-metoxi-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
93. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[3-metoxi-4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
94. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[3-hidroxi-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
95. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[3-hidroxi-4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
96. (2S)-(benciloxicarbonil)amino-3-[3-metoxi-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de *t*-butilo;

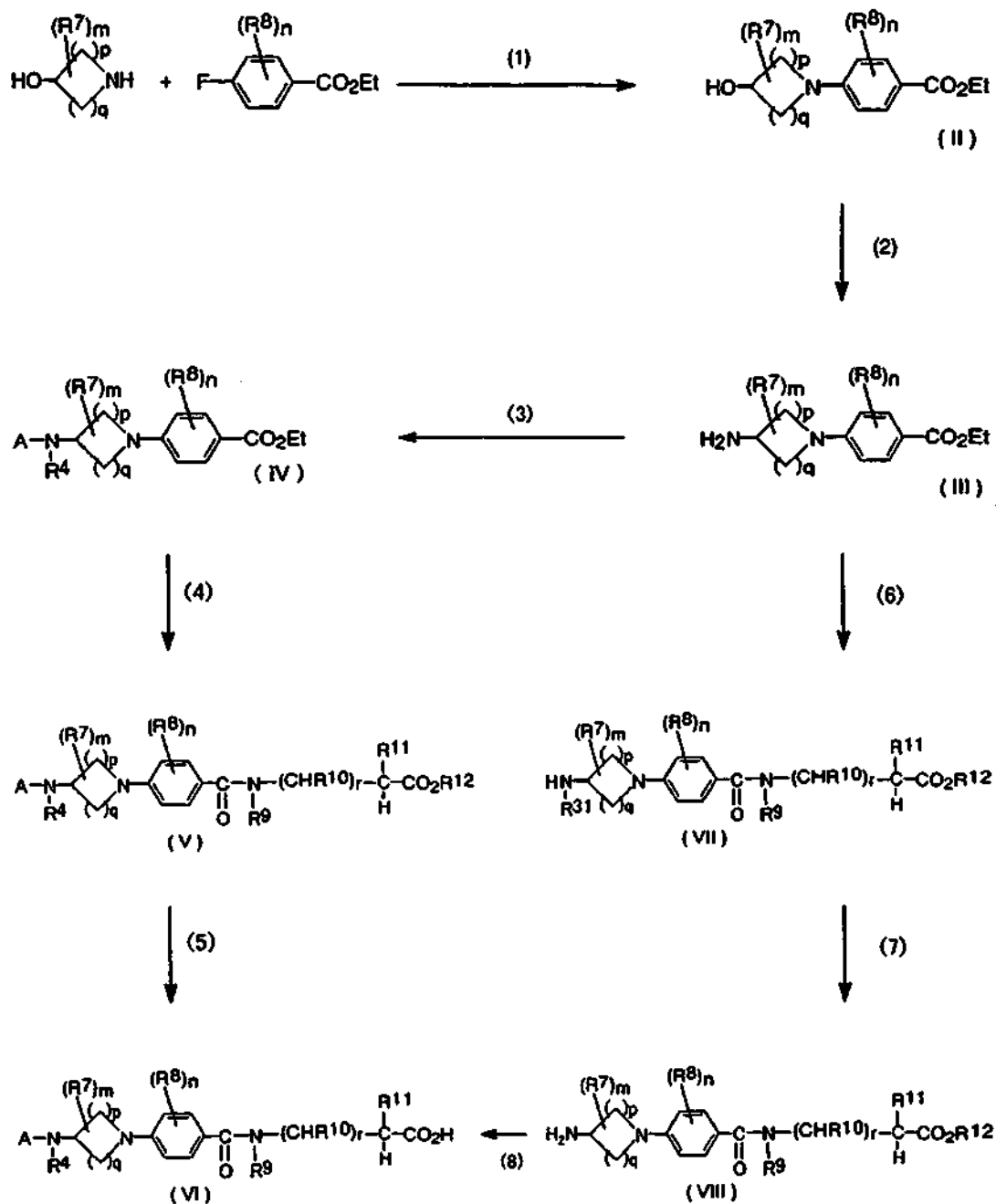
97. (2S)-amino-3-[3-metoxi-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de t-butilo;
98. (2S)-(4-metoxibencenosulfonil)amino-3-[3-metoxi-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de t-butilo;
99. ácido (2S)-(4-hidroxibencenosulfonil)amino-3-[3-fluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
100. ácido (2S)-(4-hidroxibencenosulfonil)amino-3-[3-hidroxi-4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
101. (2S)-(4-carboxibencenosulfonil)amino-3-[3-metoxi-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de t-butilo;
102. ácido (2S)-(4-carboxibencenosulfonil)amino-3-[3-metoxi-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
103. ácido (2S)-(4-carboxibencenosulfonil)amino-3-[3-metoxi-4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
104. (2S)-amino-3-[4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de t-butilo; y
105. (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de metilo;

Los compuestos según la presente invención pueden formar sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Dichas sales incluyen sales no tóxicas. Las sales preferentes incluyen: sales de ácidos halohídricos tales como sales clorhidrato, sales bromhidrato o sales yodhidrato; sales de ácidos inorgánicos tales como sales de ácido nítrico, sales de ácido perclórico, sales de ácido sulfúrico o sales de ácido fosfórico; sales de ácidos alquilsulfónicos inferiores tales como sales de ácido metanosulfónico, sales de ácido trifluorometanosulfónico o sales de ácido etanosulfónico; sales de ácidos arilsulfónicos tales como sales de ácido bencenosulfónico o sales de ácido p-toluenosulfónico; sales de ácidos orgánicos tales como sales de ácido fumárico, sales de ácido succínico, sales de ácido cítrico, sales de ácido tartárico, sales de ácido oxálico o sales de ácido maleico; sales de aminoácidos tales como sales de ácido glutámico o sales de ácido aspártico; sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos tales como sales de sodio, sales de potasio y sales de calcio; y sales alcalinas orgánicas tales como sales de piridina o sales de trietanolamina.

Los compuestos según la presente invención pueden formar solvatos (por ejemplo, hidratos o etanolatos).

Producción de compuestos

- 15 Los compuestos representados por la fórmula (I) en la que X representa CH y Z representa N pueden producirse según el esquema siguiente:



<Etapa 1>

Para preparar un compuesto representado por la fórmula (II) puede hacerse reaccionar un 4-fluorobenzoato de etilo opcionalmente sustituido con 4-hidroxipiperidina o 3-pirrolidinol que está opcionalmente sustituido en el átomo o los átomos de carbono (un derivado de piperidina) en presencia de un disolvente de reacción tal como dimetilsulfóxido, sulfolano o butanol, preferentemente dimetilsulfóxido, a de 50 °C a 180 °C, preferentemente de 80 °C a 140 °C. En esta reacción, puede añadirse una base orgánica tal como diisopropiletilamina o una sal inorgánica tal como cloruro de amonio como secuestrante de ácidos.

Además de 4-fluorobenzoato de etilo, pueden usarse como compuestos de partida otros compuestos de éster, por ejemplo compuestos de éster metílico, propílico, butílico o bencílico.

También, además de 4-fluorobenzoato de etilo, pueden usarse otros 4-halogenobenzoatos que están sustituidos en la posición 4, por ejemplo 4-yodobenzoato de etilo y 4-bromobenzoato de etilo. De los mismos, se prefiere el uso de

4-fluorobenzoato de etilo desde el punto de vista del rendimiento.

También, además de 4-fluorobenzoato de etilo, puede usarse 4-fluorobenzonitrilo opcionalmente sustituido como compuesto de partida. En este caso, en una etapa posterior apropiada, puede realizarse, por ejemplo, una hidrólisis ácida o similar para la conversión a un grupo carbonilo libre, produciendo de este modo un compuesto representado por la fórmula (VI).

También puede usarse como derivado de piperidina una aminopiperidina en la que la amina primaria está opcionalmente protegida, por ejemplo, 4-aminopiperidina. El uso del derivado de aminopiperidina tiene la ventaja de que puede omitirse la etapa de la introducción del grupo amino (etapa 2).

Alternativamente, puede producirse el compuesto representado por la fórmula (II) haciendo reaccionar 4-bromobenzoato de etilo con un derivado de piperidina en presencia de paladio, un ligando de fosfina y una base. Los ligandos de fosfina que pueden usarse a este respecto incluyen 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, bis(difenilfosfino)propano, bis(difenilfosfino)ferroceno, tri-t-butilfosfina, tri-o-tolilfosfina y trifenilfosfina. De los mismos, se prefiere el 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo. Las bases incluyen t-butoxido de sodio, carbonato de cesio, carbonato de potasio y trietilamina. De los mismos, se prefiere el t-butoxido de sodio. Las piperidinas incluyen hidroxipiperidina, pirrolidinol, azetidinol, azepanol y azocanol.

<Etapa 2>

Para producir un compuesto representado por la fórmula (III) puede hacerse reaccionar el compuesto representado por fórmula (II) con ftalimida y un compuesto azoico en un disolvente de reacción tal como tetrahidrofurano, benceno, tolueno, dioxano o dimetilformamida, preferentemente tetrahidrofurano, en presencia de una trialquilfosfina, preferentemente tributilfosfina, a -40 °C a 100 °C, preferentemente a -10 °C a 40 °C, seguido por la eliminación del grupo ftaloilo. Los compuestos azoicos incluyen 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina, azodicarboxilato de dietilo y 1,1'-azobis(N,N-dimetilformamida). De los mismos, se prefiere 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina.

Alternativamente, el compuesto representado por la fórmula (III) puede producirse convirtiendo el grupo hidroxilo del compuesto representado por la fórmula (II) en un grupo saliente, por ejemplo un grupo sulfonilo tal como un grupo metanosulfonilo, o un átomo de halógeno tal como un átomo de bromo, permitiendo a la azida de sodio o a una combinación de ácido hidrazoico con un compuesto azoico actuar sobre el grupo saliente para convertir el grupo saliente en un grupo azida y reduciendo después el grupo azida. Véanse los intermedios 35, 36, 41, 42, 43, 47, 48, 49 y 58.

<Etapa 3>

Para producir un compuesto representado por la fórmula (IV) puede introducirse el grupo A en la amina primaria libre del compuesto representado por la fórmula (III). El enlace N-C entre el compuesto representado por la fórmula (III) y el grupo A puede formarse haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (III) con un reactivo tal como 2-bromopirimidina opcionalmente modificada o sustituida, 2-clorobencimidazol modificada o sustituida o 2-metiltio-2-imidazolina, en presencia de un disolvente de reacción tal como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, sulfolano, piridina o metanol, preferentemente dimetilformamida, a de 50 °C a 170 °C, preferentemente de 60 °C a 140 °C.

Los reactivos que pueden usarse en esta etapa no están limitados a los enumerados en el presente documento y puede usarse cualquier reactivo siempre que un átomo de carbono unido a dos átomos de nitrógeno se combine finalmente con el átomo de nitrógeno de la amina primaria unido a un átomo de carbono del derivado de piperidina para formar un enlace sencillo. Además, la optimización del tipo de sustratos y de las condiciones de reacción que se usan permite que se forme el enlace N-C haciendo reaccionar paladio que tenga valencia 0 (cero), un ligando de fosfina y una base. Además, el enlace N-C puede formarse según el procedimiento de Tetrahedron, 51(2), 353, 1995. Véanse los intermedios 26, 27, 29 y 39.

Se prefiere añadir una base inorgánica tal como diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, dimetilaminopiridina o trietilamina como secuestrante de ácidos desde un punto de vista de mejora del rendimiento. Se prefiere la adición de 2 a 10 equivalentes de diisopropiletilamina.

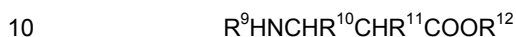
Puede prepararse un compuesto representado por la fórmula (IV) en la que R⁴ es sustituido mediante N-alquilación convencional o reductora seguido por la introducción del grupo A en el grupo amino primario del compuesto representado por la fórmula (III), o alternatively la introducción del grupo A en el grupo amino primario del compuesto representado por la fórmula (III) seguido por N-alquilación del grupo amino secundario. Véase el intermedio 30.

Alternativamente, el compuesto representado por la fórmula (IV) puede producirse oxidando adecuadamente un grupo hidroxilo de la porción de derivado de piperidina del compuesto representado por la fórmula (II) para dar una cetona que se amina reductoramente con un compuesto que contiene amino (un compuesto correspondiente al grupo A), por ejemplo, 2-aminopirimidina.

El compuesto representado por la fórmula (IV) también puede producirse haciendo reaccionar un compuesto que se prepara previamente uniendo un grupo funcional básico que corresponde al grupo A, por ejemplo pirimidina o bencimidazol, a un grupo amino primario de una aminopiperidina con 4-fluorobenzoato de etilo. Véanse los intermedios 16, 17, 18, 23, 24 y 25.

5 <Etapa 4>

El éster carboxílico representado por la fórmula (IV) puede hidrolizarse, seguido por la formación de un enlace amídico para producir un compuesto representado por la fórmula (V). Más específicamente, se hace reaccionar un grupo carboxilo libre preparado por hidrólisis con una base según un procedimiento convencional con una amina representada por la fórmula



en la que R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} son tal como se han definido en la fórmula (I),

para realizar una reacción de condensación, produciendo de este modo el compuesto de amida representado por la fórmula (V).

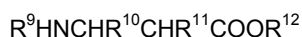
15 Entre los compuestos representados por la fórmula (V), los compuestos que tienen un anillo de pirimidina opcionalmente sustituida pueden reducirse, si es necesario, dando la tetrahidropirimidina correspondiente.

En una reacción de condensación, puede usarse un agente de condensación tal como dicitohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida o clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida solo o en combinación con un reactivo de síntesis de péptidos tal como N-hidroxisuccinimida, 1-hidroxibenzotriazol o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitri(dimetil-amino)fosfonio. La combinación de estos reactivos permite que la reacción de condensación deseada se realice con alta eficacia. El uso de una combinación de 1 a 3 equivalentes de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida con 1 a 2 equivalentes de 1-hidroxibenzotriazol se prefiere desde un punto de vista de optimización del rendimiento.

25 Los disolventes de reacción que pueden usarse en la reacción de condensación incluyen dimetilformamida, dioxano y tetrahidrofurano. De los mismos, se prefiere dimetilformamida. La reacción puede realizarse a 0 °C a 80 °C, preferentemente a 20 °C a 60 °C.

En la reacción de condensación, puede añadirse una amina terciaria tal como diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, dimetilaminopiridina o trietilamina como base orgánica desde el punto de vista de mejora del rendimiento. De estas aminas terciarias, se añade preferentemente N-metilmorfolina en una cantidad de 2 a 10 equivalentes.

30 El compuesto representado por la fórmula (V), en la que $>C=O$ unido a la porción de fenileno es $>CH_2$, puede producirse reduciendo un éster carboxílico del compuesto representado por la fórmula (IV) para convertir el éster carboxílico en un grupo aldehído y haciendo reaccionar reductoramente, después, el compuesto resultante con una amina representada por la fórmula



en la que R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} son tal como se han definido con respecto a la fórmula (I), Véase el ejemplo 46.

35 Los compuestos representados por la fórmula (V) preparados mediante la aminación reductora en la que R^9 representa un grupo diferente al átomo de hidrógeno pueden producirse mediante una etapa de reacción distinta a la descrita anteriormente. Específicamente, el grupo aldehído libre puede hacerse reaccionar reductoramente con una amina representada por la fórmula



40 en la que R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} son tal como se han definido en la fórmula (I),

para producir un compuesto de fórmula (V) en el que R^9 representa un átomo de hidrógeno. Después, el producto puede hacerse reaccionar posteriormente mediante aminación reductora para introducir un grupo alquilo, alquénilo o aralquilo en R^9 . La introducción del grupo alquilo, alquénilo o aralquilo en R^9 no siempre se realiza sólo para el compuesto representado por la fórmula (V) del esquema. Específicamente, la introducción del grupo alquilo, alquénilo o aralquilo en R^9 puede realizarse para el compuesto representado por la fórmula (VI) del esquema. Véase el ejemplo 49.

En esta reacción, el R^{12} de $-COOR^{12}$ correspondiente a la porción del éster carboxílico de la amina puede ser un átomo de hidrógeno.

<Etapa 5>

50 La porción de éster carboxílico del compuesto representado por la fórmula (V) en el esquema puede convertirse

opcionalmente en un grupo carboxilo libre para producir el compuesto representado por la fórmula (VI).

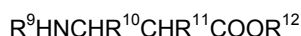
La porción de éster carboxílico del compuesto representado por la fórmula (V) puede convertirse en el grupo carboxílico libre pretendido usando un procedimiento convencional, por ejemplo por hidrólisis con una base, hidrólisis con un ácido o reacción con un ácido. La reacción de desesterificación puede realizarse usando un procedimiento nuevo sin restricción o limitación.

El compuesto representado por la fórmula (V) como tal es un antagonista de integrina $\alpha\beta_3$ y/o antagonista de GP IIb/IIIa que puede administrarse oralmente. Por lo tanto, la etapa de convertir el éster carboxílico en el grupo carboxilo libre no siempre es necesaria.

Entre los compuestos representados por la fórmula (VI), los compuestos que tienen un anillo de pirimidina opcionalmente sustituido pueden reducirse opcionalmente dando la tetrahidropirimidina correspondiente. La reducción puede realizarse usando un procedimiento convencional. Los ejemplos de procedimientos de reducción que pueden usarse incluyen reducción catalítica en presencia de un catalizador tal como paladio-carbono, rutenio-carbono, rodio-carbono, óxido de paladio, óxido de platino, óxido de rutenio, complejo de óxido de rodio y rutenio, complejo de óxido de rodio y aluminio, níquel Raney o negro de paladio, y una reacción, por ejemplo con sodio metálico o litio metálico en amoníaco líquido. Preferentemente, la reducción se lleva a cabo en un disolvente ácido, por ejemplo en ácido acético acidificado con ácido clorhídrico en presencia de paladio-carbono con hidrógeno a presión normal o aplicando presión.

<Etapas 6, 7 y 8>

El compuesto representado por la fórmula (VII) puede producirse protegiendo previamente la amina primaria de la porción de derivado de piperidina del compuesto representado por la fórmula (III), convirtiendo la porción de éster benzoico en el grupo carboxílico libre y haciendo reaccionar el grupo carboxílico con una amina representada por la fórmula



en la que R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} son tal como se han definido con respecto a la fórmula (I),

para formar un enlace amídico. En el compuesto representado por la fórmula (VII), R^{31} representa un grupo protector del grupo amino. Los grupos protectores que pueden usarse para el grupo amino incluyen *t*-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo y *p*-metoxibenciloxicarbonilo. De los mismos se prefiere *t*-butiloxicarbonilo.

Después, el grupo protector de la porción de derivado de piperidina puede eliminarse, si es necesario, seguido por la conversión de la porción de éster carboxílico en un grupo carboxílico libre, produciendo de este modo un compuesto representado por la fórmula (VIII).

El compuesto representado por la fórmula (VI) puede producirse introduciendo un grupo funcional básico correspondiente al grupo A, por ejemplo un grupo pirimidina, bencimidazol o amidina, en la amina primaria desprotegida según la etapa 3 y, después, convirtiendo opcionalmente la porción de éster carboxílico en un grupo carboxílico libre. Véanse los intermedios 20, 21 y 22 y los ejemplos 21 y 22.

En el esquema, por ejemplo, el compuesto representado por la fórmula (V) se convierte primeramente en el compuesto representado por la fórmula (VI) para formar un enlace amídico, seguido por la reducción de un anillo de pirimidina opcionalmente sustituido del compuesto representado por la fórmula (VI). No obstante, por ejemplo, un grupo funcional básico, por ejemplo un anillo de pirimidina opcionalmente sustituido, unido al grupo amino primario del derivado de piperidina entre los compuestos representados por la fórmula (IV) puede reducirse seguido por la formación del enlace amídico.

En los compuestos representados por las fórmulas (V) y (VI) del esquema, pueden convertirse opcionalmente grupos atómicos que se han construido en la molécula, por ejemplo R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} . Con respecto a la conversión de R^{11} del compuesto representado por la fórmula (VI), por ejemplo, puede hacerse referencia a los ejemplos 15, 16, 17, 26, 27, 30, 32, 34, 36, 61, 65, 66, 68, 70, 71, 74, 76, 79, 82, 83, 84, 86, 97, 98, 99, 101 y 104.

El compuesto representado por la fórmula (I), en el que tanto X como Z representan N, puede producirse según las etapas 3 a 5, usando el derivado de fenilpiperazina correspondiente representado por la fórmula (III) como compuesto de partida. El derivado de fenilpiperazina correspondiente representado por la fórmula (III) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar piperazina con 4-fluorobenzoato de etilo en dimetilsulfóxido a 120 °C según la etapa 1.

El compuesto representado por la fórmula (I) en la que X representa N y Z representa CH puede producirse a partir de alcohol 4-bromobencílico con un grupo hidroxilo protegido según el procedimiento descrito en el documento WO 94/12181. Más específicamente, el derivado de fenilpiperidina correspondiente a la fórmula (II) puede producirse haciendo reaccionar alcohol 4-bromobencílico con litio introducido en el mismo (con un grupo hidroxilo protegido) con N-Boc-4-piperidona para preparar un derivado de fenil-piperidina, eliminar reductoramente el grupo hidroxilo

resultante, desproteger el grupo hidroxilo protegido, esterificar el grupo hidroxilo desprotegido y eliminar el grupo Boc. El compuesto representado por la fórmula (I) en la que X representa N y Z representa CH puede producirse a partir de este derivado de fenilpiperidina siguiendo las etapas 2 a 5.

- 5 El compuesto representado por la fórmula (I) en la que D representa $>CR^5R^6$ puede producirse según las etapas 4 y 5, usando como compuesto de partida un compuesto representado por la fórmula (IV) en el que el grupo correspondiente a D de la fórmula (I) representa $>CR^5R^6$. El compuesto representado por la fórmula (IV) en la que el grupo correspondiente a D de la fórmula (I) representa $>CR^5R^6$, puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar 2-(clorometil)bencimidazol con 4-(piperazin-1-il)benzoato de etilo en dimetilsulfóxido en presencia de carbonato de potasio a temperatura ambiente. Véanse los ejemplos 89 y 90.
- 10 El compuesto representado por la fórmula (I) en la que D representa $-O-$ puede producirse según las etapas 4 y 5, usando como compuesto de partida un compuesto representado por la fórmula (IV) en el que el grupo correspondiente a D de la fórmula (I) representa $-O-$. El compuesto representado por la fórmula (IV) en la que el grupo correspondiente a D de la fórmula (I) representa $-O-$, puede producirse haciendo reaccionar el grupo hidroxilo del compuesto representado por la fórmula (II) con un grupo funcional que tenga un grupo alquilsulfonilo, es decir, un
- 15 compuesto correspondiente al grupo A. Esta reacción puede realizarse según el procedimiento descrito, por ejemplo, en la patente japonesa abierta a inspección pública N° 97818/1993 y el documento EP 468766A1.

- El compuesto representado por la fórmula (I) en la que D representa $-S-$ puede producirse según las etapas 4 y 5, usando como compuesto de partida un compuesto representado por la fórmula (IV) en el que el grupo correspondiente a D de la fórmula (I) representa $-S-$. El compuesto representado por la fórmula (IV) en la que el
- 20 grupo correspondiente a D de la fórmula (I) representa $-S-$, puede producirse halogenando el grupo hidroxilo del compuesto representado por la fórmula (II) y haciendo reaccionar el átomo de halógeno con un grupo funcional básico que tenga un grupo $-SH$, es decir, un compuesto correspondiente al grupo A. Esta reacción del átomo de halógeno con un grupo $-SH$ puede realizarse según el procedimiento descrito, por ejemplo, en Res. Lab., Kohjin Co., Ltd., Japan Chem. Pharm. Bull. (1977), 25(10), 2624-37.

25 Uso de compuestos/composición farmacéutica

- Los compuestos según la presente invención tienen una actividad antagónica potente sobre la integrina $\alpha_v\beta_3$, tal como se ha demostrado en el ejemplo de ensayo farmacológico 1. En consecuencia, los compuestos según la presente invención pueden usarse en el tratamiento de enfermedades mediadas por integrina $\alpha_v\beta_3$. La integrina $\alpha_v\beta_3$ media enfermedades cardiovasculares tales como infarto agudo de miocardio, hipertrofia con formación de
- 30 neointima, restenosis después de PTCA (angioplastia coronaria transluminal percutánea)/operación de endoprótesis vascular, angina inestable, síndrome coronario agudo, angina de pecho después de PTCA/operación de endoprótesis vascular, arterioesclerosis, particularmente aterosclerosis; enfermedades relacionadas con angiogénesis tales como retinopatía diabética, complicación vascular diabética o injerto vascular; enfermedades cerebrovasculares tales como infarto cerebral; cánceres tales como tumores sólidos o metástasis de los mismos;
- 35 enfermedades inmunológicas tales como artritis, particularmente artritis reumatoide; y osteopatía tal como osteoporosis, hipercalcemia, periodontitis, hiperparatiroidismo, lesión periarticular o enfermedades de Paget (DN & P, 10 (8), 456 (1997)). El término "terapia" o "tratamiento", tal como se usa en el presente documento, incluye "prevención" o "profilaxis."

- Los compuestos según la presente invención tienen una actividad inhibidora de la adhesión celular, tal como se ha demostrado en el ejemplo de ensayo farmacológico 3. En consecuencia, los compuestos según la presente invención pueden usarse en el tratamiento de enfermedades en las que la inhibición de la adhesión celular representa un beneficio terapéutico. Mas específicamente, dichas enfermedades, tales como enfermedades
- 40 cardiovasculares, enfermedades relacionadas con la angiogénesis, enfermedades cerebrovasculares, cánceres y enfermedades inmunológicas, pueden tratarse inhibiendo la adhesión celular entre células de músculo liso y proteínas de adhesión celular, particularmente vitronectina (DN & P, 10 (8), 456 (1997)). Además, pueden tratarse cánceres o metástasis de los mismos inhibiendo la adhesión entre células endoteliales vasculares y proteínas de adhesión celular, particularmente vitronectina. Además, puede tratarse osteopatía inhibiendo la adhesión entre
- 45 osteoclastos y proteínas de adhesión celular, particularmente osteopontina.

- La expresión "adhesión celular", tal como se usa en el presente documento, significa adhesión entre células vasculares, específicamente células de músculo liso y células endoteliales, y células de adhesión celular, específicamente vitronectina, osteopontina y factores de von Willebrand, adhesión entre células vasculares y células hemocíticas, específicamente leucocitos, y adhesión entre las mismas células hemolíticas, particularmente adhesión entre células de músculo liso vascular humano y vitronectina humana.
- 50

- Tal como se describe en el ejemplo de ensayo farmacológico 2, los compuestos según la presente invención tienen una actividad antagonista sobre GP IIb/IIIa y una actividad inhibidora de la agregación plaquetaria. Por lo tanto, los compuestos según la presente invención pueden usarse en el tratamiento de enfermedades en las que el antagonismo de GP IIb/IIIa y la inhibición de la agregación plaquetaria en seres humanos representan un beneficio terapéutico. Más específicamente, los compuestos según la presente invención pueden usarse en el tratamiento de trombosis plaquetaria y tromboembolismo durante y después del tratamiento de trombolisis y después de
- 55

angioplastia de arteria coronaria y otras arterias y después de una operación de derivación de arteria coronaria, para la mejora de la circulación periférica del torrente sanguíneo y la inhibición de la coagulación sanguínea durante la circulación extracorporeal. Además, los compuestos según la presente invención pueden usarse en el tratamiento de púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome urémico hemolítico (Gendai Iryo, 29, (11), 2753 (1997)).

- 5 No solo compuestos representados por la fórmula (I) en la que R^{12} representa un grupo alquilo, sino también compuestos representados por la fórmula (I) en la que R^{12} representa un átomo de hidrógeno, por ejemplo, un compuesto preparado en el ejemplo 59, presentan absorción oral en ratas (no se muestran datos). Por lo tanto, cualquiera de los compuestos en los que R^{12} representa un grupo alquilo o un átomo de hidrógeno puede usarse en el tratamiento de las enfermedades anteriores.
- 10 Los compuestos según la presente invención y las sales y solvatos farmacológicamente aceptables de los mismos pueden administrarse oral o parenteralmente por diversas vías de administración, por ejemplo administración por inhalación, rinenquisis, instilación, administración subcutánea, inyección intravenosa, infusión por goteo intravenosa, inyección intramuscular, administración rectal o administración percutánea y, de este modo, pueden formularse en diversas formas farmacéuticas apropiadas dependiendo de las vías de administración oral o parenteral y
- 15 administrarse a seres humanos y a animales.

Los compuestos según la presente invención pueden formularse en, por ejemplo, preparaciones orales tales como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, píldoras, partículas, trociscos, jarabes o emulsiones; líquidos para uso externo tal como inhaladores, gotas nasales o gotas oculares; inyecciones tales como inyecciones intravenosas o inyecciones intramusculares; infusiones de goteo intravenosas; preparaciones para administración rectal;

20 supositorios oleaginosos; supositorios solubles en agua; y linimentos tales como pomadas, dependiendo de las aplicaciones de los mismos.

Estas diversas preparaciones pueden prepararse usando procedimientos convencionales con componentes usados comúnmente, por ejemplo, excipientes, diluyentes, aglutinantes, humectantes, disgregantes, agentes tensioactivos, lubricantes, dispersantes, tampones, conservantes, coadyuvantes de disolución, agentes saborizantes, agentes

25 analgésicos, estabilizantes y similares. Los aditivos no tóxicos que pueden usarse a este respecto incluyen, por ejemplo, lactosa, fructosa, glucosa, almidón, gelatina, carbonato de magnesio, silicato de magnesio sintético, talco, estearato de magnesio, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o una sal de la misma, goma arábiga, aceite de oliva, propilenglicol, polietilenglicol, jarabe, petrolato, glicerina, etanol, ácido cítrico, cloruro de sodio, sulfito de sodio, fosfato de sodio, ácidos ascórbico y dicalodextrinas.

30 El contenido del compuesto según la presente invención en el medicamento puede variar según la forma farmacéutica. En general, no obstante, el contenido es generalmente del 1 al 70 % en peso, preferentemente del 5 al 50 % en peso, sobre la base de la totalidad de la composición. La dosis para el tratamiento y la prevención de enfermedades coronarias y similares puede determinarse apropiadamente considerando, por ejemplo, la vía de administración y la edad, sexo y gravedad de la afección de pacientes, y la preparación puede administrarse

35 generalmente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 2.000 mg, preferentemente de aproximadamente 5 a 400 mg por día para adultos. La dosis se administra en una toma diariamente, dividida en dosis de varias tomas diariamente o de una toma cada varios días.

Ejemplos

La presente invención se ilustra con más detalle por los siguientes Ejemplos.

40 Intermedio 1: 4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)-benzoato de etilo

Se añadió dimetil sulfóxido (10 ml) a 5,0 g de 4-hidroxipiperidina para preparar una solución, y se añadieron a la solución 7,2 ml de 4-fluorobenzoato de etilo. La mezcla se agitó a 120 °C durante 3 días y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La solución de reacción se vertió entonces en 200 ml de agua con agitación intensa. Los insolubles se recogieron por filtración a través de un

45 filtro de vidrio y se lavó dos veces con 50 ml de agua y luego una vez con 50 ml de hexano. El sólido se secó para preparar 9,6 g del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 1

- (1) Color y forma: Sólido amarillo pálido
- (2) Fórmula molecular: $C_{14}H_{19}NO_3$
- 50 (3) Espectro de masas (EMIE (Impacto Electrónico)): m/z 249
- (4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,37 (3H, t, CH_2CH_3), 1,65 (2H, m, piperidina), 1,99 (2H, d ancho, piperidina), 3,09 (2H, ddd, piperidina), 3,72 (2H, dt, piperidina), 3,92 (1H, tt, piperidina), 4,32 (2H, q, CH_2CH_3), 6,87 (2H, d, C_6H_4), 7,91 (2H, d, C_6H_4)

Intermedio 2: 4-(4-Ftalimidopiperidin-1-il)-benzoato de etilo

Se añadió benceno (80 ml) a 2,0 g de intermedio 1 para preparar una solución. Se añadieron ftalimida (2,4 g) y 4,0 ml de tributilfosfina a la solución. La mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se añadió 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (4,0 g) a esta temperatura, y la mezcla se agitó entonces a temperatura ambiente durante 23 horas. Se añadió agua (300 ml) para detener la reacción. La mezcla se extrajo tres veces con 300 ml de cloruro de metileno. La fase orgánica reunida se secó entonces sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloroformo-acetona = 50: 1) preparando 1,6 g del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 2

- 10 (1) Color y forma: Sólido incoloro
- (2) Fórmula molecular: $C_{22}H_{22}N_2O_4$
- (3) Espectro de masas (EMTP (TermoPulverización)): m/z 379 (M+H)⁺
- (4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,38 (3H, t, CH_2CH_3), 1,82 (2H, d ancho, piperidina), 2,62 (2H, dq, piperidina), 2,96 (2H, dt, piperidina), 4,01 (2H, d ancho, piperidina), 4,34 (2H, q, CH_2CH_3), 4,35 (1H, m, piperidina), 6,90 (2H, d, C_6H_4), 7,72 (2H, dd, ftalimida), 7,83 (2H, dd, ftalimida), 7,93 (2H, d, C_6H_4)

Intermedio 3: 4-(4-Aminopiperidin-1-il)benzoato de etilo

Se añadió metanol (56 ml) a 850 mg de intermedio 2 para preparar una suspensión. Se añadió monohidrato de hidrazina (4,5 ml) a la suspensión, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se filtró a través de un filtro de vidrio, y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloroformo-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 30 : 10 : 1) preparando 551 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 3

- (1) Color y forma: Sólido incoloro
- (2) Fórmula molecular: $C_{14}H_{20}N_2O_2$
- 25 (3) Espectro de masas (EMTP) m/z 249 (M+H)⁺
- (4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,35 (3H, t, CH_2CH_3), 1,43 (2H, dq, piperidina), 1,90 (2H, d ancho, piperidina), 2,84 (1H, m, piperidina), 2,89 (2H, t ancho, piperidina), 3,92 (2H, d ancho, piperidina), 4,28 (2H, q, CH_2CH_3), 6,94 (2H, d, C_6H_4), 7,84 (2H, d, C_6H_4)

Intermedio 4: 4-{4-(Pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoato de etilo

Se añadió dimetilformamida (10 ml) a 250 mg de intermedio 3 para preparar una solución, y se añadieron 240 mg de 2-bromopirimidina a la solución. A continuación, se añadieron a la misma 0,1 ml de diisopropiletilamina. La mezcla se calentó hasta 125 °C, se agitó durante 10 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió entonces a la misma solución salina saturada (150 ml), seguido por tres extracciones con 150 ml de cloruro de metileno. La fase orgánica reunida se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: hexano-acetato de etilo = 1 : 1) preparando 212 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 4

- (1) Color y forma: Sólido incoloro
- (2) Fórmula molecular: $C_{18}H_{22}N_4O_2$
- 40 (3) Espectro de masas (EMIE): m/z 326
- (4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,37 (3H, t, CH_2CH_3), 1,61 (2H, q ancho, piperidina), 2,17 (2H, d ancho, piperidina), 3,08 (2H, t ancho, piperidina), 3,84 (2H, d ancho, piperidina), 4,06 (1H, m, piperidina), 4,33 (2H, q, CH_2CH_3), 6,55 (1H, t, pirimidina), 6,89 (2H, d, C_6H_4), 7,92 (2H, d, C_6H_4), 8,28 (2H, d, pirimidina)

Intermedio 5: Ácido 4-{4-(Pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoico

Se añadieron tetrahidrofurano (9,0 ml) y 3,0 ml de metanol a 100 mg de intermedio 4 para preparar una solución, y se añadieron a la solución 3,0 ml de una solución acuosa 1N de hidróxido sódico. La mezcla se agitó a 40 °C durante 8 horas y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloroformo-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 30 : 10 : 1) preparando 75

mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 5

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{16}H_{18}N_4O_2$

5 (3) Espectro de masas (EMIE): m/z 298

(4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,53 (2H, q ancho, piperidina), 1,91 (2H, d ancho, piperidina), 2,88 (2H, t ancho, piperidina), 3,82 (2H, d ancho, piperidina), 3,90 (1H, m, piperidina), 6,54 (1H, t, pirimidina), 6,89 (2H, d ancho, C_6H_4), 7,73 (2H, d ancho, C_6H_4), 8,25 (2H, d, pirimidina)

10 **Ejemplo 1: (2S)-Bencenosulfonilamino-3-[4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de t-butilo**

Se añadieron cloruro de metileno (1,0 ml) y 1,0 ml de dimetilformamida a 6,0 mg de intermedio 5 para preparar una solución. Se añadieron a la solución diisopropiletilamina (6 ml) y 13 mg de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitri(dimetilamino)fosfonio. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se añadió a una solución de 8,1 mg de clorhidrato de (2S)-N-bencenosulfonil-2,3-diaminopropionato de t-butilo en 1,0 ml de cloruro de metileno enfriado hasta -10 °C. A continuación se añadieron 6 ml de diisopropiletilamina, seguido por agitación a esta temperatura durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloroformo-metanol = 10: 1) preparando 7,0 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 1

20 (1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{29}H_{36}N_6O_5S$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 581 (M+H)⁺

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{25} +24^\circ$ (c 0,35, MeOH)

25 (5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,28 (9H, s, t-Bu), 1,60 (2H, m, piperidina), 2,18 (2H, d ancho, piperidina), 3,06 (2H, t ancho, piperidina), 3,57 (1H, ddd, CONHCH₂CH), 3,81 (2H, d ancho, piperidina), 3,90 (2H, m, CONHCH₂CH), 4,05 (1H, m, piperidina), 6,55 (1H, t, pirimidina), 6,91 (2H, d, C_6H_4), 7,49 (2H, m, C_6H_5), 7,57 (1H, m, C_6H_5), 7,70 (2H, d, C_6H_4), 7,86 (2H, m, C_6H_5), 8,29 (2H, d, pirimidina)

Ejemplo 2: Ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]propiónico

30 Se añadió cloruro de metileno (0,3 ml) a 7,0 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 1 para preparar una solución. Se añadió ácido trifluoroacético (0,3 ml) a 0 °C a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloroformo-metanol-ácido acético = 10: 2: 1) y luego se purificó por Sephadex LH-20 (sistema de desarrollo: metanol) preparando 6,3 mg del compuesto del epígrafe.

35 Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 2

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{25}H_{28}N_6O_5S$

(3) Espectro de masas (EMBAR (Bombardeo con Átomos Rápidos)): m/z 525 (M+H)⁺

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{23} +65^\circ$ (c 0,36, MeOH)

40 (5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,56 (2H, dq, piperidina), 1,99 (2H, d ancho, piperidina), 2,90 (2H, t ancho, piperidina), 3,46 (1H, dd, CONHCH₂CH), 3,56 (1H, dd, CONHCH₂CH), 3,63 (1H, dd, CONHCH₂CH), 3,80 (2H, d ancho, piperidina), 3,89 (1H, m, piperidina), 6,49 (1H, t, pirimidina), 6,89 (2H, d, C_6H_4), 7,36 (2H, m, C_6H_5), 7,43 (1H, m, C_6H_5), 7,60 (2H, d, C_6H_4), 7,75 (2H, m, C_6H_5), 8,16 (2H, d, pirimidina)

45 **Ejemplo 3: Ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-{4-1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]propiónico**

Se añadieron ácido acético (5,0 ml) y 0,5 ml de ácido clorhídrico concentrado a 3,6 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 2 para preparar una solución. Se añadió paladio al 10%-carbón (1,8 mg) a la solución, y la mezcla se

agitó intensamente bajo una presión de hidrógeno de 3 atm a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Los insolubles se recogieron por filtración y se lavó dos veces con agua y dos veces con metanol. El filtrado se combinó con las aguas de lavado, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se sometió a destilación azeotrópica dos veces, cada una con tolueno, seguido por purificación por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-etanol-agua-amoniaco acuoso concentrado = 8 : 8 : 1: 1) y luego por Sephadex LH-20 (sistema de desarrollo: metanol) preparando 3,2 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 3

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{25}H_{32}N_6O_5S$

(3) Espectro de masas (EMBAR): m/z 529 ($M+H$)⁺

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{20} +69^\circ$ (c 0,16, MeOH)

(5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,49 (2H, q ancho, piperidina), 1,85 (4H, m, piperidina y tetrahidropirimidina), 2,84 (2H, t ancho, piperidina), 3,26 (4H, t, tetrahidropirimidina), 3,45 (2H, m, $CONHCH_2CH$ y piperidina), 3,53 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 3,63 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 3,73 (2H, d ancho, piperidina), 6,85 (2H, d, C_6H_4), 7,37 (2H, m, C_6H_5), 7,44 (1H, m, C_6H_5), 7,59 (2H, d, C_6H_4), 7,75 (2H, m, C_6H_5)

Intermedio 6: 4- $\{(3R)\text{-Hidroxipirrolidin-1-il}\}$ benzoato de etilo

Se añadió dimetil sulfóxido (20 ml) a 3,5 g de (R)-(+)-3-pirrolidinol para preparar una solución, y se añadieron 8,8 ml de 4-fluorobenzoato de etilo a la solución. La mezcla se agitó a 110 °C durante dos días y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico (300 ml), seguido por tres extracciones con 300 ml de cloruro de metileno. La fase orgánica reunida se lavó dos veces con 200 ml de agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloroformo-metanol = 20 : 1) preparando 7,0 g del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 6

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{13}H_{17}NO_3$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 236 ($M+H$)⁺

(4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,37 (3H, t, CH_2CH_3), 2,15 (2H, m, pirrolidina), 3,34 (1H, d ancho, pirrolidina), 3,45 (1H, dt, pirrolidina), 3,56 (2H, m, pirrolidina), 4,32 (2H, q, CH_2CH_3), 4,65 (1H, m, pirrolidina), 6,51 (2H, d, C_6H_4), 7,91 (2H, d, C_6H_4)

Intermedio 7: 4- $\{(3S)\text{-Ftalimidopirrolidin-1-il}\}$ benzoato de etilo

Se añadió benceno (8,5 ml) a 200 mg de intermedio 6 para preparar una solución. Se añadieron ftalimida (250 mg) y 0,4 ml de tributillfosfina a la solución. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y se añadieron 430 mg de 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina a dicha temperatura. La mezcla se agitó entonces a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadió agua (150 ml) para detener la reacción, seguido por tres extracciones con 100 ml de acetato de etilo. La fase orgánica reunida se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloroformo-acetona = 50 : 1) preparando 133 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 7

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{21}H_{20}N_2O_4$

(3) Espectro de masas (EMIEP (Ionización por Electropulverización)): m/z 365 ($M+H$)

(4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,37 (3H, t, CH_2CH_3), 2,35 (1H, ddt, pirrolidina), 2,81 (1H, dq, pirrolidina), 3,50 (1H, q, pirrolidina), 3,70 (2H, m, pirrolidina), 3,83 (1H, t, pirrolidina), 4,32 (2H, q, CH_2CH_3), 5,06 (1H, quintuplete, pirrolidina), 6,53 (2H, d, C_6H_4), 7,75 (2H, m, ftalimida), 7,86 (2H, m, ftalimida), 7,93 (2H, d, C_6H_4)

Intermedio 8: 4- $\{(3S)\text{-Aminopirrolidin-1-il}\}$ benzoato de etilo

Se añadió metanol (80 ml) a 1,5 g de intermedio 7 para preparar una suspensión. Se añadió monohidrato de

hidrazina (8,2 ml) a la suspensión, y la mezcla se agitó entonces a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloroformo-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 30 : 10 : 1) preparando 1,0 g del compuesto del epígrafe como un compuesto en bruto.

5 Intermedio 9: 4-**{(3S)-(Pirimidin-2-ilamino)pirrolidin-1-il}**benzoato de etilo

Se añadió dimetilformamida (40 ml) a 1,0 g de intermedio 8 como compuesto bruto para preparar una solución. Se añadió 2-bromopirimidina (980 mg) a la solución. Seguidamente, se añadió a la misma diisopropiletilamina (3,7 ml). La mezcla se calentó hasta 120 °C, se agitó durante 11 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (300 ml), seguido por tres extracciones con 300 ml de cloruro de metileno. La fase orgánica reunida se lavó con 300 ml de agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a destilación azeotrópica dos veces, cada una con tolueno y luego se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: hexano-acetato de etilo = 1: 1) preparando 921 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 9

15 (1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: C₁₇H₂₀N₄O₂

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 313 (M+H)⁺

(4) Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,37 (3H, t, CH₂CH₃), 2,09 (1H, dq, pirrolidina), 2,42 (1H, m, pirrolidina), 3,32 (1H, dd, pirrolidina), 3,48 (1H, ddd, pirrolidina), 3,57 (1H, dt, pirrolidina), 3,79 (1H, dd, pirrolidina), 4,32 (2H, q, CH₂CH₃), 4,70 (1H, dq, pirrolidina), 6,52 (2H, d ancho, C₆H₄), 6,59 (1H, t, pirimidina), 7,92 (2H, d ancho, C₆H₄), 8,30 (2H, d, pirimidina)

Intermedio 10: Ácido 4-**{(3S)-(pirimidin-2-ilamino)pirrolidin-1-il}**benzoico

Se añadieron tetrahidrofurano (24 ml) y 8,0 ml de metanol a 250 mg de intermedio 9 para preparar una solución. Se añadió una solución acuosa 1N de hidróxido sódico (8,0 ml) a la solución. La mezcla se agitó a 40 °C durante 14 horas y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloroformo-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 30 : 10 : 1) preparando 184 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 10

(1) Color y forma: Sólido incoloro

30 (2) Fórmula molecular: C₁₅H₁₆N₄O₂

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 285 (M+H)⁺

(4) Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2,04 (1H, m, pirrolidina), 2,26 (1H, m, pirrolidina), 3,23 (1H, dd, pirrolidina), 3,35 (1H, m, pirrolidina), 3,51 (1H, m, pirrolidina), 3,63 (1H, dd, pirrolidina), 4,51 (1H, dq, pirrolidina), 6,52 (2H, d ancho, C₆H₄), 6,60 (1H, t, pirimidina), 7,72 (2H, d ancho, C₆H₄), 8,30 (2H, d, pirimidina)

35 Ejemplo 4: (2S)-Bencenosulfonilamino-3-[4-**{(3S)-(pirimidin-2-ilamino)pirrolidin-1-il}**benzoilamino]-propionato de t-butilo

Se añadió dimetilformamida (3,5 ml) a 10 mg de intermedio 10 para preparar una suspensión. Se añadió clorhidrato de (2S)-N-bencenosulfonil-2,3-diaminopropionato de t-butilo (125 mg) se añadió a la suspensión. A continuación, se añadieron 57 mg de 1-hidroxi-benzotriazol, 77 µl de N-metilmorfolina, y 81 mg de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida a la suspensión. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a destilación azeotrópica cinco veces con tolueno y luego se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-metanol = 50 : 1) preparando 199 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 4

45 (1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: C₂₈H₃₄N₆O₅S

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 567 (M+H)⁺

(4) Rotación específica: [α]_D²⁵ +13° (c 1,04, MeOH)

(5) Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,27 (9H, s, t-Bu), 2,07 (1H, m, pirrolidina), 2,40 (1H, dq, pirrolidina), 3,26 (1H, dd, pirrolidina), 3,44 (1H, m, pirrolidina), 3,52 (1H, m, pirrolidina), 3,66 (1H, ddd, CONHCH_2CH), 3,74 (1H, dd, pirrolidina), 3,84 (1H, ddd, CONHCH_2CH), 3,96 (1H, dt, CONHCH_2CH), 4,67 (1H, sextuplete, pirrolidina), 6,49 (2H, d, C_6H_4), 6,60 (1H, t, pirimidina), 7,47 (2H, t, C_6H_5), 7,55 (1H, tt, C_6H_5), 7,65 (2H, d, C_6H_4), 7,85 (2H, m, C_6H_5), 8,32 (2H, d, pirimidina)

Ejemplo 5: Ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-((3S)-(pirimidin-2-ilamino)pirrolidin-1-il)benzoilamino]-propiónico

Se añadió cloruro de metileno (1,0 ml) a 102 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 4 para preparar una solución. Se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml) a 0 °C a la solución, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-metanol = 15 : 1) preparando 76 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 5

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 511 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(4) Rotación específica: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +22^\circ$ (c 0,94, MeOH)

(5) Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 2,12 (1H, m, pirrolidina), 2,40 (1H, dq, pirrolidina), 3,30 (1H, m, pirrolidina), 3,51 (3H, m, pirrolidina y CONHCH_2CH), 3,67 (1H, dd, CONHCH_2CH), 3,75 (1H, dd, pirrolidina), 4,14 (1H, dd, CONHCH_2CH), 4,63 (1H, dq, pirrolidina), 6,57 (2H, d, C_6H_4), 6,65 (1H, t, pirimidina), 7,41 (2H, t ancho, C_6H_5), 7,48 (1H, t ancho, C_6H_5), 7,62 (2H, d, C_6H_4), 7,81 (2H, m, C_6H_5), 8,30 (2H, d, pirimidina)

Ejemplo 6: Ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-((3S)-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)pirrolidin-1-il)benzoilamino]propiónico

Se añadieron ácido acético (5,0 ml) y 0,5 ml de ácido clorhídrico concentrado a 54 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 5 para preparar una solución. Se añadió paladio al 10%-carbón (25 mg) a la solución, y la mezcla se agitó intensamente bajo una presión de hidrógeno de 3 atm a temperatura ambiente durante 3 horas. Los insolubles se recogieron por filtración y luego se lavó dos veces con agua y dos veces con metanol. El filtrado se combinó con las aguas de lavado, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se sometió a destilación azeotrópica dos veces, cada una con tolueno y luego se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-etanol-agua-amoniaco acuoso concentrado = 8 : 8 : 1 : 1) y luego por Sephadex LH-20 (sistema de desarrollo: metanol-ácido clorhídrico 0,05 N = 1 : 1) preparando 29 mg de triclorhidrato del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 6

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$

(3) Espectro de masas (EMBAR): m/z 514 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(4) Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) (como triclorhidrato) δ (ppm): 1,97 (2H, quintuplete, tetrahidropirimidina), 2,08 (1H, m, pirrolidina), 2,36 (1H, dt, pirrolidina), 3,29 (1H, m, pirrolidina), 3,38 (4H, t, tetrahidropirimidina), 3,43 (1H, m, pirrolidina), 3,51 (2H, m, pirrolidina y CONHCH_2CH), 3,64 (2H, m, pirrolidina y CONHCH_2CH), 4,19 (1H, dd, CONHCH_2CH), 4,23 (1H, q, pirrolidina), 6,59 (2H, d, C_6H_4), 7,48 (3H, m, C_6H_5), 7,65 (2H, m, C_6H_4), 7,81 (2H, m, C_6H_5)

Intermedio 11: 4-((3S)-Hidroxipirrolidin-1-il)benzoato de etilo

Se añadió tetrahidrofurano (60 ml) a 3,0 g de intermedio 6 para preparar una solución. Se añadieron trifenilfosfina (4,0 g) y 920 mg de ácido acético a la solución. La mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se añadió azodicarboxilato de dietilo (2,4 ml) a dicha temperatura, y la mezcla se agitó entonces a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió agua (200 ml) para detener la reacción, seguido por tres extracciones con 200 ml de acetato de etilo. La fase orgánica reunida se secó entonces sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: hexano-acetato de etilo = 3 : 1) preparando 2,75 g de 4-((3S)-acetoxipirrolidin-1-il)benzoato de etilo (Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,37 (3H, t, CH_2CH_3), 2,06 (3H, s, CH_3CO_2), 2,26 (2H, m, pirrolidina), 3,42 (1H, d, pirrolidina), 3,50 (2H, m, pirrolidina), 3,67 (1H, dd, pirrolidina), 4,32 (2H, q, CH_2CH_3), 5,44 (1H, m, pirrolidina), 6,52 (2H, d ancho, C_6H_4), 7,93

(2H, d ancho, C₆H₄)).

Seguidamente, se añadieron 50 ml de etanol a 2,7 g de este compuesto para preparar una solución. Se añadió etóxido sódico (800 mg) a temperatura ambiente a la solución. 3,5 horas después de añadir el etóxido sódico, se vertió la solución de reacción en una solución mixta formada por 800 ml de una solución acuosa saturada de cloruro sódico y 800 ml de cloruro de metileno con agitación. Se separó la fase orgánica, y la fase acuosa se lavó dos veces con 500 ml de cloruro de metileno. La fase orgánica reunida se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloroformo-acetona = 20: 1) preparando 2,2 g del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 11

10 (1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: C₁₃H₁₇NO₃

(3) Espectro de masas (EMIQPA (Ionización Química a Presión Atmosférica)): m/z 236 (M+H)⁺

15 (4) Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,37 (3H, t, CH₂CH₃), 2,15 (2H, m, pirrolidina), 3,34 (1H, d ancho, pirrolidina), 3,45 (1H, dt, pirrolidina), 3,56 (2H, m, pirrolidina), 4,32 (2H, q, CH₂CH₃), 4,65 (1H, m, pirrolidina), 6,51 (2H, d, C₆H₄), 7,91 (2H, d, C₆H₄)

Intermedio 12: 4-((3R)-ftalimidopirrolidin-1-il)benzoato de etilo

Se añadió tetrahidrofurano (36 ml) a 1,8 g de intermedio 11 para preparar una solución. Se añadieron ftalimida (1,4 g) y 2,3 ml de tributilfosfina a la solución, y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se añadió 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina (2,4 g) a dicha temperatura, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 11 horas. Después de completarse la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron 100 ml de cloruro de metileno al residuo. El sólido precipitado se separó por filtración a través de un filtro de vidrio. El filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió metanol (100 ml) al residuo para preparar una suspensión. El sólido precipitado se recogió en un filtro de vidrio preparando 2,2 g del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 12

25 (1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: C₂₁H₂₀N₂O₄

(3) Espectro de masas (EMBAR): m/z 365 (M+H)⁺

30 (4) Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,37 (3H, t, CH₂CH₃), 2,35 (1H, ddt, pirrolidina), 2,81 (1H, dq, pirrolidina), 3,50 (1H, q, pirrolidina), 3,70 (2H, m, pirrolidina), 3,83 (1H, t, pirrolidina), 4,32 (2H, q, CH₂CH₃), 5,06 (1H, quintuplete, pirrolidina), 6,53 (2H, d, C₆H₄) 7,75 (2H, m, ftalimida), 7,86 (2H, m, ftalimida), 7,93 (2H, d, C₆H₄)

Intermedio 13: 4-((3R)-Aminopirrolidin-1-il)benzoato de etilo

Se añadió metanol (80 ml) a 1,5 g de intermedio 12 para preparar una suspensión. Se añadió monohidrato de hidrazina (8,2 ml) a la suspensión, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 13 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloroformo-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 30 : 10 : 1) preparando 800 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 13

(1) Color y forma: Sólido incoloro

40 (2) Fórmula molecular: C₁₃H₁₈N₂O₂

(3) Espectro de masas (EMBAR): m/z 235 (M+H)⁺

(4) Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,35 (3H, t, CH₂CH₃), 1,87 (1H, m, pirrolidina), 2,24 (1H, dq, pirrolidina), 3,10 (1H, dd, pirrolidina), 3,34 (1H, m, pirrolidina), 3,55 (2H, m, pirrolidina), 3,66 (1H, dq, pirrolidina), 4,28 (2H, q, CH₂CH₃), 6,56 (2H, d ancho, C₆H₄), 7,83 (2H, d ancho, C₆H₄)

45 Intermedio 14: 4-((3R)-(Pirimidin-2-ilamino)pirrolidin-1-il)benzoato de etilo

Se añadió dimetilformamida (30 ml) a 735 mg de intermedio 13 para preparar una solución. Se añadió 2-bromopirimidina (750 mg) a la solución. A continuación, se añadieron 2,8 ml de diisopropiletilamina a la solución. La mezcla se calentó hasta 120 °C, se agitó durante 11 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió

agua (300 ml), seguido por tres extracciones con 300 ml de cloruro de metileno. La fase orgánica reunida se lavó con 300 ml de agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a destilación azeotrópica dos veces con tolueno y luego se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: hexano-acetato de etilo = 1: 1) preparando 590 mg del compuesto del epígrafe.

5 Propiedades fisicoquímicas del intermedio 14

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{17}H_{20}N_4O_2$

(3) Espectro de masas (EMBAR): m/z 313 $(M+H)^+$

10 (4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,37 (3H, t, CH_2CH_3), 2,09 (1H, dq, pirrolidina), 2,42 (1H, m, pirrolidina), 3,32 (1H, dd, pirrolidina), 3,48 (1H, ddd, pirrolidina), 3,57 (1H, dt, pirrolidina), 3,79 (1H, dd, pirrolidina), 4,32 (2H, q, CH_2CH_3), 4,70 (1H, dq, pirrolidina), 6,52 (2H, d ancho, C_6H_4), 6,59 (1H, t, pirimidina), 7,92 (2H, d ancho, C_6H_4), 8,30 (2H, d, pirimidina)

Intermedio 15: Ácido 4-[(3R)-(pirimidin-2-ilamino)-pirrolidin-1-il]benzoico

15 Se añadieron tetrahidrofurano (20 ml) y 6,4 ml de metanol a 200 mg de intermedio 14 para preparar una solución, y se añadieron 6,4 ml de una solución acuosa 1N de hidróxido sódico a la solución. La mezcla se agitó a 40 °C durante 5 horas y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloroformo-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 30 : 10 : 1) preparando 156 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 15

20 (1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{15}H_{16}N_4O_2$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 285 $(M+H)^+$

25 (4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 2,04 (1H, m, pirrolidina), 2,26 (1H, m, pirrolidina), 3,23 (1H, dd, pirrolidina), 3,35 (1H, m, pirrolidina), 3,51 (1H, m, pirrolidina), 3,63 (1H, dd, pirrolidina), 4,51 (1H, dq, pirrolidina), 6,52 (2H, d ancho, C_6H_4), 6,60 (1H, t, pirimidina), 7,72 (2H, d ancho, C_6H_4), 8,30 (2H, d, pirimidina)

Ejemplo 7: (2S)-Bencenosulfonilamino-3-[4-[(3R)-(pirimidin-2-ilamino)pirrolidin-1-il]benzoilamino]-propionato de t-butilo

30 Se añadieron dimetilformamida (3,5 ml) se añadió a 100 mg de intermedio 15 para preparar una suspensión, y se añadieron 137 mg de clorhidrato de (2S)-N-bencenosulfonil-2,3-diaminopropionato de t-butilo a la solución. A continuación, se añadieron a la misma 71 mg de 1-hidroxibenzotriazol, 77 μ l de N-metilmorfolina y 101 mg de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a destilación azeotrópica cinco veces con tolueno y luego se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-metanol = 40: 1) preparando 224 mg del compuesto del epígrafe.

35 Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 7

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{28}H_{34}N_6O_5S$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 567 $(M+H)^+$

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{25} +52^\circ$ (c 0,89, MeOH)

40 (5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,28 (9H, s, t-Bu), 2,09 (1H, m, pirrolidina), 2,42 (1H, m, pirrolidina), 3,31 (1H, dd, pirrolidina), 3,46 (1H, m, pirrolidina), 3,57 (2H, m, pirrolidina y $CONHCH_2CH$), 3,77 (1H, dd, pirrolidina), 3,90 (2H, m, $CONHCH_2CH$ y $CONHCH_2CH$), 4,70 (1H, dt, pirrolidina), 6,54 (2H, d, C_6H_4), 6,59 (1H, t, pirimidina), 7,48 (2H, m, C_6H_5), 7,56 (1H, t ancho, C_6H_5), 7,69 (2H, d, C_6H_4), 7,86 (2H, m, C_6H_5), 8,31 (2H, d, pirimidina)

45 **Ejemplo 8: Ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-[(3R)-(pirimidin-2-ilamino)pirrolidin-1-il]benzoilamino]-propiónico**

Se añadió cloruro de metileno (1,0 ml) a 110 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 7 para preparar una solución. Se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml) a 0 °C a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante 5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y luego se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-metanol = 15: 1) preparando 99 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 8

- 5 (1) Color y forma: Sólido incoloro
- (2) Fórmula molecular: $C_{24}H_{26}N_6O_5S$
- (3) Espectro de masas (EMBAR): m/z 511 ($M+H$)⁺
- (4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{23} +98^\circ$ (c 0,17, CH_2Cl_2 -MeOH (1:1))
- 10 (5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 2,16 (1H, ddt, pirrolidina), 2,41 (1H, dddd, pirrolidina), 3,31 (1H, m, pirrolidina), 3,44 (1H, m, pirrolidina), 3,50 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 3,55 (1H, m, pirrolidina), 3,69 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 3,72 (1H, dd, pirrolidina), 4,16 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 4,68 (1H, tt, pirrolidina), 6,55 (2H, d, C_6H_4), 6,83 (1H, t, pirimidina), 7,40 (2H, m, C_6H_5), 7,48 (1H, tt, C_6H_5), 7,62 (2H, d ancho, C_6H_4), 7,81 (2H, m, C_6H_5), 8,46 (2H, d ancho, pirimidina)

Intermedio 16: 4-(1H-Bencimidazol-2-ilamino)-1-(etoxicarbonil)piperidina

- 15 Se añadió 4-amino-1-piperidin-carboxilato de etilo (11 ml) a 5,0 g de 2-clorobencimidazol. La mezcla se agitó a 170 °C durante 5 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió entonces cloroformo caliente (200 ml) para preparar una solución. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato sódico (500 ml) a la solución. Se separó la fase orgánica, y la fase acuosa se extrajo dos veces con 200 ml de cloroformo. La fase orgánica reunida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (100
- 20 ml) al residuo. Los insolubles se recogieron por filtración a través de un filtro de vidrio, y se lavaron con 100 ml de acetato de etilo preparando 6,8 g del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 16

- (1) Color y forma: Sólido marrón claro
- (2) Fórmula molecular: $C_{15}H_{20}N_4O_2$
- 25 (3) Espectro de masas (EMTP) m/z 289 ($M+H$)⁺
- (4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,27 (3H, t, CH_2CH_3), 1,47 (2H, ddd, piperidina), 2,07 (2H, d ancho, piperidina), 3,03 (2H, m, piperidina), 3,79 (1H, tt, piperidina), 4,13 (4H, m, piperidina y CH_2CH_3), 7,03 (2H, dd, bencimidazol), 7,23 (2H, dd, bencimidazol)

Intermedio 17: 4-(1H-Bencimidazol-2-ilamino)piperidina

- 30 Se añadió ácido bromhídrico al 47% (2,5 ml) a 150 mg de intermedio 16 para preparar una solución que se calentó entonces a reflujo durante 7,5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloroformo-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 30 : 10 : 1) preparando 91 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 17

- 35 (1) Color y forma: Sólido incoloro
- (2) Fórmula molecular: $C_{12}H_{16}N_4$
- (3) Espectro de masas (EMIE): m/z 216
- (4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,47 (2H, dq, piperidina), 2,07 (2H, m, piperidina), 2,74 (2H, dt, piperidina), 3,10 (2H, dt, piperidina), 3,72 (1H, tt, piperidina), 6,95 (2H, dd, bencimidazol), 7,17 (2H, dd, bencimidazol)
- 40

Intermedio 18: 4-{4-(1H-Bencimidazol-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoato de etilo

- Se añadió dimetil sulfóxido (5,2 ml) a 1,1 g de intermedio 17 para preparar una solución. Se añadió 4-fluorobenzoato de etilo (0,77 ml) a la solución. La mezcla se agitó a 140 °C durante 6,5 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió solución salina saturada (300 ml), seguido por tres extracciones con 300 ml de cloruro de metileno. La fase orgánica reunida se lavó dos veces con 200 ml de solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-metanol = 25: 1) preparando 940 mg del compuesto del epígrafe.
- 45

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 18

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{21}H_{24}N_4O_2$ (3) Espectro de masas (EMTP) m/z 365 (M+H)⁺

- 5 (4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,36 (3H, t, CH_2CH_3), 1,63 (2H, m, piperidina), 2,13 (2H, d ancho, piperidina), 3,07 (2H, t ancho, piperidina), 3,84 (1H, tt, piperidina), 3,92 (2H, d ancho, piperidina), 4,30 (2H, q, CH_2CH_3), 6,97 (2H, d ancho, C_6H_4), 7,00 (2H, dd, bencimidazol), 7,21 (2H, dd, bencimidazol), 7,87 (2H, d ancho, C_6H_4)

Intermedio 19: 4-{4-(1H-Bencimidazol-2-ilamino)-piperidin-1-il}benzoico Ácido

- 10 Se añadieron tetrahidrofurano (9,0 ml) y 3,0 ml de metanol a 103 mg de intermedio 18 para preparar una solución. Se añadió una solución acuosa 1N de hidróxido sódico (3,0 ml) a la solución. La mezcla se agitó a 40 °C durante 3,5 horas y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloroformo-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 30 : 10 : 1) preparando 92 mg del compuesto del epígrafe.

15 Propiedades fisicoquímicas del intermedio 19

(1) Color y forma: Sólido amarillo pálido

(2) Fórmula molecular: $C_{19}H_{20}N_4O_2$ (3) Espectro de masas (EMTP) m/z 337 (M+H)⁺

- 20 (4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 1,53 (2H, q ancho, piperidina), 2,02 (2H, d ancho, piperidina), 3,00 (2H, t ancho, piperidina), 3,83 (1H, m, piperidina), 3,89 (2H, d ancho, piperidina), 6,84 (2H, m, bencimidazol), 6,97 (2H, d, C_6H_4), 7,11 (2H, m, bencimidazol), 7,75 (2H, d, C_6H_4)

Ejemplo 9: (2S)-Bencenosulfonilamino-3-[4-{4-(1H-bencimidazol-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de t-butilo

- 25 Se añadió dimetilformamida (1,5 ml) a 50 mg de intermedio 19 para preparar una solución. Se añadió clorhidrato de (2S)-N-bencenosulfonil-2,3-diaminopropionato de t-butilo (59 mg) a la solución. A continuación, se añadieron a la misma 1-hidroxibenzotriazol (30 mg), 50 ml de N-metilmorfolina y 43 mg de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a destilación azeotrópica cinco veces con tolueno.
- 30 El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 100: 10: 1) preparando 62 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 9

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{32}H_{38}N_6O_5S$ (3) Espectro de masas (EMTP) m/z 619 (M+H)⁺

- 35 (4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{24} +27^\circ$ (c 0,97, MeOH)

- 40 (5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,23 (9H, s, t-Bu), 1,26 (2H, m, piperidina), 1,93 (2H, d ancho, piperidina), 2,72 (2H, t, piperidina), 3,46 (2H, d ancho, piperidina), 3,64 (1H, m, piperidina), 3,81 (2H, m, $CONHCH_2CH$), 4,07 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 6,59 (2H, d, C_6H_4), 7,00 (2H, dd, bencimidazol), 7,17 (1H, m, bencimidazol), 7,28 (1H, m, bencimidazol), 7,37 (2H, t, C_6H_5), 7,48 (1H, t, C_6H_5), 7,58 (2H, d, C_6H_4), 7,77 (2H, d ancho, C_6H_5)

Ejemplo 10: Ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-{4-(1H-bencimidazol-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico

- 45 Se añadió cloruro de metileno (0,5 ml) a 60 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 9 para preparar una solución. Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a temperatura ambiente a la solución. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 3,5 horas antes de concentrar la solución de reacción a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-etanol-agua-amoniaco acuoso concentrado = 8:8:1:1), y luego por Sephadex LH-20 (sistema de desarrollo: metanol-amoniaco acuoso concentrado = 9: 1) preparando 36 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 10

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{28}H_{30}N_6O_5S$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 563 (M+H)⁺

5 (4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{26} +80^\circ$ (c 1,11, MeOH-NH₄OH conc. (9: 1))

(5) Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,54 (2H, q ancho, piperidina), 2,01 (2H, d ancho, piperidina), 2,95 (2H, t ancho, piperidina), 3,34 (2H, m, CONHCH₂CH), 3,85 (2H, m, piperidina y CONHCH₂CH), 3,86 (2H, d ancho, piperidina), 6,89 (2H, m, bencimidazol), 6,96 (2H, d, C₆H₄), 7,14 (2H, dd, bencimidazol), 7,47 (2H, m, C₆H₅), 7,54 (1H, t ancho, C₆H₅), 7,62 (2H, d, C₆H₄), 7,76 (2H, d ancho, C₆H₅)

10 **Ejemplo 11: (3S)-[4-{4-(Pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]pent-4-inato de etilo**

Se añadió dimetilformamida (1,0 ml) a 15 mg de intermedio 5 para preparar una solución. Se añadió clorhidrato de (3S)-etnil-3-aminopropionato de etilo (11 mg) a la solución. A continuación, se añadieron a la misma 10 mg de 1-hidroxibenzotriazol, 17 μ l de N-metilmorfolina, y 15 mg de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida se añadieron. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a destilación azeotrópica cinco veces con tolueno y luego se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-metanol = 7: 1) preparando 15 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 11

(1) Color y forma: Aceite incoloro

20 (2) Fórmula molecular: $C_{23}H_{27}N_5O_3$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 422 (M+H)⁺

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{23} -7,9^\circ$ (c 0,74, MeOH)

25 (5) Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,29 (3H, t, CH₂CH₃), 1,61 (2H, ddt, piperidina), 2,17 (2H, dd ancho, piperidina), 2,31 (1H, d, C $\equiv$ H), 2,82 (2H, dq, CONHCHCH₂), 3,05 (2H, t ancho, piperidina), 3,80 (2H, d ancho, piperidina), 4,05 (1H, ddt, piperidina), 4,21 (2H, m, CH₂CH₃), 5,32 (1H, m, CONHCHCH₂), 6,54 (1H, t, pirimidina), 6,91 (2H, d, C₆H₄), 7,71 (2H, d, C₆H₄), 8,28 (2H, d, pirimidina)

Ejemplo 12: Ácido (3S)-[4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]pent-4-ínico

30 Se añadieron tetrahidrofurano (1,2 ml) y 0,4 ml de metanol a 15 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 11 para preparar una solución. Se añadió una solución acuosa 1N de hidróxido sódico (0,4 ml) a la solución. La mezcla se agitó a 40 °C durante 30 min y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-etanol-agua-amoniaco acuoso concentrado = 8 : 8 : 1 : 1), y luego por Sephadex LH-20 (sistema de desarrollo: metanol-amoniaco acuoso concentrado = 9: 1) preparando 13 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 12

35 (1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{21}H_{23}N_5O_3$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 394 (M+H)⁺

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{25} +9,0^\circ$ (c 0,65, MeOH-NH₄OH conc (9: 1))

40 (5) Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,64 (2H, q ancho, piperidina), 2,08 (2H, d ancho, piperidina), 2,59 (1H, d, C=CH), 2,67 (2H, dd, CONHCHCH₂), 2,99 (2H, t ancho, piperidina), 3,89 (2H, d ancho, piperidina), 3,98 (1H, m, piperidina), 5,15 (1H, dt, CONHCHCH₂), 6,59 (1H, t, pirimidina), 6,98 (2H, d ancho, C₆H₄), 7,72 (2H, d ancho, C₆H₄), 8,26 (2H, d, pirimidina)

Ejemplo 13: (2S)-(Benciloxicarbonil)amino-3-[4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]propionato de t-butilo

45 Se añadieron dimetilformamida (1,0 ml) y 1,0 ml de tetrahidrofurano a 64 mg de intermedio 5 para preparar una solución. Se añadió clorhidrato de (2S)-N-benciloxicarbonil-2,3-diaminopropionato de t-butilo (92 mg) a la solución. A continuación, se añadieron 43 mg de 1-hidroxibenzotriazol, 71 μ l de N-metilmorfolina y 62 mg de clorhidrato de 1-etil-

3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. La mezcla se agitó entonces a temperatura ambiente durante 14 horas. La solución de reacción se concentró entonces a presión reducida. El residuo se sometió a destilación azeotrópica cinco veces con tolueno y luego se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-metanol = 30: 1) preparando 123 mg del compuesto del epígrafe.

5 Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 13

(1) Color y forma: Aceite incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{31}H_{38}N_6O_5$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 575 $(M+H)^+$

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{23} -13^\circ$ (c 0,71, MeOH)

10 (5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,45 (9H, s, t-Bu), 1,60 (2H, q ancho, piperidina), 2,16 (2H, dd, piperidina), 3,03 (2H, ddd, piperidina), 3,80 (4H, m, piperidina y $CONHCH_2CH$), 4,04 (1H, dtt, piperidina), 4,44 (1H, q, $CONHCH_2CH$), 5,11 (2H, s, $CH_2C_6H_5$), 6,54 (1H, t, pirimidina), 6,88 (2H, d, C_6H_4), 7,30 (5H, m, $CH_2C_6H_5$), 7,66 (2H, d, C_6H_4), 8,28 (2H, d, pirimidina)

15 **Ejemplo 14: Ácido (2S)-(benciloxicarbonil)amino-3-[4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico**

Se añadió cloruro de metileno (0,5 ml) a 120 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 13 para preparar una solución. Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a 0 °C a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de concentrar la solución de reacción a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloroformo-metanol-ácido acético = 50 : 10 : 1), y luego por Sephadex LH-20 (sistema de desarrollo: metanol-amoniaco acuoso concentrado = 9 : 1) preparando 80 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 14

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{27}H_{30}N_6O_5$

25 (3) Espectro de masas (EMTP) m/z 519 $(M+H)^+$

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{24} -16^\circ$ (c 0,13, MeOH-NH₄OH conc (10: 1))

30 (5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,54 (2H, q ancho, piperidina), 1,91 (2H, m, piperidina), 2,93 (2H, t ancho, piperidina), 3,57 (2H, t, $CONHCH_2CH$), 3,86 (2H, d ancho, piperidina), 3,95 (1H, m, piperidina), 4,21 (1H, q, $CONHCH_2CH$), 5,02 (2H, s, $CH_2C_6H_5$), 6,59 (1H, t, pirimidina), 6,96 (2H, d, C_6H_4), 7,33 (5H, m, $CH_2C_6H_5$), 7,68 (2H, d, C_6H_4), 8,29 (2H, d, pirimidina)

Ejemplo 15: Ácido (2S)-amino-3-[4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]propiónico

Se añadieron ácido acético (5 ml) y 0,5 ml de ácido clorhídrico concentrado a 10 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 14 para preparar una solución, y se añadieron 5,0 mg de paladio al 10%-carbón a la solución. La mezcla se agitó entonces intensamente bajo una presión de hidrógeno de 3 atm a temperatura ambiente durante dos horas. Los insolubles se recogieron por filtración y luego se lavó dos veces con agua y dos veces con metanol. El filtrado se combinó con las aguas de lavado, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se sometió a destilación azeotrópica dos veces con tolueno preparando 10 mg de tetraclorhidrato del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 15

40 (1) Color y forma: Sólido amarillo pálido

(2) Fórmula molecular: $C_{19}H_{28}N_6O_3$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 389 $(M+H)^+$

45 (4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) (como tetraclorhidrato) δ (ppm): 1,91 (2H, m, tetrahidropirimidina), 2,11 (2H, m, piperidina), 2,27 (2H, m, piperidina), 3,33 (4H, m, tetrahidropirimidina), 3,76 (6H, m, piperidina y $CONHCH_2CH$), 3,90 (1H, m, piperidina), 4,17 (1H, m, $CONHCH_2CH$), 7,80 (2H, m, C_6H_4), 7,97 (2H, m, C_6H_4)

Ejemplo 16: Ácido (2S)-(benciloxycarbonil)amino-3-[4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]propiónico

Se añadieron acetona (0,5 ml) y 0,5 ml de agua a 15 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 15 para preparar una solución. Se añadió carbonato potásico (25 mg) a la solución. A continuación, se añadió cloruro de benciloxycarbonilo (8,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: n-butanol-ácido acético-agua = 8 : 1 : 1), y luego por Sephadex G-10 (sistema de desarrollo: ácido clorhídrico 0,05N) preparando 6,7 mg de triclórhidrato del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 16

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{27}H_{34}N_6O_5$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 523 (M+H)⁺

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{25} -8,6^\circ$ (c 0,29, MeOH)(como triclórhidrato)

(5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) (como triclórhidrato) δ (ppm): 1,98 (2H, quintuplete, tetrahidropirimidina), 2,15 (2H, m, piperidina), 2,34 (2H, d ancho, piperidina), 3,40 (4H, t, tetrahidropirimidina), 3,79 (7H, m, piperidina y $CONHCH_2CH$), 4,51 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 5,08 (2H, dd, $CH_2C_6H_5$), 7,29 (5H, m, $CH_2C_6H_5$), 7,85 (2H, d, C_6H_4), 7,96 (2H, d, C_6H_4)

Ejemplo 17: Ácido (2S)-butano-1-sulfonilamino-3-[4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]propiónico

Se añadieron acetona (0,5 ml) y 0,5 ml de agua a 12 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 15 para preparar una solución. Se añadió carbonato potásico (14 mg) a la solución. A continuación, se añadieron 3,0 ml de cloruro de n-butanosulfonilo a temperatura ambiente. Además, se agitó la mezcla durante 6 horas, tiempo durante el cual se añadieron 6 mg de carbonato potásico y 6,0 ml de cloruro de n-butanosulfonilo cada dos horas. La mezcla se concentró entonces a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: n-butanol-ácido acético-agua = 8 : 1 : 1), y luego por Sephadex G-10 (sistema de desarrollo: ácido clorhídrico 0,05 N) preparando 11 mg de di-n-butanosulfonato del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 17

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{23}H_{36}N_6O_5S$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 509 (M+H)⁺

(4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, D_2O) (como di-n-butanosulfonato) δ (ppm): 0,63 (3H, t, $NHSO_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 0,79 (6H, t, n-Bu SO_3H), 1,15 (2H, ddt, piperidina), 1,30 (4H, sextuplete, n-Bu SO_3H), 1,55 (6H, m, $NHSO_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ y n-Bu SO_3H), 1,85 (4H, m, tetrahidropirimidina y $NHSO_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2,20 (2H, d ancho, piperidina), 2,78 (4H, m, n-Bu SO_3H), 3,02 (2H, t, $NHSO_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3,23 (4H, t, tetrahidropirimidina), 3,50 (3H, m, piperidina y $CONHCH_2CH$), 3,74 (4H, m, $CONHCH_2CH$ y piperidina), 4,22 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 7,54 (2H, d, C_6H_4), 7,82 (2H, d, C_6H_4)

Ejemplo 18: (2S)-Bencenosulfonilamino-3-[N-(ciclopropilmetil)-N-[4-{4-(pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-il}benzoil]amino]propionato de t-butilo

Se añadió metanol al 50% /cloruro de metileno (12 ml) a 116 mg de (2S)-bencenosulfonil-2,3-diamino-propionato de t-butilo para preparar una solución, y se añadieron 31 mg de ciclopropanocarboxaldehído a la solución. Se añadió a la misma una pequeña cantidad de ácido acético. La solución de reacción se ajustó a pH 3 a 4. Se añadió entonces cianoborohidruro sódico (48 mg), y se dejó transcurrir la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (10 ml) al residuo, seguido por dos extracciones, cada una con 10 ml de cloroformo. Se reunieron las fases de cloroformo y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloroformo-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 1000 : 30 : 1) preparando 74 mg de (2S)-N-bencenosulfonil-3-N-ciclopropilmetil-2,3-diaminopropionato de t-butilo.

Propiedades fisicoquímicas de (2S)-N-bencenosulfonil-3-N-ciclopropilmetil-2,3-diaminopropionato de t-butilo

(1) Color y forma: Aceite incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{17}H_{26}N_2O_4S$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 355 (M+H)⁺

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{25} +22^\circ$ (c 1,0, CHCl₃)

(5) Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,09 (2H, m, ciclopropilo), 0,45 (2H, m, ciclopropilo), 0,87 (1H, m, ciclopropilo), 2,41 (2H, m, C₃H₅CH₂), 2,86 (1H, dd, C₃H₅CH₂ NHCH₂), 2,93 (1H, dd, C₃H₅CH₂ NHCH₂), 3,91 (1H, dd, PhSO₂NHCH), 7,50 (2H, m, SO₂C₆H₅), 7,57 (1H, m, SO₂C₆H₅), 7,86 (2H, m, SO₂C₆H₅)

Se añadieron dimetilformamida (0,5 ml) y 0,5 ml de cloruro de metileno a 17 mg de intermedio 5 para preparar una solución, y se añadieron 20 mg de (2S)-N-bencenosulfonil-3-N-ciclopropilmetil-2,3-diaminopropionato de t-butilo añadido a la solución. A continuación, se añadieron 9,0 mg de 1-hidroxibenzotriazol, 12 ml de N-metilmorfolina, y 13 mg de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a destilación azeotrópica cinco veces con tolueno y luego se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloroformo-metanol = 10: 1) preparando 16 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 18

(1) Color y forma: Aceite incoloro

(2) Fórmula molecular: C₃₃H₄₂N₆O₅S

(3) Rotación específica: $[\alpha]_D^{25} +24^\circ$ (c 0,80, MeOH)

(4) Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,11 (2H, d ancho, CH₂C₃H₅), 0,53 (2H, d ancho, CH₂C₃H₅), 0,87 (1H, m, CH₂C₃H₅), 1,28 (9H, s, t-Bu), 1,63 (2H, q ancho, piperidina), 2,17 (2H, d ancho, piperidina), 3,01 (2H, t ancho, piperidina), 3,22 (1H, dd, CH₂C₃H₅), 3,36 (1H, dd ancho, CH₂C₃H₅), 3,74 (2H, d ancho, piperidina), 3,81 (1H, dd, CONHCH₂CH), 4,02 (2H, m, piperidina y CONHCH₂CH), 4,25 (1H, m, CONHCH₂CH), 6,54 (1H, t, pirimidina), 6,91 (2H, d, C₆H₄), 7,37 (2H, d, C₆H₄), 7,47 (2H, m, C₆H₅), 7,54 (1H, t ancho, C₆H₅), 7,85 (2H, d, C₆H₅), 8,29 (2H, d, pirimidina)

Ejemplo 19: Ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[N-(ciclopropilmetil)-N-[4-{4-(pirimidin-2-ilamino)- piperidin-1-il}benzoil]amino]propiónico

Se añadió cloruro de metileno (0,50 ml) a 31 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 18 para preparar una solución, y se añadieron 0,50 ml de ácido trifluoroacético a 0 °C a la solución. La temperatura de la mezcla se elevó hasta temperatura ambiente, seguido por agitación durante 5 horas. La solución de reacción se concentró entonces a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloroformo-metanol = 5: 1) preparando 19 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 19

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: C₂₉H₃₄N₆O₅S

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 579 (M+H)⁺

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{23} +29^\circ$ (c 0,94, MeOH)

(5) Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 0,08 (2H, m, CH₂C₃H₅), 0,49 (2H, m, CH₂C₃H₅), 0,92 (1H, m, CH₂C₃H₅), 1,67 (2H, q ancho, piperidina), 2,09 (2H, d ancho, piperidina), 2,95 (2H, t, piperidina), 3,30 (2H, m, CH₂C₃H₅), 3,82 (3H, d ancho, piperidina y CONHCH₂CH), 3,96 (2H, m, piperidina y CONHCH₂CH), 4,21 (1H, m, CONHCH₂CH), 6,59 (1H, t, pirimidina), 7,01 (2H, d, C₆H₄), 7,35 (2H, d, C₆H₄), 7,51 (2H, t, C₆H₅), 7,57 (1H, t, C₆H₅), 7,85 (2H, m, C₆H₅), 8,26 (2H, d, pirimidina)

Ejemplo 20: Ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[N-(ciclopropilmetil)-N-[4-{4-(1,4,5,6-tetrahidro- pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoil]amino]-propiónico

Se añadieron ácido acético (5,0 ml) y 0,50 ml de ácido clorhídrico concentrado a 23 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 19 para preparar una solución, y se añadieron 11 mg de paladio al 10%-carbón a la solución. La mezcla se agitó intensamente bajo una presión de hidrógeno de 3 atm a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Los insolubles se recogieron por filtración y luego se lavó dos veces con agua y dos veces con metanol. El filtrado se combinó con las aguas de lavado, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se sometió a destilación azeotrópica dos veces con tolueno, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-etanol-agua-amoniaco acuoso concentrado = 15 : 10 : 1 : 1) y luego por Sephadex LH-20 (sistema de desarrollo: metanol) preparando 5,3 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 20

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{29}H_{36}N_6O_5S$

(3) Espectro de masas (EMBAR): m/z 583 ($M+H$)⁺

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{23} +38^\circ$ (c 0,27, MeOH)

- 5 (5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 0,03 (2H, m, $CH_2C_3H_5$), 0,48 (2H, m, $CH_2C_3H_5$), 0,91 (1H, m, $CH_2C_3H_5$), 1,58 (2H, q ancho, piperidina), 1,95 (4H, m, piperidina y tetrahidropirimidina), 2,89 (2H, t ancho, piperidina), 3,30 (1H, m, $CH_2C_3H_5$), 3,36 (4H, t, tetrahidropirimidina), 3,48 (1H, tt, $CH_2C_3H_5$), 3,77 (3H, m, piperidina y $CONHCH_2CH$), 3,87 (2H, m, piperidina y $CONHCH_2CH$), 4,02 (1H, m, $CONHCH_2CH$), 6,99 (2H, d, C_6H_4), 7,38 (2H, m, C_6H_4), 7,50 (2H, m, C_6H_5), 7,57 (1H, t ancho, C_6H_5), 7,85 (2H, m, C_6H_5)

10 Intermedio 20: Ácido 4-[4- $\{(t\text{-butoxicarbonil})\text{amino}\}$ piperidin-1-il]benzoico

Se añadieron 1,4-dioxano (2,0 ml) y 1,0 ml de agua a 154 mg de intermedio 3 para preparar una solución. Se añadieron una solución acuosa 1N de hidróxido sódico (1,0 ml) y 170 mg de dicarbonato de di- t -butilo a temperatura ambiente a la solución. La mezcla se agitó durante 30 min. La solución de reacción se concentró entonces a presión reducida preparando 4-(4- t -butoxicarbonilamino-piperidin-1-il)benzoato de etilo. A continuación, se añadieron 9,0 ml de tetrahidrofurano y 3,0 ml de metanol a este compuesto para preparar una solución. Se añadió una solución acuosa 1N de hidróxido sódico (6,0 ml) a la solución. La mezcla se agitó a 50 °C durante 4,5 horas y luego se ajustó hasta pH 6 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N. Se añadió agua (100 ml), seguido por tres extracciones con 150 ml de acetato de etilo. La fase orgánica reunida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida preparando 168 mg del compuesto del epígrafe.

20 Propiedades fisicoquímicas del compuesto como intermedio 20

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{17}H_{24}N_2O_4$

(3) Espectro de masas (EMIE): m/z 320

- 25 (4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,44 (9H, s, $t\text{-Bu}$), 1,51 (2H, m, piperidina), 1,93 (2H, d ancho, piperidina), 2,95 (2H, dt, piperidina), 3,55 (1H, m, piperidina), 3,88 (2H, d ancho, piperidina), 6,94 (2H, d, C_6H_4), 7,85 (2H, d, C_6H_4)

Intermedio 21: (2S)-Bencenosulfonilamino-3-[4-[4- $\{(t\text{-butoxicarbonil})\text{amino}\}$ piperidin-1-il]benzoilamino]propionato de t -butilo

- 30 Se añadió dimetilformamida (7,0 ml) a 81 mg de intermedio 20 para preparar una solución, y se añadieron 77 mg de clorhidrato de (2S)- N -bencenosulfonil-2,3-diaminopropionato de t -butilo a la solución. A continuación, se añadieron 56 mg de 1-hidroxi-benzotriazol, 0,15 ml de N -metilmorfolina, y 98 mg de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (100 ml) para detener la reacción, seguido por dos extracciones con 150 ml de cloruro de metileno. La fase orgánica reunida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: hexano-acetato de etilo = 1: 2) preparando 111 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto como intermedio 21

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{30}H_{42}N_4O_7S$

- 40 (3) Espectro de masas (EMTP) m/z 603 ($M+H$)⁺

(4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,28 (9H, s, $t\text{-Bu}$), 1,45 (9H, s, $t\text{-Bu}$), 1,48 (2H, d ancho, piperidina), 2,05 (2H, d ancho, piperidina), 2,95 (2H, t ancho, piperidina), 3,55 (1H, ddd, $CONHCH_2CH$), 3,68 (1H, m, piperidina), 3,77 (2H, d ancho, piperidina), 3,89 (2H, m, $CONHCH_2CH$), 6,89 (2H, d, C_6H_4), 7,50 (2H, m, C_6H_5), 7,57 (1H, m, C_6H_5), 7,69 (2H, d, C_6H_4), 7,84 (2H, m, C_6H_5)

45 Intermedio 22: 3-[4-(4-Aminopiperidin-1-il)benzoilamino]-(2S)-(bencenosulfonilamino)propionato de t -butilo

- 50 Se añadió ácido clorhídrico saturado-metanol (1,0 ml) a 10 mg de intermedio 21 para preparar una solución. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas antes de verter la solución de reacción en una solución mixta formada por 5,0 ml de metanol y 5,0 ml de amoniaco acuoso concentrado, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloroformo-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 30 : 10 : 1) preparando 7,0 mg del compuesto del

epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 22

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{25}H_{34}N_4O_5S$

5 (3) Espectro de masas (EMTP) m/z 502 $(M+H)^+$

(4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,22 (9H, s, t -Bu), 1,47 (2H, dq, piperidina), 1,93 (2H, d ancho, piperidina), 2,87 (3H, m, piperidina), 3,49 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 3,64 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 3,88 (2H, d ancho, piperidina), 4,11 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 6,95 (2H, d ancho, C_6H_4CO), 7,47 (2H, t ancho, C_6H_5), 7,54 (1H, t ancho, C_6H_5), 7,65 (2H, d ancho, C_6H_4CO), 7,83 (2H, m, C_4H_5)

10 **Ejemplo 21: (2S)-Bencenosulfonilamino-3-{4-(4-guanidinopiperidin-1-il)benzoilamino}propionato de t -butilo (Ejemplo de referencia, no pertenece a la invención)**

Se añadieron dioxano (0,1 ml) y 0,1 ml de agua a 18,8 mg de intermedio 22 para preparar una suspensión. Se añadieron diisopropiletilamina (0,03 ml) y 22 mg de clorhidrato de 1H-pirazol-1-carboxiamidina a la suspensión. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 31 horas. La solución de reacción se concentró entonces a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloroformo-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 30 : 10 : 1) preparando 17,1 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 21

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{26}H_{36}O_5S$

20 (3) Espectro de masas (EMBAR): m/z 544 $(M+H)^+$

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{25} +24^\circ$ (c 0,85, MeOH)

(5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,23 (9H, s, t -Bu), 1,62 (2H, dq, piperidina), 2,04 (2H, d ancho, piperidina), 2,99 (2H, ddd, piperidina), 3,48 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 3,63 (2H, m, $CONHCH_2CH$ y piperidina), 3,88 (2H, d ancho, piperidina), 4,12 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 6,98 (2H, d ancho, C_6H_4CO), 7,47 (2H, t ancho, C_6H_5), 7,54 (1H, t ancho, C_6H_5), 7,68 (2H, d, C_6H_4CO), 7,83 (2H, m, C_6H_5)

Ejemplo 22: Ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-{4-(4-guanidinopiperidin-1-il)benzoilamino}propiónico (Ejemplo de referencia, no pertenece a la invención)

Se añadió cloruro de metileno (0,5 ml) a 17,0 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 21 para preparar una solución, y se añadieron 0,5 ml de ácido trifluoroacético a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se concentró entonces a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-etanol-amoniaco acuoso concentrado-agua = 8 : 8 : 1 : 1), y luego por Sephadex LH-20 (sistema de desarrollo: metanol-amoniaco acuoso concentrado = 10 : 1) preparando 10,2 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 22

35 (1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{22}H_{28}N_6O_5S$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 488 $(M+H)^+$

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{23} +126^\circ$ (c 0,05, DMSO)

(5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,61 (2H, q ancho, piperidina), 2,01 (2H, d ancho, piperidina), 2,96 (2H, t, piperidina), 3,60 (3H, m, $CONHCH_2CH$ y piperidina), 3,74 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 3,85 (2H, d ancho, piperidina), 6,96 (2H, d ancho, C_6H_4CO), 7,47 (2H, t ancho, C_6H_5), 7,54 (1H, t ancho, C_6H_5), 7,70 (2H, d ancho, C_6H_4CO), 7,85 (2H, dd, C_6H_5)

Ejemplo 23: 3-[4-{4-(1H-Bencimidazol-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-(2S)-{(benciloxycarbonil)amino}propionato de t -butilo

45 Se añadió dimetilformamida (1,3 ml) a 42 mg de intermedio 19 para preparar una solución. Se añadió clorhidrato de (2S)-N-benciloxycarbonil-2,3-diaminopropionato de t -butilo (53,7 mg) se añadió a la solución. A continuación, se añadieron 25,4 mg de 1-hidroxibenzotriazol, 41 μ l de N-metilmorfolina, y 36 mg de clorhidrato de 1-etil-3-(3-

dimetilaminopropil)carbodiimida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (50 ml) para detener la reacción, seguido por tres extracciones con 50 ml de cloruro de metileno. La fase orgánica reunida se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-metanol = 7: 1) preparando 58,8 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 23

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{34}H_{40}N_6O_5$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 613 $(M+H)^+$

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{23} -11^\circ$ (c 1,0, MeOH)

(5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,42 (9H, s, t-Bu), 1,67 (2H, q ancho, piperidina), 2,15 (2H, m, piperidina), 3,06 (2H, t ancho, piperidina), 3,72 (2H, d, $CONHCH_2CH$), 3,85 (3H, m, piperidina), 4,36 (1H, t, $CONHCH_2CH$), 5,08 (2H, dd, $CH_2C_6H_5$), 6,99 (2H, d, C_6H_4CO), 7,02 (2H, m, bencimidazol), 7,23 (2H, m, bencimidazol), 7,31 (5H, m, $CH_2C_6H_5$), 7,70 (2H, d, C_6H_4CO)

Ejemplo 24: Ácido 3-[4-{4-(1H-bencimidazol-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-(2S)-{(benciloxycarbonil)amino}propiónico

Se añadió cloruro de metileno (0,5 ml) a 37,4 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 23 para preparar una solución. Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-etanol-amoniaco acuoso concentrado -agua = 8 : 8 : 1: 1) y luego por Sephadex LH-20 (sistema de desarrollo: metanol-amoniaco acuoso concentrado = 10: 1) preparando 7,0 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 24

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{30}H_{32}N_6O_5$

(3) Espectro de masas (EMBAR): m/z 557 $(M+H)^+$

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{23} -9,5^\circ$ (c 0,35, MeOH- NH_4OH conc (10: 1))

(5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 1,54 (2H, q ancho, piperidina), 2,01 (2H, d ancho, piperidina), 2,96 (2H, t ancho, piperidina), 3,56 (2H, m, $CONHCH_2CH$), 3,83 (3H, m, piperidina y $CONHCH_2CH$), 4,18 (1H, m, piperidina), 5,02 (2H, s, $CH_2C_6H_5$), 6,97 (2H, d, C_6H_4CO), 7,11 (4H, m, bencimidazol y $CH_2C_6H_5$), 7,32 (5H, m, bencimidazol y CH_2CH_5), 7,38 (2H, d, C_6H_4CO)

Ejemplo 25: (2S)-(Benciloxycarbonil)amino-3-[4-[4-{(1-t-butoxicarbonil-1H-bencimidazol-2-il)amino} piperidin-1-il]benzoilamino]propionato de t-butilo

Se añadió cloruro de metileno (1,0 ml) a 50 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 23 para preparar una solución. Se añadieron trietilamina (34 ml) y 47 ml de dicarbonato de di-t-butilo a temperatura ambiente a la solución. La mezcla se agitó durante una hora. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (30 ml) a la solución de reacción, seguido por tres extracciones con 30 ml de cloruro de metileno. La fase orgánica reunida se secó entonces sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-metanol = 7: 1) preparando 60 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 25

(1) Color y forma: Aceite incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{39}H_{48}N_6O_7$

(3) Espectro de masas (EMBAR): m/z 713 $(M+H)^+$

(4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,46 (9H, s, t-Bu), 1,70 (9H, s, t-Bu), 1,96 (2H, s ancho, piperidina), 2,27 (2H, dd ancho, piperidina), 3,12 (2H, t ancho, piperidina), 3,80 (4H, m, $CONHCH_2CH$ y piperidina), 4,19 (1H, m, piperidina), 4,44 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 5,11 (2H, s, $CH_2C_6H_5$), 6,89 (2H, d, C_6H_4CO), 7,03 (1H, dt, bencimidazol), 7,19 (1H, dt, bencimidazol), 7,33 (5H, m, $CH_2C_6H_5$), 7,39 (1H, d, bencimidazol), 7,59 (1H, d, bencimidazol), 7,67 (2H, d, C_6H_4CO)

Ejemplo 26: (2S)-Amino-3-[4-{4-[(1-t-butoxicarbonil-1H-bencimidazol-2-il)amino]piperidin-1-il]benzoilamino]propionato de t-butilo

Se añadieron tetrahidrofurano (17,5 ml), 5,0 ml de agua, y 2,5 ml de ácido acético a 50 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 25 para preparar una solución. Se añadió paladio al 10%-carbón (50 mg) a la solución. La mezcla se agitó intensamente bajo una presión de hidrógeno de una atm a temperatura ambiente durante 14 horas. Los insolubles se recogieron entonces por filtración y se lavó dos veces con etanol. El filtrado se combinó con las aguas de lavado, seguido por neutralización con una solución acuosa 1N de hidróxido sódico y concentración a 30 °C a presión reducida para eliminar el tetrahidrofurano y el etanol. Se añadió sal a la solución acuosa preparando una solución saturada que se extrajo seguidamente tres veces con 50 ml de cloruro de metileno. La fase orgánica reunida se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-metanol = 7: 1) preparando 26,1 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 26

- (1) Color y forma: Aceite incoloro
- (2) Fórmula molecular: $C_{31}H_{42}N_6O_5$
- (3) Espectro de masas (EMTP) m/z 579 ($M+H$)⁺
- (4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{23} +14^\circ$ (c 0,97, MeOH)
- (5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,47 (9H, s, t-Bu), 1,70 (9H, s, t-Bu), 1,72 (2H, dq ancho, piperidina), 2,28 (2H, dd ancho, piperidina), 3,12 (2H, ddd, piperidina), 3,47 (1H, m, $CONHCH_2CH$), 3,61 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 3,81 (3H, m, piperidina y $CONHCH_2CH$), 4,20 (1H, m, piperidina), 6,92 (2H, d, C_6H_4CO), 7,04 (1H, ddd, bencimidazol), 7,20 (1H, dt, bencimidazol), 7,39 (1H, d, bencimidazol), 7,60 (1H, d, bencimidazol), 7,70 (2H, d, C_6H_4CO)

Ejemplo 27: (2S)-(Butano-1-sulfonilaminol-3-[4-{4-[(1-t-butoxicarbonil-1H-bencimidazol-2-il)amino] piperidin-1-il]benzoilamino]propionato de t-butilo

Se añadió dimetilformamida (0,5 ml) a 10,5 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 26 para preparar una solución. Se añadieron diisopropiletilamina (6,5 ml) y 2,4 ml de cloruro de n-butanosulfonilo a temperatura ambiente a la solución. La mezcla se agitó durante 1,5 horas. Se añadió piperazina (5 mg), seguido por agitación durante 5 min. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (30 ml) a la solución de reacción, seguido por tres extracciones con 30 ml de acetato de etilo. La fase orgánica reunida se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: hexano-acetato de etilo = 1: 2) preparando 10,5 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 27

- (1) Color y forma: Aceite incoloro
- (2) Fórmula molecular: $C_{35}H_{50}N_6O_7S$
- (3) Espectro de masas (EMTP) m/z 699 ($M+H$)⁺
- (4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{23} -1,5^\circ$ (c 0,65, MeOH)
- (5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0,92 (3H, t, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,42 (2H, sextuplete, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,50 (9H, s, t-Bu), 1,70 (9H, s, t-Bu), 1,70 (2H, m, piperidina), 1,78 (2H, sextuplete, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2,28 (2H, dd ancho, piperidina), 3,03 (2H, ddd, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3,13 (2H, ddd, piperidina), 3,68 (1H, ddd, $CONHCH_2CH$), 3,79 (2H, d ancho, piperidina), 3,90 (1H, ddd, $CONHCH_2CH$), 4,19 (1H, dt, $CONHCH_2CH$), 4,21 (1H, m, piperidina), 6,92 (2H, d, C_6H_4CO), 7,13 (1H, dt, bencimidazol), 7,20 (1H, dt, bencimidazol), 7,39 (1H, d, bencimidazol), 7,59 (1H, d, bencimidazol), 7,70 (2H, d, C_6H_4CO)

Ejemplo 28: Ácido (2S)-butano-1-sulfonilamino-3-[4-{4-(1H-bencimidazol-2-ilamino)piperidin-1-il]benzoilamino]propiónico

Se añadió cloruro de metileno (0,5 ml) a 15,2 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 27 para preparar una solución. Se añadieron anisol (5 ml) y 0,5 ml de ácido trifluoroacético a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloroformo-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 30 : 10 : 1) y luego por Sephadex LH-20 (sistema de desarrollo: metanol-amoniaco acuoso concentrado = 10: 1) preparando 7,5 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 28

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{26}H_{34}N_6O_5S$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 543 $(M+H)^+$

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{23}$ 5,9° (c 0,38, MeOH-NH₄OH conc (10: 1))

- 5 (5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 0,89 (3H, t, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,39 (2H, sextuplete, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,75 (4H, m, piperidina y CH₂CH₂CH₂CH₃), 2,12 (2H, d ancho, piperidina), 3,02 (4H, m, CH₂CH₂CH₂CH₃ y piperidina), 3,63 (1H, dd, CONHCH₂CH), 3,75 (2H, m, piperidina y CONHCH₂CH), 3,88 (2H, d ancho, piperidina), 4,04 (1H, dd, CONHCH₂CH), 6,98 (2H, d, C₆H₄CO), 7,23 (2H, dd, bencimidazol), 7,36 (2H, dd, bencimidazol), 7,75 (2H, d, C₆H₄CO)

10 **Ejemplo 29: Ácido (2S)-amino-3-[4-{4-(1H-bencimidazol-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]propiónico**

Se añadió cloruro de metileno (1,0 ml) a 21 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 26 para preparar una solución. Se añadió ácido trifluoroacético (0,1 ml) a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-etanol-amoniaco acuoso concentrado-agua = 8 : 8 : 1 : 1) y luego por Sephadex LH-20 (sistema de desarrollo: metanol-amoniaco acuoso concentrado = 10: 1) preparando 8,7 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 29

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{22}H_{26}N_6O_3$

- 20 (3) Espectro de masas (EMTP) m/z 423 $(M+H)^+$

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{23}$ 2,8° (c 0,44, MeOH- NH₄OH conc (1: 1))

(5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,71 (2H, dq ancho, piperidina), 2,17 (2H, d ancho, piperidina), 3,06 (2H, ddd ancho, piperidina), 3,82 (4H, m, CONHCH₂CH, y piperidina), 3,95 (2H, d ancho, piperidina), 7,02 (2H, d, C₆H₄CO), 7,13 (2H, dd, bencimidazol), 7,29 (2H, dd, bencimidazol), 7,77 (2H, d, C₆H₄CO)

25 **Ejemplo 30: 3-[4-[4-[(1-t-Butoxicarbonil-1H-bencimidazol-2-il)amino]piperidin-1-il]benzoilamino]-(2S)- {(2-4-6-trimetilbencenosulfonil)amino}propionato de t-butilo**

Se añadió dimetilformamida (0,5 ml) a 20,2 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 26 para preparar una solución. Se añadieron diisopropiletilamina (10,3 ml) y 6,3 mg de cloruro de 2,4,6-trimetilbencenosulfonilo a temperatura ambiente a la solución. La mezcla se agitó durante 1,5 horas. A continuación, se añadió 5 mg de piperazina, y se agitó la mezcla durante otros 5 minutos más. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (30 ml) a la solución de reacción, seguido por tres extracciones con 30 ml de acetato de etilo. La fase orgánica reunida se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: hexano-acetato de etilo = 1: 2) preparando 10,0 mg del compuesto del epígrafe.

35 **Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 30**

(1) Color y forma: Aceite incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{40}H_{52}N_6O_7S$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 761 $(M+H)^+$

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{23}$ +20° (c 0,50, MeOH)

- 40 (5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,30 (9H, s, t-Bu), 1,70 (9H, s, t-Bu), 1,72 (2H, m, piperidina), 2,27 (3H, s, C₆H₂Me), 2,28 (2H, m, piperidina), 2,65, (6H, s, C₆H₂Me), 3,14 (2H, ddd, piperidina), 3,58 (1H, ddd, CONHCH₂CH), 3,83 (4H, m, piperidina y CONHCH₂CH), 4,21 (1H, m, piperidina), 6,92 (2H, d, C₆H₄CO), 6,93 (2H, s, C₆H₂Me), 7,04 (1H, ddd, bencimidazol), 7,20 (1H, dt, bencimidazol), 7,40 (1H, d, bencimidazol), 7,60 (1H, d, bencimidazol), 7,70 (2H, d, C₆H₄CO)

45 **Ejemplo 31: Ácido 3-[4-{4-(1H-bencimidazol-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-(2S)-{(2,4,6-trimetilbencenosulfonil)amino}propiónico**

Se añadió cloruro de metileno (0,5 ml) a 10 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 30 para preparar una solución. Se añadieron anisol (3 ml) y 0,5 ml de ácido trifluoroacético a 0 °C a la solución. La mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante cuatro horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloroformo-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 30 : 10 : 1) y luego por Sephadex LH-20 (sistema de desarrollo: metanol-amoniaco acuoso concentrado = 10: 1) preparando 5,0 mg del compuesto del epígrafe.

5 Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 31

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{31}H_{36}N_6O_5S$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 605 (M+H)

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{27} 55^\circ$ (c 0,25, MeOH-NH₄OH conc (1: 1))

10 (5) Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,70 (2H, q ancho, piperidina), 2,15 (2H, d ancho, piperidina), 2,22 (3H, s, C₆H₂Me), 2,63 (6H, s, C₆H₂Me), 3,05 (2H, t ancho, piperidina), 3,62 (3H, m, CONHCH₂CE), 3,81 (1H, m, piperidina), 3,92 (2H, d ancho, piperidina), 6,92 (2H, s, C₆H₂Me), 6,99 (2H, d, C₆H₄CO), 7,10 (2H, dd, bencimidazol), 7,27 (2H, dd, bencimidazol), 7,69 (2H, d, C₆H₄CO)

15 **Ejemplo 32: 3-[4-[4-((1-t-Butoxicarbonil-1H-bencimidazol-2-il)amino)piperidin-1-il]benzoilamino](2S)- {(4-fluorobencenosulfonil)amino}propionato de t-butilo**

Se añadió dimetilformamida (0,5 ml) a 26,1 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 26 para preparar una solución. Se añadieron diisopropiletilamina (16 ml) y 8,8 mg de cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo a temperatura ambiente a la solución. La mezcla se agitó durante 2,5 horas, y se añadieron 5 mg de piperazina, seguido por agitación durante otros 5 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (30 ml) a la solución de reacción, seguido por tres extracciones con 30 ml de acetato de etilo. La fase orgánica reunida se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: hexano-acetato de etilo = 1: 2) preparando 23,0 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 32

25 (1) Color y forma: Aceite incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{37}H_{45}N_6O_7FS$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 737 (M+H)⁺

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{26} +17^\circ$ (c 1,2, MeOH)

30 (5) Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,32 (9H, s, t-Bu), 1,70 (9H, s, t-Bu), 1,72 (2H, m, piperidina), 2,28 (2H, dd ancho, piperidina), 3,14 (2H, ddd, piperidina), 3,58 (1H, ddd, CONHCH₂CH), 3,80 (2H, dt ancho, piperidina), 3,90 (2H, m, CONHCH₂CH), 4,21 (1H, m, piperidina), 6,92 (2H, d, C₆H₄CO), 7,03 (1H, dt, bencimidazol), 7,15 (2H, t, C₆H₄F), 7,20 (1H, dt, bencimidazol), 7,39 (1H, d, bencimidazol), 7,59 (1H, d, bencimidazol), 7,69 (2H, d, C₆H₄CO), 7,87 (2H, dd, C₆H₄F)

35 **Ejemplo 33: Ácido 3-[4-(4-{1H-bencimidazol-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-(2S)-{(4-fluorobencenosulfonil)amino}propiónico**

Se añadió cloruro de metileno (0,5 ml) a 23,0 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 32 para preparar una solución. Se añadieron anisol (7 ml) y 0,5 ml de ácido trifluoroacético a 0 °C a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloroformo-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 30 : 10 : 1) y luego por Sephadex LH-20 (sistema de desarrollo: metanol-amoniaco acuoso concentrado = 10: 1) preparando 10,0 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 33

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{28}H_{29}N_6O_5FS$

45 (3) Espectro de masas (EMBAR): m/z 581 (M+H)⁺

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{27} 36^\circ$ (c 0,50, MeOH-NH₄OH conc. (1: 1))

(5) Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,72 (2H, q ancho, piperidina), 2,15 (2H, d ancho, piperidina), 3,04 (2H, t ancho, piperidina), 3,57 (1H, dd, CONHCH₂CH), 3,64 (1H, dd, CONHCH₂CH), 3,78 (1H,

dd, CONHCH₂CH), 3,80 (1H, m, piperidina), 3,92 (2H, d ancho, piperidina), 6,99 (2H, d, C₆H₄CO), 7,17 (4H, m, bencimidazol y C₆H₄F), 7,29 (2H, dd, bencimidazol), 7,70 (2H, d, C₆H₄CO), 7,89 (2H, dd, C₆H₄F)

Ejemplo 34: 3-[4-[4-((1-t-Butoxicarbonil-1H-bencimidazol-2-il)amino)piperidin-1-il]benzoilamino]-(2S)-{(4-nitrobencenosulfonil)amino}propionato de t-butilo

- 5 Se añadió dimetilformamida (1,0 ml) a 45,0 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 26 para preparar una solución. Se añadieron diisopropiletilamina (30 ml) y 17,2 mg de cloruro de 4-nitrobencenosulfonilo a temperatura ambiente a la solución. La mezcla se agitó durante 2,5 horas. Se añadió entonces piperazina (5 mg), seguido por agitación durante otros 5 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (50 ml) a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo tres veces con 50 ml de acetato de etilo. La fase orgánica reunida se
- 10 secó sobre sulfato sódico anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: hexano-acetato de etilo = 1: 1) preparando 54,2 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 34

- (1) Color y forma: Aceite amarillo
- 15 (2) Fórmula molecular: C₃₇H₄₅N₇O₉S
- (3) Espectro de masas (EMTP) m/z 764 (M+H)⁺
- (4) Rotación específica: [α]_D²⁸ -5,2° (c 1,1, MeOH)
- (5) Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,36 (9H, s, t-Bu), 1,70 (9H, s, t-Bu), 1,73 (2H, m, piperidina), 2,29 (2H, dd ancho, piperidina), 3,14 (2H, ddd, piperidina), 3,66 (1H, ddd, CONHCH₂CH), 3,80 (3H, m, piperidina y CONHCH₂CH), 4,08 (1H, m, CONHCH₂CH), 4,22 (1H, m, piperidina), 6,87 (2H, d, C₆H₄CO), 7,04 (1H, dt, bencimidazol), 7,20 (1H, dt, bencimidazol), 7,40 (1H, d, bencimidazol), 7,59 (3H, m, bencimidazol y C₆H₄CO), 8,01 (2H, m, C₆H₄NO₂), 8,21 (2H, d ancho, C₆H₄NO₂)
- 20

Ejemplo 35: Ácido 3-4-{4-(1H-bencimidazol-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-(2S)-{(4-nitrobencenosulfonil)amino}propiónico

- 25 Se añadió cloruro de metileno (1,0 ml) a 58,0 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 34 para preparar una solución. Se añadieron anisol (17 ml) y 1,0 ml de ácido trifluoroacético a 0 °C a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloroformo-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 30 : 10 : 1) preparando 15,1 mg del compuesto del epígrafe.

30 Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 35

- (1) Color y forma: Sólido amarillo
- (2) Fórmula molecular: C₂₈H₂₉N₇O₇S
- (3) Espectro de masas (EMTP) m/z 609 (M+H)⁺
- (4) Rotación específica: [α]_D²⁸ 24° (c 0,20, MeOH-NH₄OH conc. (10: 1))
- (5) Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,68 (2H, q ancho, piperidina), 2,18 (2H, d ancho, piperidina), 3,07 (2H, t ancho, piperidina), 3,58 (2H, m, CONHCH₂CH), 3,91 (4H, m, CONHCH₂CH y piperidina), 6,91 (2H, d, C₆H₄CO), 6,96 (2H, dd, bencimidazol), 7,20 (2H, dd, bencimidazol), 7,55 (2H, d, C₆H₄CO), 8,00 (2H, dt, C₆H₄NO₂), 8,14 (2H, dt, C₆HNO₂)
- 35

Ejemplo 36: Ácido (2S)-{4-(aminobencenosulfonil)amino-3-[4-{4-(1H-bencimidazol-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico

- Se añadió etanol (5,0 ml) a 15,0 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 35 para preparar una solución, y se añadieron 15 mg de paladio al 10%-carbón a la solución. La mezcla se agitó intensamente bajo una presión de hidrógeno de una atm a temperatura ambiente durante 3 horas. Los insolubles se recogieron por filtración y luego se lavó dos veces con metanol. El filtrado se combinó con las aguas de lavado, seguido por concentración a presión
- 45 reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-metanol = 7: 1) y luego por Sephadex LH-20 (sistema de desarrollo: metanol-amoniaco acuoso concentrado = 10: 1) preparando 2,5 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 36

- (1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{28}H_{31}N_7O_5S$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 578 $(M+H)^+$

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{23} +101^\circ$ (c 0,14, MeOH)

5 (5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,66 (2H, dq, piperidina), 2,16 (2H, d ancho, piperidina), 3,06 (2H, ddd, piperidina), 3,52 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 3,63 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 3,69 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 3,85 (1H, ddd, piperidina), 3,91 (2H, d ancho, piperidina), 6,62 (2H, d ancho, $C_6H_4NH_2$), 6,96 (2H, dd, bencimidazol), 7,01 (2H, d, C_6H_4CO), 7,19 (2H, dd, bencimidazol), 7,53 (2H, d ancho, $C_6H_4NH_2$), 7,73 (2H, d, C_6H_4CO)

Intermedio 23: 1-(Etoxicarbonil)-4-((1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)amino)piperidina

10 Se añadió 4-amino-1-piperidin-carboxilato de etilo (3,36 g) a 1,50 g de 2-cloroimidazo[4,5-b]piridina (F. Jung et al., J. Med. Chem., 34(3), 1110, 1991). La mezcla se agitó a 170 °C durante 7 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La solución de reacción se vertió entonces en una solución mixta de 300 ml de cloruro de metileno y 300 ml de una solución acuosa saturada de carbonato sódico con agitación. Se separó la fase orgánica, y la fase acuosa se extrajo dos veces con 200 ml de cloruro de metileno. La fase orgánica reunida se secó sobre sulfato sódico anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-metanol = 15: 1) preparando 1,12 g del compuesto del epígrafe.

15

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 23

(1) Color y forma: Amorfo incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{14}H_{19}N_5O_2$

20 (3) Espectro de masas (EMTP) m/z 290 $(M+H)^+$

(4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,25 (3H, t, CO_2Et), 1,54 (2H, m, piperidina), 2,17 (2H, m, piperidina), 2,96 (2H, t ancho, piperidina), 4,09 (3H, m, piperidina), 4,12 (2H, q, CO_2Et), 6,96 (1H, dd ancho, C_6H_3N), 7,46 (1H, m, C_6H_3N), 7,99 (1H, m, C_6H_3N)

Intermedio 24: 4-((1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)amino)piperidina

25 Se añadió ácido bromhídrico al 47% (9,0 ml) a 500 mg de intermedio 23 para preparar una solución. La solución se calentó a reflujo durante 5 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La solución de reacción se vertió entonces en amoníaco acuoso con agitación bajo enfriamiento a 0 °C. La solución mixta se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por Amberlyst 15 (sistema de desarrollo: metanol-amoníaco acuoso concentrado-agua = 4 : 3 : 1) preparando 226 mg del compuesto del epígrafe.

30 Propiedades fisicoquímicas del intermedio 24

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{11}H_{15}N_5$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 218

35 (4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,50 (2H, dq, piperidina), 2,07 (2H, d ancho, piperidina), 2,74 (2H, dt, piperidina), 3,10 (2H, dt, piperidina), 3,80 (1H, tt, piperidina), 6,96 (1H, dd, C_6H_3N), 7,46 (1H, dd, C_6H_3N), 7,92 (1H, dd, C_6H_3N)

Intermedio 25: 4-[4-((1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)amino)piperidin-1-il]benzoato de etilo

40 Se añadió dimetil sulfóxido (1,0 ml) a 188 mg de intermedio 24 para preparar una solución, y se añadieron 152 ml de 4-fluorobenzoato de etilo a la solución. La mezcla se agitó a 130 °C durante 18 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato sódico (100 ml), seguido por tres extracciones con 100 ml de cloruro de metileno. La fase orgánica reunida se secó sobre sulfato sódico anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-metanol = 20: 1) preparando 147 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 25

45 (1) Color y forma: Sólido amarillo

(2) Fórmula molecular: $C_{20}H_{23}N_5O_2$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 366 $(M+H)^+$

(4) Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,28 (3H, t, CO_2Et), 1,54 (2H, q ancho, piperidina), 2,20 (2H, d ancho, piperidina), 3,01 (2H, m, piperidina), 3,90 (3H, m, piperidina), 4,23 (2H, q, CO_2Et), 6,90 (1H, m, $\text{C}_6\text{H}_3\text{N}$), 7,00 (2H, d, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}$), 7,36 (1H, m, $\text{C}_6\text{H}_3\text{N}$), 7,77 (2H, d, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}$), 7,92 (1H, m, $\text{C}_6\text{H}_3\text{N}$)

Ejemplo 37: (2S)-Bencenosulfonilamino-3-[4-[4-((1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)amino)piperindin-1-il]-benzoilamino] propionato de t-butilo

Se añadieron tetrahidrofurano (4,5 ml) y 1,5 ml de metanol a 100 mg de intermedio 25 para preparar una solución, y se añadieron 1,5 ml de una solución acuosa 1N de hidróxido sódico a la solución. La mezcla se agitó a 40 °C durante 7 horas y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloroformo-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 30 : 10 : 1) preparando 92 mg de un compuesto bruto. A continuación, se añadieron 3,0 ml de dimetilformamida al compuesto bruto para preparar una suspensión. Se añadió clorhidrato de (2S)-N-bencenosulfonil-2,3-diaminopropionato de t-butilo (111 mg) a la suspensión. A continuación, se añadieron 56 mg de 1-hidroxibenzotriazol, 90 μl de N-metilmorfolina, y 79 mg de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (60 ml) y 30 ml de una solución acuosa saturada de carbonato potásico a la solución de reacción, seguido por tres extracciones con 60 ml de cloruro de metileno. La fase orgánica reunida se secó sobre sulfato sódico anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-metanol = 10 : 1) preparando 83,2 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 37

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 620 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{24} +29^\circ$ (c 0,85, MeOH)

(5) Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,12 (9H, s, t-Bu), 1,56 (2H, q ancho, piperidina), 2,01 (2H, d ancho, piperidina), 2,95 (2H, m, piperidina), 3,31 (1H, m, CONHCH_2CH), 3,44 (1H, m, CONHCH_2CH), 3,87 (3H, m, piperidina), 4,20 (1H, t ancho, CONHCH_2CH), 6,88 (1H, m, $\text{C}_6\text{H}_3\text{N}$), 6,96 (2H, d, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}$), 7,36 (1H, m, $\text{C}_6\text{H}_3\text{N}$), 7,51 (2H, t, C_6H_5), 7,57 (1H, t, C_6H_5), 7,64 (2H, d, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}$), 7,76 (2H, d ancho, C_6H_5), 8,17 (1H, t, $\text{C}_6\text{H}_3\text{N}$)

Ejemplo 38: Ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-[4-((1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)amino)piperidin-1-il]-benzoilamino]propiónico

Se añadió cloruro de metileno (0,5 ml) a 42,0 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 37 para preparar una solución. Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-etanol-amoniaco acuoso concentrado-agua = 8 : 8 : 1 : 1) y luego se purificó por Sephadex LH-20 (sistema de desarrollo: metanol-amoniaco acuoso concentrado = 10: 1) preparando 38,0 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 38

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$

(3) Espectro de masas (EMBAR): m/z 564 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{23} +53^\circ$ (c 0,35, MeOH- NH_4OH conc. (10: 1))

(5) Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,57 (2H, q ancho, piperidina), 2,01 (2H, d ancho, piperidina), 2,96 (2H, t, piperidina), 3,33 (1H, m, CONHCH_2CH), 3,45 (1H, m, CONHCH_2CH), 3,89 (3H, m, piperidina), 3,96 (1H, t, CONHCH_2CH), 6,85 (1H, t ancho, $\text{C}_6\text{H}_3\text{N}$), 6,96 (2H, d, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}$), 7,38 (1H, dd, $\text{C}_6\text{H}_3\text{N}$), 7,46 (2H, m, C_6H_5), 7,54 (1H, t ancho, C_6H_5), 7,62 (2H, d, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}$), 7,75 (2H, m, C_6H_5), 8,18 (1H, t ancho, $\text{C}_6\text{H}_3\text{N}$)

Intermedio 26: 4-[4-[3-{2-(t-Butoxicarbonilamino)etil}tioureido]piperidin-1-il]-benzoato de etilo

Se añadió tetrahidrofurano (0,5 ml) a 30,0 mg de intermedio 3 para preparar una solución. Se añadió una solución (0,5 ml) de 29 mg de N-t-butoxicarbonil-2-isotiocianatoetilamina en tetrahidrofurano a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-

metanol = 7: 1) preparando 50,1 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 26

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{22}H_{34}N_4O_4S$

5 (3) Espectro de masas (EMTP) m/z 451 (M+H)⁺

(4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,37 (3H, t, CO_2Et), 1,42 (9H, s, t-Bu), 1,62 (2H, m, piperidina), 2,15 (2H, m, piperidina), 3,03 (2H, t ancho, piperidina), 3,31 (2H, m, CH_2CH_2), 3,55 (2H, m, CH_2CH_2), 3,85 (2H, d ancho, piperidina), 4,33 (2H, q, CO_2Et), 4,98 (1H, m, piperidina), 6,97 (2H, d, C_6H_4CO), 7,92 (2H, d, C_6H_4CO)

10 **Intermedio 27: 4-{4-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoato de etilo**

Se añadieron etanol (0,5 ml) y 0,5 ml de bromuro de etilo a 14,2 mg de intermedio 26 para preparar una solución. La solución se agitó a 60 °C durante 13 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró entonces a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-metanol = 7: 1) preparando un compuesto bruto. A continuación, se añadieron 0,5 ml de agua y 1,0 ml de ácido trifluoroacético al compuesto bruto para preparar una solución. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió etanol (1,0 ml) al residuo para preparar una solución. Se añadió esta solución gota a gota a una solución (1,0 ml) de 18,0 mg de etóxido sódico en etanol durante un período de 3 horas. La mezcla se agitó seguidamente a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-metanol = 7: 1) preparando 6,1 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 27

(1) Color y forma: Aceite incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{17}H_{24}N_4O_2$

25 (3) Espectro de masas (EMTP) m/z 317 (M+H)⁺

(4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,37 (3H, t, CO_2Et), 1,76 (2H, q ancho, piperidina), 2,02 (2H, d ancho, piperidina), 2,95 (2H, ddd, piperidina), 3,53 (1H, m, piperidina), 3,70 (4H, s, CH_2CH_2), 3,76 (2H, d ancho, piperidina), 4,32 (2H, q, CO_2Et), 6,81 (2H, d, C_6H_4CO), 7,89 (2H, d, C_6H_4CO)

Intermedio 28: 4-[4-{[4,5-Dihidro-1-(4-metoxibencil)-1H-imidazol-2-il]amino}piperidin-1-il]-benzoato de etilo

30 Se añadió dimetilformamida (1,5 ml) a 43,9 mg de intermedio para preparar una solución. Se añadieron carbonato potásico (58 mg) y 23 ml de cloruro de 4-metoxibencilo a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió entonces una solución acuosa saturada de carbonato potásico (60 ml), seguido por tres extracciones con 60 ml de cloruro de metileno. La fase orgánica reunida se secó sobre sulfato sódico anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a destilación azeotrópica dos veces con tolueno. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloroformo-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 30 : 10 : 1) preparando 15,0 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 28

(1) Color y forma: Aceite incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{25}H_{32}N_4O_3$

40 (3) Espectro de masas (EMTP) m/z 437 (M+H)⁺

(4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,35 (3H, t, CO_3Et), 1,74 (2H, dq, piperidina), 2,06 (2H, d ancho, piperidina), 2,96 (2H, t ancho, piperidina), 3,62 (5H, m, piperidina y CH_2CH_2), 3,79 (3H, s, $CH_2C_6H_4OMe$), 4,02 (2H, d ancho, piperidina), 4,30 (2H, q, CO_2Et), 4,47 (2H, s, $CH_2H_6O_4Me$), 6,94 (2H, d, C_6H_4CO), 6,99 (2H, d, $CH_2C_6H_4OMe$), 7,21 (2H, d, $CH_1C_6H_4OMe$), 7,87 (2H, d, C_6H_4CO)

45 **Ejemplo 39: (2S)-Bencenosulfonilamino-3-[4-[4-{[4,5-dihidro-1-(4-metoxibencil)-1H-imidazol-2-il]-amino}piperidin-1-il]benzoilamino]propionato de t-butilo (Ejemplo de referencia, no pertenece a la invención)**

Se añadieron tetrahidrofurano (1,5 ml) y 0,5 ml de metanol a 18,0 mg de intermedio 28 para preparar una solución. Se añadió una solución acuosa 1N de hidróxido sódico (0,5 ml) a la solución. La mezcla se agitó a 40 °C durante 5 horas y luego se concentró a presión reducida. Se añadió agua (2 ml) al residuo. A continuación, la mezcla se ajustó

a pH 4 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N con agitación. El precipitado resultante se recogió por filtración a través de un filtro de vidrio, se lavó dos veces con agua y luego se secó preparando 14,2 mg de un compuesto bruto. A continuación, se añadió dimetilformamida (0,5 ml) a este compuesto para preparar una suspensión. Se añadió clorhidrato de (2S)-N-bencenosulfonil-2,3-diaminopropionato de t-butilo (14,0 mg) a la suspensión. A continuación, se añadieron 7,0 mg de 1-hidroxibenzotriazol, 20 4 de N-metilmorfolina, y 10,0 mg de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a destilación azeotrópica dos veces con tolueno. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloroformo-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 30 : 10 : 1) preparando 20,8 mg del compuesto del epígrafe.

10 Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 39

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{36}H_{46}N_6O_6S$

(3) Espectro de masas (EMBAR): m/z 691 (M+H)

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{24} +22^\circ$ (c 1,0, MeOH)

15 (5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,23 (9H, s, t-Bu), 1,84 (2H, m, piperidina), 1,98 (2H, m, piperidina), 2,68 (2H, m, piperidina), 3,26 (2H, t ancho, CH_2CH_2), 3,52 (4H, m, CH_2CH_2 y piperidina), 3,64 (1H, m, $CONHCH_2CH$), 3,72 (4H, m, $CONHCH_2CH$ y $CH_2C_6H_4OMe$), 3,94 (1H, m, piperidina), 4,08 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 4,54 (2H, dd, $CH_2CH_6O_4Me$), 6,50 (2H, d ancho, C_6H_4CO), 6,76 (2H, d, $CH_2C_6H_4OMe$), 7,06 (2H, d, $CH_2C_6H_4OMe$), 7,30 (2H, t ancho, C_6H_5), 7,39 (1H, t ancho, C_6H_5), 7,67 (2H, d ancho, C_6H_4CO), 7,77 (2H, d, C_6H_5)

Ejemplo 40: Ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-{4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]propiónico (Ejemplo de referencia, no pertenece a la invención)

Se añadió cloruro de metileno (0,5 ml) a 20,0 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 39 para preparar una solución. Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a la solución, y se agitó la mezcla a 40 °C durante 20 horas. La solución de reacción se concentró entonces a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-etanol-amoniaco acuoso concentrado-agua = 8 : 8 : 1 : 1) y luego se purificó por Sephadex LH-20 (sistema de desarrollo: metanol-amoniaco acuoso concentrado = 10: 1) preparando 12,1 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 40

30 (1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{24}H_{30}N_6O_5S$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 515 (M+H)⁺

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{23} +31^\circ$ (c 0,16, DMSO)

35 (5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 1,42 (2H, q ancho, piperidina), 1,85 (2H, m, piperidina), 2,72 (2H, m, piperidina), 3,08 (1H, t ancho, $CONHCH_2CH$), 3,35 (2H, m, $CONHCH_2CH$ y piperidina), 3,56 (4H, s, CH_2CH_2), 3,64 (3H, m, piperidina y $CONHCH_2CH$), 6,89 (2H, d, C_6H_4CO), 7,54 (2H, t ancho, C_6H_5), 7,60 (3H, m, C_6H_5 y C_6H_4CO), 7,81 (2H, d ancho, C_6H_5)

Intermedio 29: 4-{4-(4,5,6,7-Tetrahidro-1H-[1,3]diazepin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoato de etilo

Se añadió tetrahidrofurano (2,0 ml) a 100 mg de intermedio 3 para preparar una solución. Se añadió una solución (0,5 ml) de 111 mg de N-t-butoxicarbonil-4-isotiocianatobutilamina en tetrahidrofurano a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-metanol = 7 : 1) preparando 230,3 mg de un compuesto bruto. A continuación, se añadieron 4,0 ml de etanol y 4,0 ml de bromuro de etilo al compuesto bruto para preparar una solución. La solución se agitó a 60 °C durante 24 horas. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-metanol = 7 : 1) preparando 161,1 mg de un compuesto bruto. Se añadieron entonces agua (1,0 ml) y 1,0 ml de ácido trifluoroacético a 138,2 mg del compuesto bruto para preparar una solución. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió etanol (5,0 ml) al residuo para preparar una solución. Esta solución se añadió gota a gota a temperatura ambiente a una solución (5,0 ml) de 149 mg de etóxido sódico en etanol durante un período de 2 horas, seguido por agitación durante otras 13 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-metanol = 7 : 1) preparando 71,8 mg del

compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 29

(1) Color y forma: Aceite incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{17}H_{24}N_4O_2$

5 (3) Espectro de masas (EMTP) m/z 317 $(M+H)^+$

(4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,26 (3H, t, CO_2Et), 1,51 (2H, dq, piperidina), 1,61 (4H, tt, $CH_2CH_2CH_2CH_2$), 1,91 (2H, d ancho, piperidina), 2,90 (2H, ddd, piperidina), 3,18 (4H, m, $CH_2CH_2CH_2CH_2$), 3,54 (1H, tt, piperidina), 3,83 (2H, d ancho, piperidina), 4,20 (2H, q, CO_2Et), 6,87 (2H, d ancho, C_6H_4CO), 7,76 (2H, d ancho, C_6H_4CO)

10 **Ejemplo 41: (2S)-Bencenosulfonilamino-3-[4-{4-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,3]diazepin-2-ilamino)-piperidin-1-il}benzoilamino]propionato de t-butilo**

Se añadieron tetrahidrofurano (0,6 ml) y 0,2 ml de metanol a 6,9 mg de intermedio 29 para preparar una solución. Se añadió una solución acuosa 1N de hidróxido sódico (0,2 ml) a la solución. La mezcla se agitó a 40 °C durante 2,5 horas y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloroformo-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 30 : 10 : 1) preparando 4,5 mg de un compuesto bruto. Se añadió entonces dimetilformamida (0,5 ml) al compuesto bruto para preparar una solución. Se añadió clorhidrato de (2S)-N-bencenosulfonil-2,3-diaminopropionato de t-butilo (6,7 mg) a la solución. A continuación, se añadieron 3,2 mg de 1-hidroxibenzotriazol, 11 μ l de N-metilmorfolina, y 4,6 mg de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a destilación azeotrópica dos veces con tolueno, y se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-metanol = 7: 1) preparando 2,0 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 41

(1) Color y forma: Aceite incoloro

25 (2) Fórmula molecular: $C_{30}H_{42}N_6O_6S$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 599 $(M+H)^+$

(4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,26 (9H, s, t-Bu), 1,55 (2H, m, piperidina), 1,61 (4H, m, $CH_2CH_2CH_2CH_2$), 1,94 (2H, d ancho, piperidina), 2,85 (2H, t ancho, piperidina), 3,22 (4H, m, $CH_2CH_2CH_2CH_2$), 3,52 (2H, m, piperidina), 3,70 (1H, m, $CONHCH_2CH$), 3,78 (1H, m, $CONHCH_2CH$), 3,88 (1H, m, piperidina), 4,09 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 6,59 (2H, d, C_6H_4CO), 7,41 (2H, t ancho, C_6H_5), 7,49 (1H, t ancho, C_6H_5), 7,66 (2H, d, C_6H_4CO), 7,85 (2H, d ancho, C_6H_5)

30 **Ejemplo 42: Ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-{4-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,3]diazepin-2-ilamino) piperidin-1-il}benzoilamino]propiónico**

Se añadió cloruro de metileno (0,5 ml) a 2,0 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 41 para preparar una solución. Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloroformo-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 30 : 10 : 1) preparando 1,7 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 42

40 (1) Color y forma: Amorfo incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{26}H_{34}N_6O_5S$

(3) Espectro de masas (EMTP): m/z 543 $(M+H)^+$

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{25} +53^\circ$ (c 0,24, (MeOH-NH₄OH conc. (10: 1))

45 (5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,61 (2H, q ancho, piperidina), 1,70 (4H, m, $CH_2CH_2CH_2CH_2$), 1,98 (2H, d ancho, piperidina), 2,94 (2H, ddd, piperidina), 3,28 (4H, m, $CH_2CH_2CH_2CH_2$), 3,60 (3H, m, $CONHCH_2CH$ y piperidina), 3,73 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 3,86 (2H, d ancho, piperidina), 6,96 (2H, d, C_6H_4CO), 7,48 (2H, t ancho, C_6H_5), 7,54 (1H, t ancho, C_6H_5), 7,71 (2H, d, C_6H_4CO), 7,86 (2H, d ancho, C_6H_5)

Intermedio 30: 4-[4-[[N-Metil-N-(pirimidin-2-il)]amino]piperidin-1-il]benzoato de etilo

Se añadió dimetilformamida anhidra (3,6 ml) a 179 mg de intermedio 4 para preparar una solución. Se añadió yoduro de metilo (156 mg) a la solución. Se añadió a la misma hidruro sódico al 60% en aceite (43,9 mg), y se dejó transcurrir la reacción a 45 °C durante 11 horas. La solución de reacción se extrajo con 200 ml de acetato de etilo. El extracto se lavó una vez con agua destilada, una vez con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y una vez con solución salina saturada en este orden y luego se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró a presión reducida y se secó preparando 186 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 30

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{19}H_{24}N_4O_2$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 341 (M+H)⁺

(4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,37 (3H, t, Et), 1,80 (2H, d ancho, piperidina), 1,90 (2H, dq, piperidina), 3,01 (3H, s, Me), 3,04 (2H, dt ancho, piperidina), 3,99 (2H, d ancho, piperidina), 4,33 (2H, q, Et), 4,90 (1H, dddd, piperidina), 6,48 (1H, t, pirimidina), 6,90 (2H, d, C_6H_4), 7,93 (2H, d, C_6H_4), 8,32 (2H, d, pirimidina)

Intermedio 31: Ácido 4-[4-[[N-metil-N-(pirimidin-2-il)]amino]piperidin-1-il]benzoico

Se añadieron tetrahidrofurano (18 ml) y 6,0 ml de metanol a 209 mg de intermedio 30 para preparar una solución. Se añadió una solución acuosa 1N de hidróxido sódico (6,0 ml) a la solución, y se dejó transcurrir la reacción a 45 °C durante 10 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua destilada (19 ml) al residuo para preparar una solución. La solución se neutralizó con ácido clorhídrico 5N precipitando un ácido carboxílico que se dejó reposar entonces a 0 °C durante 16 horas. El precipitado se recogió entonces por filtración, se lavó con 4 ml de agua destilada y luego se secó sobre pentóxido de fósforo a 50 °C preparando 68,0 mg del compuesto del epígrafe. Por otro lado, se reunió el filtrado con las aguas de lavado, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (12 g, cloroformo-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 30 : 10 : 1) preparando 102 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 31

(1) Color y forma: Cristal acicular incoloro

(2) Punto de fusión: 257 °C

(3) Fórmula molecular: $C_{27}H_{20}N_4O_2$

(4) Espectro de masas (EMTP) m/z 313 (M+H)

(5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, 67% $CD_3OD/CDCl_3$) δ (ppm): 1,80 (2H, d ancho, piperidina), 1,94 (2H, dq, piperidina), 3,01 (3H, s, Me), 3,03 (2H, t ancho, piperidina), 4,06 (2H, d ancho, piperidina), 4,86 (1H, dddd, piperidina), 6,57 (1H, t, pirimidina), 6,96 (2H, d, C_6H_4), 7,91 (2H, d, C_6H_4), 8,32 (2H, d, pirimidina)

Ejemplo 43: (2S)-Bencenosulfonilamino-3-[4-[4-[[N-metil-N-(pirimidin-2-il)]aminno]piperidin-1-il]-benzoilamino]propionato de t-butilo (Ejemplo de referencia, no pertenece a la invención)

Se añadieron dimetilformamida anhidra (4,1 ml) y 4,1 ml de cloruro de metileno a 162 mg de intermedio 31 y 344 mg de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio para preparar una solución. Se añadió diisopropiletilamina (0,14 ml) a la solución. Se dejó transcurrir la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Así se preparó un éster activo. Por otro lado, se añadió cloruro de metileno (4,1 ml) a 187 mg de (2S)-N-bencenosulfonil-2,3-diaminopropionato de t-butilo para preparar una solución que se añadió entonces a la solución de éster activo. A continuación, se añadió diisopropiletilamina (68 ml), y se dejó transcurrir la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con 30 ml de acetato de etilo. El extracto se lavó una vez con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una vez con solución salina saturada en este orden y luego se secó sobre sulfato sódico anhidro, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (22 g, metanol al 2,5%/cloruro de metileno) preparando 303 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 43

(1) Color y forma: Jarabe incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{30}H_{38}N_6O_5S$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 595 (M+H)⁺

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{25} +55^\circ$ (c 2,0, CH₂Cl₂)

(5) Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,29 (9H, s, t-Bu), 1,80 (2H, d ancho, piperidina), 1,92 (2H, dq, piperidina), 3,02 (3H, s, Me), 3,02 (2H, t ancho, piperidina), 3,58 (1H, ddd, CONHCH₂CH), 3,85-4,00 (4H, m, CONHCH₂CH, CONHCH₂CH y piperidina), 4,89 (1H, dddd, piperidina), 6,48 (1H, t, pirimidina), 6,92 (2H, d, C₆H₄), 7,49 (2H, t ancho, C₆H₅), 7,57 (1H, t ancho, C₆H₅), 7,71 (2H, d, C₆H₄), 7,86 (2H, m, C₆H₅), 8,32 (2H, d, pirimidina)

Ejemplo 44: Ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-[4-{[N-metil-N-(pirimidin-2-il)]amino]piperidin-1-il]benzoilamino]propiónico (Ejemplo de referencia, no pertenece a la invención)

Se añadió cloruro de metileno (4,0 ml) a 292 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 43 para preparar una solución. Se añadió anisol (0,20 ml) a la solución, y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se añadió ácido trifluoroacético (4,0 ml) a 0 °C, y se dejó transcurrir la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a destilación azeotrópica dos veces con tolueno y luego se secó. El sólido así obtenido se lavó dos veces, cada una con 10 ml de éter diisopropílico por decantación. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (22 g, cloroformo-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 90: 20: 1) preparando 262 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 44

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: C₂₆H₃₀N₆O₅S

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 539 (M+H)⁺

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{25} +78^\circ$ (c 0,5, 50% MeOH/CHCl₃)

(5) Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,77 (2H, d ancho, piperidina), 1,95 (2H, dq, piperidina), 2,96 (2H, t ancho, piperidina), 3,00 (3H, s, Me), 3,55 (1H, dd, CONHCH₂CH), 3,66 (1H, dd, CONHCH₂CH), 3,81 (1H, dd, CONHCH₂CH), 4,03 (2H, d ancho, piperidina), 6,57 (1H, t, pirimidina), 7,00 (2H, d, C₆H₄), 7,45 (2H, m, C₆H₅), 7,52 (1H, m, C₆H₅), 7,69 (2H, d, C₆H₄), 7,85 (2H, m, C₆H₅), 8,32 (2H, d, pirimidina)

Ejemplo 45: Ácido {2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-[4-{[N-metil-N-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-il)] amino]-piperidin-1-il] benzoilamino]propiónico (Ejemplo de referencia, no pertenece a la invención)

Se añadieron ácido acético (4,0 ml) y 0,36 ml de ácido clorhídrico concentrado a 36,5 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 44 para preparar una solución. Se añadió paladio al 10%-carbón (36 mg) a la solución. La mezcla se agitó intensamente bajo una presión de hidrógeno de 2,5 atm a temperatura ambiente durante 2 horas. El catalizador se recogió por filtración y luego se lavó dos veces, cada una con 2,0 ml de ácido acético. El filtrado se combinó con las aguas de lavado, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se sometió a destilación azeotrópica dos veces con tolueno, y se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-etanol-agua-amoniaco acuoso concentrado = 15: 10: 1: 1) y luego por cromatografía en columna sobre Sephadex LH-20 (30 ml, metanol) preparando 29,0 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 45

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: C₂₆H₃₄N₆O₅S

(3) Espectro de masas (EMBAR): m/z 543 (M+H)⁺

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{25} +83^\circ$ (c 1,0, MeOH)

(5) Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,74 (2H, d ancho, piperidina), 1,86 (2H, dq, piperidina), 1,93 (2H, quintuplete, tetrahidropirimidina), 2,78 (3H, s, Me), 2,86 (2H, t ancho, piperidina), 3,38 (4H, t, tetrahidropirimidina), 3,57 (1H, dd, CONHCH₂CH), 3,65 (1H, dd, CONHCH₂CH), 3,73 (1H, dd, CONHCH₂CH), 3,92 (2H, d ancho, piperidina), 6,92 (2H, d, C₆H₄), 7,47 (2H, m, C₆H₅), 7,53 (1H, m, C₆H₅), 7,70 (2H, d, C₆H₄), 7,86 (2H, m, C₆H₅)

Intermedio 32: Alcohol 4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}bencilico

Se añadió cloruro de metileno anhidro (5,6 ml) a 200 mg de intermedio 4 para preparar una solución. Se añadió una solución en tolueno 1 M (1,5 ml) de hidruro de diisobutilaluminio, gota a gota a la solución bajo enfriamiento a -78 °C durante un período de 10 min. Se dejó transcurrir la reacción a -78 °C durante 3 horas. Se añadió entonces metanol (0,50 ml), y la temperatura se elevó hasta temperatura ambiente. Se añadió cloruro de metileno (30 ml) a la solución de reacción, seguido por extracción. Se añadió una solución acuosa saturada de sal de Rochelle (30 ml), seguido

por agitación intensa a temperatura ambiente durante 30 min. Se separó la fase de cloruro de metileno, se lavó dos veces con solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato sódico anhidro, seguido por concentración a presión reducida preparando 170 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 32

- 5 (1) Color y forma: Sólido incoloro
- (2) Fórmula molecular: $C_{16}H_{20}N_4O_1$
- (3) Espectro de masas (EMTP) m/z 285 $(M+H)^+$
- (4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,61 (2H, dq, piperidina), 2,14 (2H, d ancho, piperidina), 2,92 (2H, t ancho, piperidina), 3,65 (2H, d ancho, piperidina), 3,97 (1H, m, piperidina), 4,60 (2H, s ancho, $ArCH_2OH$), 6,53 (1H, t, pirimidina), 6,94 (2H, d, C_6H_4), 7,27 (2H, d, C_6H_4), 8,27 (2H, d, pirimidina)
- 10

Intermedio 33: 4-{4-(Pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzaldehído

Se añadió cloruro de metileno (16 ml) a 156 mg de intermedio 32 para preparar una solución. Se añadió dióxido de manganeso activo (312 mg) a la solución. La mezcla se agitó intensamente a temperatura ambiente durante 16 horas. Los insolubles se recogieron por filtración, y se lavó dos veces, cada una con 5,0 ml de metanol al 50%/cloruro de metileno. El filtrado se combinó con las aguas de lavado, seguido por concentración a presión reducida. Se añadió cloruro de metileno (4,0 ml) al residuo para preparar una solución que se expuso seguidamente a ultrasonidos durante aproximadamente 30 sec. La solución se filtró entonces, y se concentró el filtrado a presión reducida preparando 144 mg del compuesto del epígrafe.

15

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 33

- 20 (1) Color y forma: Sólido incoloro
- (2) Fórmula molecular: $C_{16}H_{18}N_4O_1$
- (3) Espectro de masas (EMTP) m/z 283 $(M+H)^+$
- (4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,59 (2H, q ancho, piperidina), 2,19 (2H, d ancho, piperidina), 3,15 (2H, t ancho, piperidina), 3,93 (2H, d ancho, piperidina), 4,10 (1H, m, piperidina), 6,55 (1H, t, pirimidina), 6,94 (2H, d, C_6H_4), 7,75 (2H, d, C_6H_4), 8,28 (2H, d, pirimidina), 9,77 (1H, s, CHO)
- 25

Ejemplo 46: (2S)-Bencenosulfonilamino-3-[4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}bencilamino]-propionato de t-butilo

Se añadieron metanol (11 ml) y 7,4 ml de cloruro de metileno a 144 mg de intermedio 33 y 230 mg de (2S)-N-bencenosulfonil-2,3-diaminopropionato de t-butilo para preparar una solución. Se añadió ácido acético (0,30 ml) a la solución. Se añadió cianoborohidruro sódico (161 mg), y se dejó transcurrir la reacción a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con 28 ml de cloroformo, seguido por un lavado con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se secó la fase de cloroformo sobre sulfato sódico anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40 g, cloroformo-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 1000 : 33 : 1) preparando 289 mg del compuesto del epígrafe.

30

35

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 46

- (1) Color y forma: Jarabe incoloro
- (2) Fórmula molecular: $C_{29}H_{38}N_6O_4S$
- (3) Espectro de masas (EMTP) m/z 567 $(M+H)^+$
- (4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{25} +14^\circ$ (c 1,0, $CHCl_3$)
- (5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,25 (9H, s, t-Bu), 1,66 (2H, dq, piperidina), 2,16 (2H, d ancho, piperidina), 2,85 (1H, dd, CH_2NHCH_2CH), 2,91 (1H, dd, CH_2NHCH_2CH), 2,92 (2H, dt, piperidina), 3,60 (1H, d, $ArCH_2$), 3,63 (2H, d ancho, piperidina), 3,73 (1H, d, $ArCH_2$), 3,96 (1H, dd, CH_2NHCH_2CH), 3,98 (1H, m, piperidina), 6,53 (1H, t, pirimidina), 6,90 (2H, d, C_6H_4), 7,16 (2H, d,
- 40

45 Ejemplo 47: Ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il} bencilamino]-propiónico

Se añadió cloruro de metileno (4,0 ml) a 289 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 46 para preparar una solución. Se añadió anisol (0,2 ml) a la solución. Se añadió ácido trifluoroacético (4,0 ml) a la misma bajo

enfriamiento a 0 °C, y se dejó transcurrir la reacción a temperatura ambiente durante 10 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a destilación azeotrópica dos veces con tolueno, seguido por secado. El sólido así obtenido se lavó dos veces, cada una con 10 ml de éter diisopropílico por decantación y luego se secó preparando 402 mg del compuesto del epígrafe como un compuesto en bruto. Se purificó una parte (23,3 mg) del compuesto bruto por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloroformo-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 90: 20: 1) preparando 13,1 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 47

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{25}H_{30}NO_4S$

(3) Espectro de masas (EMBAR): m/z 511 ($M+H$)⁺

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{25} +56^\circ$ (c 0,7, NH_4OH concentrado al 10%/MeOH)

(5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, ND_4OD/CD_3OD concentrado al 10%) δ (ppm): 1,72 (2H, dq, piperidina), 2,13 (2H, d ancho, piperidina), 2,79 (1H, dd, CH_2NHCH_2CH), 2,89 (2H, t ancho, piperidina), 2,91 (1H, dd, CH_2NHCH_2CH), 3,61 (1H, d, $ArCH_2$), 3,66 (2H, d ancho, piperidina), 3,72 (1H, dd, CH_2NHCH_2CH), 3,73 (1H, d, $ArCH_2$), 3,92 (1H, dddd, piperidina), 6,62 (1H, t, pirimidina), 6,99 (2H, d, C_6H_4), 7,23 (2H, d, C_6H_4), 7,53 (2H, t ancho, C_6H_5), 7,60 (1H, t ancho, C_6H_5), 7,88 (2H, m, C_6H_5), 8,27 (2H, d, pirimidina)

Ejemplo 48: Ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}bencilamino] propiónico

Se añadieron ácido acético (20 ml) y 1,8 ml de ácido clorhídrico concentrado a 200 mg del compuesto bruto antes de la purificación preparada en el Ejemplo 47 para preparar una solución. Se añadió paladio al 10%-carbón (180 mg) a la solución. La mezcla se agitó intensamente bajo una presión de hidrógeno de 3,0 atm a temperatura ambiente durante 2 horas. El catalizador se recogió por filtración y luego se lavó dos veces, cada una con 8,0 ml de ácido acético. El filtrado se combinó con las aguas de lavado, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se sometió a destilación azeotrópica dos veces con tolueno, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (10 g, cloruro de metileno-etanol-agua-amoniaco acuoso concentrado = 12: 10: 1: 1) preparando 108 mg del compuesto del epígrafe como un compuesto en bruto. Se purificó una parte (24,5 mg) del compuesto bruto por cromatografía en columna Sephadex LH-20 (30 ml, metanol) preparando 21,4 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 48

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{25}H_{34}N_6O_4S$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 515 ($M+H$)⁺

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{25} +57^\circ$ (c 1,0, MeOH)

(5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,61 (2H, m, piperidina), 1,94 (2H, quintuplete, tetrahidropirimidina), 1,97 (2H, d ancho, piperidina), 2,83 (2H, t ancho, piperidina), 2,92 (1H, dd, CH_2NHCH_2CH), 2,97 (1H, dd, CH_2NHCH_2CH), 3,34 (4H, t, tetrahidropirimidina), 3,45 (1H, dddd, piperidina), 3,64 (2H, d ancho, piperidina), 3,66 (1H, dd, CH_2NHCH_2CH), 3,76 (1H, d, $ArCH_2$), 3,83 (1H, d, $ArCH_2$), 6,95 (2H, d, C_6H_4), 7,25 (2H, d, C_6H_4), 7,52 (2H, m, C_6H_5), 7,59 (1H, m, C_6H_5), 7,88 (2H, m, C_6H_5)

Ejemplo 49: Ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[N-bencil-N-[4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}bencil]amino]propiónico

Se añadieron metanol (2,1 ml) y 2,1 ml de cloruro de metileno a 41,7 mg del compuesto bruto antes de la purificación por cromatografía en columna sobre Sephadex preparada en el Ejemplo 48 para preparar una solución. Se añadieron benzaldehído (17,2 mg) y 0,03 ml de ácido acético a la solución. Se añadió a la misma cianoborohidruro sódico (10,2 mg), y se dejó transcurrir la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se purificó sin ningún tratamiento posterior, por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-etanol-agua-amoniaco acuoso concentrado = 8 : 8 : 1: 1) y luego se purificó por cromatografía en columna sobre Sephadex LH-20 (30 ml, metanol al 90% /cloruro de metileno) preparando 34,6 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 49

(1) Color y forma: Jarabe incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{32}H_{40}N_6O_4S$

(3) Espectro de masas (EMBAR): m/z 605 ($M+H$)⁺

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{25} +12^\circ$ (c 1,0, 80% MeOH/CH₂Cl₂)

5 (5) Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, 90% CD₃OD/CDCl₃) δ (ppm): 1,63 (2H, m, piperidina), 1,92 (2H, quintuplete, tetrahidropirimidina), 1,96 (2H, d ancho, piperidina), 2,71 (1H, dd, CH₂N(CH₂Ph)CH₂CH), 2,74-2,84 (3H, m, piperidina y CH₂N(CH₂Ph)CH₂CH), 3,32 (4H, t, tetrahidropirimidina), 3,36-3,66 (7H, m, 3H de piperidina y 4H de ArCH₂), 3,77 (1H, dd, CH₂N(CH₂Ph)CH₂CH), 6,91 (2H, d, C₆H₄), 7,22 (2H, d, C₆H₄), 7,24-7,32 (5H, m, NCH₂Ph), 7,45 (2H, m, C₆H₅), 7,53 (1H, m, C₆H₅), 7,79 (2H, m, C₆H₅)

Intermedio 34: 3-Fluoro-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoato de metilo

10 Se añadió dimetil sulfóxido (100 ml) a 24,5 g de 4-hidroxipiperidina para preparar una solución. Se añadió 3,4-difluorobenzoato de metilo (33,2 g) a la solución. La mezcla se agitó a 120 °C durante 8 horas. La solución de reacción se enfrió entonces hasta temperatura ambiente, y se vertió en 1,000 ml de agua, seguido por dos extracciones con 750 ml de acetato de etilo. La fase orgánica reunida se lavó dos veces con 500 ml de solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida preparando
15 42,3 g del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 34

(1) Color y forma: Sólido amarillo pálido

(2) Fórmula molecular: $C_{13}H_{16}NO_3F$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 254 ($M+H$)⁺

20 (4) Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,74 (2H, ddt, piperidina), 2,04 (2H, m, piperidina), 2,96 (2H, ddd, piperidina), 3,50 (2H, m, piperidina), 3,89 (4H, m, CO₂Me y piperidina), 6,91 (1H, t, C₆H₃CO), 7,64 (1H, dd, C₆H₃CO), 7,72 (1H, dd, C₆H₃CO)

Intermedio 35: 4-(4-Azidopiperidin-1-il)-3-fluorobenzoato de metilo

25 Se añadió cloruro de metileno (700 ml) a 24,8 g de intermedio 34 para preparar una solución. Se añadió trietilamina (70,0 ml) a la solución. Se añadió lentamente y gota a gota cloruro de metanosulfonilo (11,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a esta temperatura durante una hora. Se añadió agua (1,000 ml) para detener la reacción, seguido por dos extracciones con 1,000 ml de cloroformo. La fase orgánica reunida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se añadió agua (500 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo dos veces con 1,000 ml de un disolvente orgánico mixto (acetato de etilo-hexano-cloruro de metileno = 1 : 1 :
30 1). La fase orgánica reunida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida preparando 30,0 g de 3-fluoro-4-{4-(metanosulfonilo) piperidin-1-il}benzoato de metilo. Se añadió dimetilformamida a 10,0 g de al 3-fluoro-4-{4-(metanosulfonilo) piperidin-1-il}benzoato de metilo para preparar una solución. Se añadió azida de sodio (3,9 g) a la solución. La mezcla se agitó a 80 °C durante 5 horas. La solución de reacción se enfrió entonces hasta temperatura ambiente, y se vertió en 1,000 ml de agua, seguido por dos extracciones con 500
35 ml de acetato de etilo. La fase orgánica reunida se lavó dos veces con 500 ml de solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se añadió agua (1,000 ml) al residuo, y la mezcla se extrajo dos veces con 500 ml de hexano. La fase orgánica reunida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida preparando 7,7 g del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 35

40 (1) Color y forma: Jarabe marrón

(2) Fórmula molecular: $C_{13}H_{15}N_4O_2F$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 279 ($M+H$)⁺

45 (4) Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,82 (2H, ddt, piperidina), 2,05 (2H, m, piperidina), 2,99 (2H, ddd, piperidina), 3,47 (2H, m, piperidina), 3,62 (1H, tt, piperidina), 3,88 (3H, s, CO₂Me), 6,92 (1H, t, C₆H₃CO), 7,66 (1H, dd, C₆H₃CO), 7,74 (1H, dd, C₆H₃CO)

Intermedio 36: 4-(4-Aminopiperidin-1-il)-3-fluorobenzoato de metilo

50 Se añadieron dioxano (190 ml), 27 ml de ácido acético, y 54 ml de agua a 7,5 g de intermedio 35 para preparar una solución. Se añadió paladio al 10%-carbón (750 mg) a la solución. La mezcla se agitó intensamente bajo una presión de hidrógeno de una atm a temperatura ambiente durante 4 horas. Los insolubles se recogieron por filtración y luego se lavó dos veces con metanol. El filtrado se combinó con las aguas de lavado, seguido por concentración a presión

reducida. El residuo se sometió a destilación azeotrópica dos veces con tolueno. Se añadieron agua (500 ml) y 500 ml de ácido clorhídrico 1 N para preparar una solución que luego se lavó dos veces con 500 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se enfrió hasta 0 °C y luego se ajustó a pH 14 mediante la adición de amoníaco acuoso concentrado. Se añadió a continuación, sal a temperatura ambiente preparando una solución saturada que luego se extrajo tres veces con un litro de cloruro de metileno. La fase orgánica reunida se secó sobre sulfato sódico anhidro y luego se concentró a presión reducida preparando 5,78 g del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 36

(1) Color y forma: Sólido amarillo pálido

(2) Fórmula molecular: $C_{13}H_{17}N_2O_2F$

10 (3) Espectro de masas (EMTP) m/z 253 (M+H)⁺

(4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,54 (2H, dq, piperidina), 1,94 (2H, d ancho, piperidina), 2,85 (3H, m, piperidina), 3,58 (2H, dt, piperidina), 3,88 (3H, s, CO_2Me), 6,92 (1H, t, C_6H_3CO), 7,65 (1H, dd, C_6H_3CO), 7,73 (1H, dd, C_6H_3CO)

Intermedio 37: 3-Fluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoato de metilo

15 Se añadió dimetil sulfóxido (230 ml) a 5,78 g de intermedio 36 para preparar una solución. Se añadió 2-bromopirimidina (3,64 g) a la solución. A continuación, se añadieron 23 ml de diisopropiletilamina. La mezcla se calentó hasta 122 °C, y se agitó durante 12 horas. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron solución salina saturada (1 litro) y 1 litro de agua, seguido por tres extracciones con 500 ml de acetato de etilo. La fase orgánica reunida se lavó dos veces con 500 ml de solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida preparando 6,74 g del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 37

(1) Color y forma: Sólido amarillo pálido

(2) Fórmula molecular: $C_{17}H_{19}NO_2F$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 331 (M+H)⁺

25 (4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,71 (2H, dq, piperidina), 2,20 (2H, d ancho, piperidina), 2,99 (2H, ddd, piperidina), 3,59 (2H, dt, piperidina), 3,89 (3H, s, CO_2Me), 4,03 (1H, dddd, piperidina), 6,55 (1H, t, pirimidina), 6,94 (1H, t, C_6H_3CO), 7,67 (1H, dd, C_6H_3CO), 7,75 (1H, ddd, C_6H_3CO), 8,29 (2H, d, pirimidina)

Intermedio 38: Ácido 3-fluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoico

30 Se añadieron tetrahidrofurano (300 ml) y 100 ml de metanol a 6,6 g de intermedio 37 para preparar una solución. Se añadió una solución acuosa 1N de hidróxido sódico (100 ml) a la solución. La mezcla se agitó a 40 °C durante 6 horas y luego se concentró a presión reducida. Se añadió agua (1 litro) al residuo para preparar una solución que luego se lavó con 1 litro de acetato de etilo. La fase acuosa se ajustó a pH 6 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N. El sólido precipitado se recogió por filtración a través de un filtro de vidrio y luego se lavó dos veces con agua preparando 4,96 g del compuesto del epígrafe.

35 Propiedades fisicoquímicas del intermedio 38

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{16}H_{17}N_4O_2F$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 317 (M+H)⁺

40 (4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 1,63 (2H, q ancho, piperidina), 1,96 (2H, d ancho, piperidina), 2,88 (2H, t ancho, piperidina), 3,53 (2H, d ancho, piperidina), 3,89 (1H, m, piperidina), 6,54 (1H, t, pirimidina), 7,08 (1H, t, C_6H_3CO), 7,54 (1H, dd, C_6H_3CO), 7,66 (1H, dd, C_6H_3CO), 8,26 (2H, d, pirimidina)

Ejemplo 50: (2S)-Bencenosulfonilamino-3-[3-fluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]propionato de t-butilo

45 Se añadió dimetilformamida (30 ml) a 1,0 g de intermedio 38 para preparar una suspensión. Se añadió clorhidrato de (2S)-N-bencenosulfonil-2,3-diaminopropionato de t-butilo (1,17 g) a la suspensión. A continuación, se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (512 mg), 1,04 ml de N-metilmorfolina, y 727 mg de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. Se añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (300 ml) y 100 ml de una solución acuosa saturada de carbonato potásico a la solución de reacción, seguido por tres extracciones con 200 ml de cloruro de metileno. La

fase orgánica reunida se lavó con una solución mixta formada por 250 ml de solución salina saturada y 250 ml de agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-metanol = 25 : 1) preparando 1,77 g del compuesto del epígrafe.

5 Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 50

- (1) Color y forma: Sólido incoloro
- (2) Fórmula molecular: $C_{29}H_{35}N_6O_5FS$
- (3) Espectro de masas (EMTP) m/z 599 $(M+H)^+$
- (4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{25} +26^\circ$ (c 0,52, MeOH)

10 (5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,23 (9H, s, t-Bu), 1,74 (2H, q ancho, piperidina), 2,12 (2H, d ancho, piperidina), 2,94 (2H, t ancho, piperidina), 3,49 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 3,59 (2H, d ancho, piperidina), 3,66 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 3,95 (1H, m, piperidina), 4,12 (1H, t ancho, $CONHCH_2CH$), 6,59 (1H, t, pirimidina), 7,08 (1H, t, C_6H_3CO), 7,47 (3H, m, C_6H_3CO y C_6H_5), 7,54 (2H, m, C_6H_3CO y C_6H_5), 7,83 (2H, d, C_6H_5), 8,27 (2H, d, pirimidina)

15 **Ejemplo 51: Ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[3-fluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico**

Se añadió cloruro de metileno (10 ml) a 600 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 50 para preparar una solución. Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida preparando 542 mg de trifluoroacetato del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 51

- (1) Color y forma: Sólido incoloro
- (2) Fórmula molecular: $C_{25}H_{27}N_6O_5FS$
- (3) Espectro de masas (EMTP) m/z 543 $(M+H)^+$

25 (4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{23} +17^\circ$ (c 0,53, MeOH-DMF (1: 1)) (como trifluoroacetato)

(5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) (como trifluoroacetato) δ (ppm): 1,81 (2H, dq, piperidina), 2,14 (2H, d ancho, piperidina), 2,95 (2H, dt, piperidina), 3,48 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 3,61 (2H, d ancho, piperidina), 3,72 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 4,03 (1H, tt, piperidina), 4,19 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 6,80 (1H, t, pirimidina), 7,08 (1H, t, C_6H_3CO), 7,46 (4H, m, C_6H_3CO y C_6H_5), 7,53 (1H, dd, C_6H_3CO), 7,82 (2H, m, C_6H_5), 8,43 (2H, d, pirimidina)

Ejemplo 52: Ácido (2S)-benzonesulfonilamino-3-[3-fluoro-4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]propiónico

Se añadieron dioxano (10 ml) y 1,0 ml de agua a 542 mg del trifluoroacetato del compuesto preparado en el Ejemplo 51 para preparar una solución. Se añadió paladio al 10%-carbón (120 mg) a la solución. La mezcla se agitó intensamente bajo una presión de hidrógeno de una atm a temperatura ambiente durante 24 horas. Los insolubles se recogieron por filtración y luego se lavó con un disolvente mixto formado por 100 ml de dioxano y 10 ml de agua. El filtrado se combinó con las aguas de lavado, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se sometió a destilación azeotrópica dos veces con tolueno. Se añadió un disolvente mixto (etanol-agua-amoniaco acuoso concentrado = 8: 1: 1) (10 ml) para preparar una solución que se dejó en reposo a 5 °C durante 22 horas. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó dos veces con 5 ml de agua y luego se secó preparando 451 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 52

- (1) Color y forma: Sólido incoloro
- (2) Fórmula molecular: $C_{25}H_{31}N_6O_5FS$
- (3) Espectro de masas (EMTP) m/z 547 $(M+H)^+$
- (4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{26} +79^\circ$ (c 0,56, DMSO)

(5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,68 (2H, q ancho, piperidina), 1,96 (2H, quintuplete, tetrahidropirimidina), 2,02 (2H, d ancho, piperidina), 2,87 (2H, t ancho, piperidina), 3,37 (4H, t,

tetrahidropirimidina), 3,48 (1H, m, piperidina), 3,52 (2H, d ancho, piperidina), 3,57 (1H, dd, CONHCH₂CH), 3,65 (1H, dd, CONHCH₂CH), 3,73 (1H, dd, CONHCH₂CH), 7,04 (1H, t, C₆H₃CO), 7,53 (5H, m, C₆H₃CO y C₆H₅), 7,86 (2H, d ancho, C₆H₅)

Intermedio 39: Ácido 3-fluoro-4-{4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoico

- 5 Se añadió tetrahidrofurano (2,0 ml) a 100 mg de intermedio 36 para preparar una solución. Se añadió N-t-butoxicarbonil-2-isotiocianatoetilamina (109 mg) a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-metanol = 7 : 1) preparando un compuesto bruto. Se añadieron entonces etanol (4,0 ml) y 4,0 ml de bromuro de etilo al compuesto bruto para preparar una solución que se agitó entonces a 60 °C durante 9 horas. La solución de reacción se enfrió entonces hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-metanol = 7 : 1) preparando un compuesto bruto. Se añadieron entonces agua (1,0 ml) y 1,0 ml de ácido trifluoroacético al compuesto bruto para preparar una solución. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió etanol (8,0 ml) al residuo para preparar una solución. Esta solución se añadió gota a gota a temperatura ambiente a una solución (8,0 ml) de 195 mg de etóxido sódico en etanol durante un período de una hora, seguido por agitación durante otras 22 horas más. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloroformo-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 30 : 10 : 1) preparando 84,8 mg de un compuesto bruto. Se añadieron tetrahidrofurano (3,0 ml) y 1,0 ml de metanol a 53,6 mg del compuesto bruto para preparar una solución. Se añadió una solución acuosa 1N de hidróxido sódico (1,0 ml) a la solución. La mezcla se agitó a 40 °C durante 3 horas y luego se concentró a presión reducida. Se añadió agua (30 ml) al residuo. A continuación, se añadió ácido clorhídrico 1 N para ajustar el pH a 5, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se purificó por Sephadex LH-20 (sistema de desarrollo: metanol) preparando 49,0 mg del compuesto del epígrafe.

25 **Propiedades fisicoquímicas del intermedio 39**

(1) Color y forma: Aceite incoloro

(2) Fórmula molecular: C₁₅H₁₉N₄O₂F

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 307 (M+H)⁺

- 30 (4) Espectro de RMN de ¹H' (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,74 (2H, dq ancho, piperidina), 2,06 (2H, d ancho, piperidina), 2,92 (2H, t ancho, piperidina), 3,51 (1H, m, piperidina), 3,61 (2H, d ancho, piperidina), 3,73 (4H, s, CH₂CH₂), 7,07 (1H, t, C₆H₃CO), 7,62 (1H, d, C₆H₃CO), 7,75 (1H, d, C₆H₃CO)

Ejemplo 53: (2S)-Bencenosulfonilamino-3-[3-fluoro-4-{4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-piperidin-1-il}benzoilamino]propionato de t-butilo (Ejemplo de referencia, no pertenece a la invención)

- 35 Se añadió dimetilformamida (1,0 ml) a 100 mg de intermedio 39 para preparar una solución. Se añadió clorhidrato de (2S)-N-bencenosulfonil-2,3-diaminopropionato de t-butilo (108 mg) a la solución. A continuación, se añadieron a la misma 1-hidroxibenzotriazol (66,1 mg), 108 ml de N-metilmorfolina, y 93,7 mg de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloroformo-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 30 : 10 : 1) preparando 8,2 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 53

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: C₂₈H₃₇N₆O₅FS

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 589 (M+H)⁺

- 45 (4) Rotación específica: [α]_D²⁰ +20° (c 0,41, MeOH)

(5) Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,23 (9H, s, t-Bu), 1,72 (2H, m, piperidina), 2,06 (2H, d ancho, piperidina), 2,89 (2H, t ancho, piperidina), 3,47 (1H, dd, CONHCH₂CH), 3,49 (1H, m, piperidina), 3,57 (2H, d ancho, piperidina), 3,66 (1H, dd, CONHCH₂CH), 3,73 (4H, s, CH₂CH₂), 4,12 (1H, dd, CONHCH₂CH), 7,06 (1H, t, C₆H₃CO), 7,48 (2H, m, C₆H₅), 7,54 (2H, m, C₆H₅ y C₆H₃CO), 7,67 (1H, ddt, C₆H₃CO), 7,83 (2H, d ancho, C₆H₅)

50 **Ejemplo 54: Ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[3-fluoro-4-{4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino) piperidin-1-il}benzoilamino]propiónico (Ejemplo de referencia, no pertenece a la invención)**

Se añadió cloruro de metileno (0,5 ml) a 17,0 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 53 para preparar una

solución. Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a la solución. La mezcla se agitó a 40 °C durante 3 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-etanol-amoniaco acuoso concentrado - agua = 8 : 8 : 1: 1) y luego se purificó por Sephadex LH-20 (sistema de desarrollo: metanol) preparando 7,4 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 54

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{24}H_{29}N_6O_5FS$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 533 (M+H)⁺

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{23} +37^\circ$ (c 0,060, MeOH)

(5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,74 (2H, dd, piperidina), 2,06 (2H, d ancho, piperidina), 2,89 (2H, t ancho, piperidina), 3,47 (1H, m, piperidina), 3,49 (1H, dd, CONHCH₂CH), 3,57 (2H, d ancho, piperidina), 3,70 (1H, dd, CONHCH₂CH), 3,73 (4H, s, CH₂CH₂), 4,07 (1H, dd, CONHCH₂CH), 7,05 (1H, t, C₆H₃CO), 7,49 (5H, m, C₆H₅ y C₆H₃CO), 7,83 (2H, d ancho, C₆H₅)

Intermedio 40: 2,3-Difluoro-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoato de metilo

Se añadieron metanol anhidro (50 ml) y 5,0 ml de ácido sulfúrico concentrado a 5,00 g de ácido 2,3,4-trifluorobenzoico. La mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. La solución de reacción se añadió gota a gota a 1,0 litro de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, seguido por extracción con 1,0 litro de éter dietílico. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y luego se concentró a presión reducida preparando 2,3,4-trifluorobenzoato de metilo bruto como un aceite incoloro. Se añadieron al mismo 4-hidroxipiperidina (2,87 g) y 10 ml de dimetil sulfóxido. La mezcla se calentó a 110 °C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió entonces hasta temperatura ambiente, y se añadió a la misma 1,0 litro de acetato de etilo. La mezcla se extrajo, seguido por lavado con 1,0 litro de una solución acuosa al 2% de hidrogenocarbonato sódico. La fase acuosa se volvió a extraer con 200 ml de acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo se reunieron, se lavaron con solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (750 g, acetato de etilo al 60% / hexano) preparando 4,73 g del compuesto del epígrafe. Adicionalmente, en este momento, se obtuvieron como subproducto 1,26 g de un compuesto en el que se había introducido hidroxipiperidina en la posición 2 del ácido benzoico.

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 40

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{13}H_{15}NO_3F_2$

(3) Espectro de masas (EMIE): m/z 271 (M)⁺

(4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,73 (2H, m, piperidina), 2,04 (2H, m, piperidina), 3,03 (2H, ddd, piperidina), 3,54 (2H, m, piperidina), 3,90 (3H, s, Me), 3,91 (1H, m, piperidina), 6,68 (1H, ddd, Ar), 7,61 (1H, ddd, Ar)

Intermedio 41: 2,3-Difluoro-4-{4-(metanosulfoniloxi)piperidin-1-il}benzoato de metilo

Se añadió cloruro de metileno (94 ml) a 4,70 g de intermedio 40 para preparar una solución. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,5 ml) a la solución. Se añadieron trietilamina (2,9 ml) y 106 mg de 4-dimetilaminopiridina bajo enfriamiento a 0 °C. Se dejó transcurrir la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió 1,3-diaminopropano (257 mg), y se añadieron luego 150 ml de cloruro de metileno a la mezcla de reacción, seguido por lavado una vez con una solución acuosa al 5% de hidrogenocarbonato potásico, una vez con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y una vez con solución salina saturada en este orden. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y luego se concentró a presión reducida preparando 5,95 g del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 41

(1) Color y forma: Cristal acicular incoloro

(2) Punto de fusión: 160-161 °C

(3) Fórmula molecular: $C_{14}H_{17}NO_5F_2S$

(4) Espectro de masas (EMIQPA): m/z 350 (M+H)⁺

(5) Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,07 (2H, m, piperidina), 2,17 (2H, m, piperidina), 3,07 (3H, s, SO_2Me), 3,18 (2H, ddd, piperidina), 3,46 (2H, ddd, piperidina), 3,91 (3H, s, CO_2Me), 4,95 (1H, m, piperidina), 6,68 (1H, ddd, Ar), 7,63 (1H, ddd, Ar)

Intermedio 42: 4-(4-Azidopiperidin-1-il)-2,3-difluorobenzoato de metilo

- 5 Se añadió dimetilformamida anhidra (118 ml) a 5,92 g de intermedio 41 y 2,20 g de azida de sodio. La mezcla se calentó a 90 °C durante 8 horas. Se añadió acetato de etilo (2,0 litros) a la solución de reacción para llevar a cabo una extracción, seguido por lavado con 2,0 litros de agua destilada. La fase acuosa se volvió a extraer con 500 ml de acetato de etilo. Se reunieron las fases de acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución salina saturada en este orden, se secó sobre sulfato sódico anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (300 g, 30% acetato de etilo/hexano) preparando 4,88 g del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 42

- (1) Color y forma: Aceite incoloro
- (2) Fórmula molecular: $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_2$
- 15 (3) Espectro de masas (EMIQPA): m/z 297 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
- (4) Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,82 (2H, m, piperidina), 2,05 (2H, m, piperidina), 3,05 (2H, ddd, piperidina), 3,50 (2H, m, piperidina), 3,64 (1H, m, piperidina), 3,91 (3H, s, Me), 6,67 (1H, ddd, Ar), 7,62 (1H, ddd, Ar)

Intermedio 43: 4-(4-Aminopiperidin-1-il)-2,3-difluorobenzoato de metilo

- 20 Se añadieron 1,4-dioxano (140 ml), 40 ml de agua destilada y 20 ml de ácido acético a 4,86 g de intermedio 42 para preparar una solución. Se añadió paladio al 10%-carbón (1,20 g) a la solución. La mezcla se agitó intensamente bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. El catalizador se recogió por filtración y luego se lavó dos veces con un disolvente orgánico que tenía la misma composición que el disolvente para la reacción. El filtrado se combinó con las aguas de lavado y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió entonces a
- 25 destilación azeotrópica dos veces, cada una con 50 ml de tolueno. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (250 g, cloroformo-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 100: 10: 1 $\rightarrow$ 100: 15: 1) preparando 2,10 g del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 43

- (1) Color y forma: Cristal plateado incoloro
- 30 (2) Punto de fusión: 70-71 °C
- (3) Fórmula molecular: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_2$
- (4) Espectro de masas (EMIEP): m/z 271 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
- (5) Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,52 (2H, m, piperidina), 1,93 (2H, m, piperidina), 2,83-2,93 (3H, m, piperidina), 3,62 (2H, d ancho, piperidina), 3,90 (3H, s, Me), 6,66 (1H, ddd, Ar), 7,60 (1H, ddd, Ar)

35 Intermedio 44: 2,3-Difluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoato de metilo

- Se añadió dimetil sulfóxido (24 ml) a 600 mg de intermedio 43 para preparar una solución. Se añadieron diisopropiletilamina (2,0 ml) y 529 mg de dibromuro de pirimidina a la solución. Se dejó transcurrir la reacción a 120 °C durante 12 horas. Se añadió acetato de etilo (500 ml) a la solución de reacción para llevar a cabo la extracción, seguido por lavado con 500 ml de agua destilada. La fase acuosa se volvió a extraer con 125 ml de acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo se reunieron, se lavaron con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución salina saturada en este orden, se secó sobre sulfato sódico anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (65 g, acetona al 8,5% /cloroformo) preparando 638 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 44

- 45 (1) Color y forma: Sólido incoloro
- (2) Fórmula molecular: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_2$
- (3) Espectro de masas (EMIEP): m/z 349 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
- (4) Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,69 (2H, m, piperidina), 2,20 (2H, m, piperidina), 3,03

(2H, t ancho, piperidina), 3,63 (2H, d ancho, piperidina), 3,91 (3H, s, Me), 4,04 (1H, m, piperidina), 6,55 (1H, t, pirimidina), 6,69 (1H, ddd, Ar), 7,62 (1H, ddd, Ar), 8,29 (2H, d, pirimidina)

Intermedio 45: 2,3-Difluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoico Ácido

- Se añadieron tetrahidrofurano (42 ml) y 14 ml de metanol a 638 mg de intermedio 44 para preparar una solución. Se añadió una solución acuosa 1N de hidróxido sódico (14 ml) a la solución. Se dejó transcurrir la reacción a 45 °C durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua destilada (28 ml) al residuo para preparar una solución. La solución se neutralizó mediante la adición de 2,1 ml de ácido clorhídrico 5N y luego de 2,8 ml de ácido clorhídrico 1 N. La mezcla que contenía un sólido precipitado en la misma se dejó reposar a 0 °C durante 48 horas. El sólido se recogió entonces por filtración, se lavó tres veces con agua destilada, y se secó al calor sobre pentóxido de fósforo a 60 °C durante una hora. Así, se prepararon 402 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 45

- (1) Color y forma: Sólido incoloro
- (2) Fórmula molecular: $C_{16}H_{16}N_4O_2F_2$
- (3) Espectro de masas (EMIEP): m/z 335 (M+H)⁺
- (4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,63 (2H, m, piperidina), 1,97 (2H, d ancho, piperidina), 2,97 (2H, t ancho, piperidina), 3,59 (2H, d ancho, piperidina), 3,92 (1H, m, piperidina), 6,56 (1H, t, pirimidina), 6,90 (1H, t ancho, Ar), 7,58 (1H, t ancho, Ar), 8,28 (2H, d, pirimidina)

Ejemplo 55: (2S)-Bencenosulfonilamino-3-[2,3-difluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]propionato de *t*-butilo

- Se añadieron dimetilformamida anhidra (6,8 ml) y 6,8 ml de cloruro de metileno a 130 mg de intermedio 45 para preparar una solución. Se añadieron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (258 mg) y 0,10 ml de diisopropiletilamina en este orden a la solución. Se dejó transcurrir la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas preparando un éster activo. Por separado, se añadieron 6,8 ml de cloruro de metileno a 140 mg de (2S)-N-bencenosulfonil-2,3-diaminopropionato de *t*-butilo para preparar una solución. Se añadió diisopropiletilamina (51 ml) a la solución. La solución de éster activo preparada antes se añadió bajo enfriamiento a -10 °C. Se dejó transcurrir la reacción a temperatura ambiente durante 30 min. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con 50 ml de acetato de etilo. El extracto se lavó una vez con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una vez con solución salina saturada en este orden, se secó sobre sulfato sódico anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (27 g, cloroformo-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 400: 20: 1) preparando 239 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 55

- (1) Color y forma: Jarabe incoloro
- (2) Fórmula molecular: $C_{29}H_{34}N_6O_5F_2S$
- (3) Espectro de masas (EMIEP): m/z 617 (M+H)⁺
- (4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{25} +39^\circ$ (c 1,0, $CHCl_3$)
- (5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,29 (9H, s, *t*-Bu), 1,70 (2H, q ancho, piperidina), 2,19 (2H, s ancho, piperidina), 3,01 (2H, t ancho, piperidina), 3,59 (2H, d ancho, piperidina), 3,67-3,86 (2H, m, CONHCH₂CH), 3,97-4,07 (2H, m, CONHCH₂CH y piperidina), 6,54 (1H, t, pirimidina), 6,74 (1H, t ancho, C₆H₂F₂), 7,46 (2H, t ancho, C₆H₅), 7,53 (1H, t ancho, C₆H₅), 7,68 (1H, t ancho, C₆H₂F₂), 7,85 (2H, m, C₆H₅), 8,30 (2H, d, pirimidina)

Ejemplo 56: Ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[2,3-difluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]propiónico ácido

- Se añadió cloruro de metileno (3,0 ml) a 226 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 55 para preparar una solución. Se añadió anisol (0,15 ml) a la solución. Se añadió a la misma ácido trifluoroacético (3,0 ml) bajo enfriamiento a 0 °C. Se dejó transcurrir la reacción a 0 °C durante 12 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a destilación azeotrópica dos veces, cada una con 8,0 ml de tolueno y luego se secó. El sólido así obtenido se lavó dos veces, cada una con 8,0 ml de éter diisopropílico por decantación y luego se secó. El sólido secado se purificó entonces por cromatografía en columna sobre gel de sílice (27 g, cloroformo-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 90 : 20 : 1) preparando 177 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 56

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{25}H_{26}N_6OF_2S$

(3) Espectro de masas (EMIQPA): m/z 561 ($M+H$)⁺

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{25} +69^\circ$ (c 0,5, NH_4OH concentrado al 10%/MeOH)

5 (5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, ND_4OD concentrado al 10%/CD₃OD) δ (ppm): 1,75 (2H, dq, piperidina), 2,13 (2H, d ancho, piperidina), 3,01 (2H, t ancho, piperidina), 3,56 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 3,63 (2H, d ancho, piperidina), 3,72 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 3,78 (2H, dd, $CONHCH_2CH$), 3,96 (1H, dddd, piperidina), 6,63 (1H, t, pirimidina), 6,92 (1H, t ancho, $C_6H_2F_2$), 7,45-7,56 (4H, m, 3H de C_6H_5 y 1H de $C_6H_2F_2$), 7,85 (2H, m, C_6H_5), 8,29 (2H, d, pirimidina)

10 **Ejemplo 57: Ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[2,3-difluoro-4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]propiónico**

Se añadieron 1,4-dioxano (7,0 ml), 4,0 ml de ácido acético, y 4,0 ml de ácido clorhídrico 0,5 N a 100 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 56 para preparar una solución. Se añadió paladio al 10%-carbón (25 mg) a la solución. La mezcla se agitó intensamente bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. El catalizador se recogió por filtración y luego se lavó dos veces con un disolvente mixto (1,4-dioxano-ácido acético-agua = 7: 2: 2). El filtrado se combinó con las aguas de lavado y luego se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a destilación azeotrópica dos veces, cada una con 40 ml de tolueno, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (12 g, cloruro de metileno-etanol-agua-amoniaco acuoso concentrado = 8 : 8 : 1: 1) y luego se purificó por cromatografía en columna sobre Sephadex LH-20 (120 ml, cloruro de metileno-etanol-agua-amoniaco acuoso concentrado = 6: 8: 1: 1) preparando 87,2 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 57

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{25}H_{30}N_6O_5F_2S$

(3) Espectro de masas (EMIEP): m/z 565 ($M+H$)⁺

25 (4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{25} +92^\circ$ (c 0,6, DMSO)

(5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 1,54 (2H, m, piperidina), 1,81 (2H, quintuplete, tetrahidropirimidina), 1,87 (2H, d ancho, piperidina), 2,73 (2H, t ancho, piperidina), 3,08 (1H, t ancho, $CONHCH_2CH$), 3,21 (4H, t ancho, tetrahidropirimidina), 3,43 (2H, m, piperidina), 3,80 (1H, m, $CONHCH_2CH$), 6,87 (1H, t ancho, $C_6H_2F_2$), 7,51 (1H, t ancho, $C_6H_2F_2$), 7,56 (2H, m, C_6H_5), 7,63 (1H, m, C_6H_5), 7,84 (2H, m, C_6H_5)

Intermedio 46: 3-Cloro-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)benzoato de metilo

Se añadió dimetil sulfóxido (10 ml) a 2,6 g de 4-hidroxipiperidina para preparar una solución. Se añadió 3-cloro-4-fluorobenzoato de metilo (6,2 g) a la solución. La mezcla se agitó a 120 °C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió entonces hasta temperatura ambiente, y se vertió en 2,000 ml de agua, seguido por dos extracciones con 1,000 ml de acetato de etilo. La fase orgánica reunida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida preparando 5,8 g del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 46

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{13}H_{16}NO_3Cl$

40 (3) Espectro de masas (EMTP) m/z 270 ($M+H$)⁺

(4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,74 (2H, ddt, piperidina), 2,04 (2H, m, piperidina), 2,89 (2H, ddd, piperidina), 3,40 (2H, m, piperidina), 3,88 (1H, m, piperidina), 3,89 (3H, s, CO_2Me), 7,02 (1H, d, C_6H_3CO), 7,85 (1H, dd, C_6H_3CO), 8,01 (1H, d, C_6H_3CO)

Intermedio 47: 3-Cloro-4-{4-(metanosulfonilo) piperidin-1-il}benzoato de metilo

45 Se añadió cloruro de metileno (200 ml) a 5,8 g de intermedio 46 para preparar una solución. Se añadió trietilamina (15 ml) a la solución. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (2,5 ml) lentamente y gota a gota a la misma a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 20 min. Se añadió agua (1,000 ml) para detener la reacción, seguido por dos extracciones con 500 ml de cloroformo. La fase orgánica reunida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se añadió agua (500 ml) al residuo, y la

solución se extrajo con 1,000 ml de un disolvente orgánico mixto (acetato de etilo-hexano = 1: 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida preparando 5,8 g del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 47

- 5 (1) Color y forma: Jarabe incoloro, transparente
- (2) Fórmula molecular: $C_{14}H_{18}NO_5ClS$
- (3) Espectro de masas (EMTP) m/z 348 $(M+H)^+$
- (4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2,10 (2H, ddt, piperidina), 2,20 (2H, dq, piperidina), 3,05 (2H, ddd, piperidina), 3,07 (3H, s, SO_3Me), 3,34 (2H, ddd, piperidina), 3,90 (3H, s, CO_2Me), 4,94 (1H, tt, piperidina), 7,03 (1H, d, C_6H_3CO), 7,88 (1H, dd, C_6H_3CO), 8,03 (1H, d, C_6H_3CO)
- 10

Intermedio 48: 4-(4-Azidopiperidin-1-il)-3-clorobenzoato de metilo

Se añadió dimetilformamida a 5,8 g de intermedio 47 para preparar una solución. Se añadió azida de sodio (2,5 g) a la solución. La mezcla se agitó a 120 °C durante 4 horas. La solución de reacción se enfrió entonces hasta temperatura ambiente y se vertió en 1,500 ml de agua, seguido por tres extracciones con 500 ml de acetato de etilo. La fase orgánica reunida se lavó dos veces con 500 ml de solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: hexano-acetato de etilo = 1: 1) preparando 4,1 g del compuesto del epígrafe.

15

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 48

- 20 (1) Color y forma: Sólido incoloro
- (2) Fórmula molecular: $C_{13}H_{15}N_4O_2Cl$
- (3) Espectro de masas (EMTP) m/z 295 $(M+H)^+$
- (4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,86 (2H, ddt, piperidina), 2,06 (2H, m, piperidina), 2,92 (2H, ddd, piperidina), 3,37 (2H, m, piperidina), 3,62 (1H, tt, piperidina), 3,89 (3H, s, CO_2Me), 7,02 (1H, d, C_6H_3CO), 7,86 (1H, dd, C_6H_3CO), 8,01 (1H, d, C_6H_3CO)
- 25

Intermedio 49: 4-(4-Aminopiperidin-1-il)-3-clorobenzoato de metilo

Se añadieron ácido acético (200 ml) y 20 ml de ácido clorhídrico concentrado a 4,0 g de intermedio 48 para preparar una solución. Se añadió paladio al 10%-carbón (1,0 g) a la solución. La mezcla se agitó intensamente bajo una presión de hidrógeno de una atm a temperatura ambiente durante 6 horas. Los insolubles se recogieron por filtración y luego se lavó con ácido acético. El filtrado se combinó con las aguas de lavado y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 90: 10: 1) preparando 595 mg del compuesto del epígrafe.

30

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 49

- (1) Color y forma: Sólido incoloro
- 35 (2) Fórmula molecular: $C_{13}H_{17}N_2O_2Cl$
- (3) Espectro de masas (EMTP) m/z 269 $(M+H)^+$
- (4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,84 (2H, dq, piperidina), 2,12 (2H, m, piperidina), 2,86 (2H, dt, piperidina), 3,28 (1H, m, piperidina), 3,56 (2H, d ancho, piperidina), 3,88 (3H, s, CO_2Me), 7,19 (1H, d, C_6H_3CO), 7,90 (1H, dd, C_6H_3CO), 7,98 (1H, d, C_6H_3CO)

40 Intermedio 50: 3-Cloro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoato de metilo

Se añadió dimetil sulfóxido (10 ml) a 255 mg de intermedio 49 para preparar una solución. Se añadió 2-bromopirimidina (153 mg) a la solución. A continuación, se añadió a la misma 1,0 ml de diisopropiletilamina. La mezcla se calentó hasta 120 °C, y se agitó durante 11 horas. La solución de reacción se enfrió entonces hasta temperatura ambiente, y se vertió en 500 ml de agua, seguido por dos extracciones con 500 ml de acetato de etilo. La fase orgánica reunida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 190: 10: 1) preparando 169 mg del compuesto del epígrafe.

45

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 50

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{17}H_{19}N_4O_2Cl$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 347 $(M+H)^+$

5 (4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,75 (2H, dq, piperidina), 2,21 (2H, m, piperidina), 2,92 (2H, dt, piperidina), 3,50 (2H, d ancho, piperidina), 3,89 (3H, s, CO_2Me), 4,03 (1H, m, piperidina), 6,55 (1H, t, pirimidina), 7,04 (1H, d, C_6H_3CO), 7,88 (1H, dd, C_6H_3CO), 8,03 (1H, d, C_6H_3CO), 8,29 (2H, d, pirimidina)

Intermedio 51: Ácido 3-cloro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoico

10 Se añadieron tetrahidrofurano (6,0 ml) y 2,0 ml de metanol a 169 mg de intermedio 50 para preparar una solución. Se añadió una solución acuosa 1N de hidróxido sódico (2,0 ml) a la solución. La mezcla se agitó a 60 °C durante 7 horas. La solución de reacción se enfrió entonces hasta temperatura ambiente, se ajustó hasta pH 4 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N y luego se vertió en 1,000 ml de agua. El precipitado resultante se recogió por filtración a través de un filtro de vidrio y luego se secó preparando 109 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 51

(1) Color y forma: Sólido incoloro

15 (2) Fórmula molecular: $C_{16}H_{17}N_4O_2Cl$

(3) Espectro de masas (EMBAR): m/z 333 $(M+H)^+$

(4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 1,67 (2H, dq, piperidina), 1,97 (2H, m, piperidina), 2,81 (2H, t ancho, piperidina), 3,41 (2H, d ancho, piperidina), 3,89 (1H, d ancho, piperidina), 6,54 (1H, t, pirimidina), 7,19 (1H, t, C_6H_3CO), 7,81 (1H, dd, C_6H_3CO), 7,85 (1H, d, C_6H_3CO), 8,26 (2H, d, pirimidina)

20 Ejemplo 58: (2S)-Bencenosulfonilamino-3-[3-cloro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]propionato de *t*-butilo

25 Se añadió dimetilformamida (30 ml) a 107 mg de intermedio 51 para preparar una solución. Se añadió clorhidrato de (2S)-*N*-bencenosulfonil-2,3-diaminopropionato de *t*-butilo (97 mg) se añadió a la solución. A continuación, se añadieron a la misma 69 mg de 1-hidroxibenzotriazol, 180 ml de *N*-metilmorfolina, y 126 mg de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. Se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para detener la reacción, seguido por extracción dos veces con 400 ml de acetato de etilo. La fase orgánica reunida se lavó con 500 ml de solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 10 ml de metanol. La solución se añadió gota a gota a 1,000 ml de agua. El precipitado resultante se recogió por filtración a través de un filtro de vidrio y luego se secó preparando 168 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 58

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{29}H_{35}N_6O_5ClS$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 615 $(M+H)^+$

35 (4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{25} +49^\circ$ (c 1,0, CH_2Cl_2)

40 (5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,29 (9H, s, *t*-Bu), 1,75 (2H, q ancho, piperidina), 2,21 (2H, d ancho, piperidina), 2,91 (2H, t ancho, piperidina), 3,47 (2H, d ancho, piperidina), 3,56 (1H, ddd, $CONHCH_2CH$), 3,90 (2H, m, $CONHCH_2CH$), 4,03 (1H, m, piperidina), 6,55 (1H, t, pirimidina), 7,07 (1H, d, C_6H_3CO), 7,51 (2H, m, C_6H_5), 7,58 (1H, m, C_6H_5), 7,65 (1H, dd, C_6H_3CO), 7,84 (1H, dd, C_6H_3CO), 7,86 (2H, d ancho, C_6H_5), 8,29 (2H, d, pirimidina)

Ejemplo 59: Ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[3-cloro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]propiónico

45 Se añadió cloruro de metileno (10 ml) a 168 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 58 para preparar una solución. Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida preparando 180 mg de trifluoroacetato del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 59

(1) Color y forma: Sólido amarillo pálido

(2) Fórmula molecular: $C_{25}H_{27}N_6O_5ClS$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 559 $(M+H)^+$

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{25} +73^\circ$ (c 0,53, MeOH) (como trifluoroacetato)

5 (5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) (como trifluoroacetato) δ (ppm): 1,88 (2H, dq, piperidina), 2,16 (2H, d ancho, piperidina), 2,91 (2H, t ancho, piperidina), 3,47 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 3,52 (2H, d ancho, piperidina), 3,72 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 4,07 (1H, m, piperidina), 4,20 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 6,88 (1H, t, pirimidina), 7,19 (1H, d, C_6H_3CO), 7,46 (3H, m, C_6H_5), 7,67 (1H, dd, C_6H_3CO), 7,77 (1H, d, C_6H_3CO), 7,82 (2H, m, C_6H_5), 8,50 (2H, d, pirimidina)

10 **Ejemplo 60: Ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[3-cloro-4-(4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino) piperidin-1-il)benzoilamino]propiónico**

15 Se añadieron ácido acético (25 ml) y 2,5 ml de ácido clorhídrico concentrado a 51 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 59 para preparar una solución. Se añadió paladio al 10%-carbón (26 mg) a la solución. La mezcla se agitó intensamente bajo una presión de hidrógeno de 3 atm a temperatura ambiente durante 5 horas. Los insolubles se recogieron por filtración, y se lavaron con ácido acético. El filtrado se combinó con las aguas de lavado y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno etanol-agua-amoniaco acuoso concentrado = 8 : 8 : 1: 1) y luego se purificó por cromatografía sobre Sephadex LH-20 (sistema de desarrollo: metanol) preparando 15 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 60

20 (1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{25}H_{31}N_6O_5SCl$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 563 $(M+H)^+$

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{25} +64^\circ$ (c 0,2, MeOH)

25 (5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,73 (2H, m, piperidina), 1,97 (2H, quintuplete, tetrahidropirimidina), 2,04 (2H, m, piperidina), 2,84 (2H, t ancho, piperidina), 3,37 (4H, t ancho, tetrahidropirimidina), 3,43 (2H, d ancho, piperidina), 3,48 (1H, m, piperidina), 3,56 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 3,66 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 3,74 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 7,15 (1H, d, C_6H_3CO), 7,47 (2H, m, C_6H_5), 7,53 (1H, m, C_6H_5), 7,72 (1H, dd, C_6H_3CO), 7,85 (3H, m, C_6H_3CO y C_6H_5)

30 **Ejemplo 61: 2-(N-Bencenosulfonil-N-metil)amino-3-[4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]propionato de t-butilo**

35 Se añadió dimetilformamida anhidra (1,2 ml) a 60,0 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 1 para preparar una solución. Se añadieron yoduro de metilo (73,3 mg) y 94,4 mg de diazabicycloundeceno en este orden a la solución. Se dejó transcurrir la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con 20 ml de acetato de etilo. El extracto se lavó una vez con agua destilada y una vez con solución salina saturada en este orden, se secó sobre sulfato sódico anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloroformo-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 400: 20: 1) preparando 53,1 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 61

40 (1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{30}H_{38}N_6O_5S$

(3) Espectro de masas (EMBAR): m/z 595 $(M+H)^+$

45 (4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,30 (9H, s, t-Bu), 1,62 (2H, m, piperidina), 2,17 (2H, d ancho, piperidina), 2,89 (3H, s, NMe), 3,05 (2H, t ancho, piperidina), 3,77 (1H, dt, $CONHCH_2CH$), 3,81 (2H, d ancho, piperidina), 3,88 (1H, dt, $CONHCH_2CH$), 4,05 (1H, m, piperidina), 4,73 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 6,54 (1H, t, pirimidina), 6,92 (2H, d, C_6H_4), 7,50 (2H, m, C_6H_5), 7,57 (1H, m, C_6H_5), 7,75 (2H, d, C_6H_4), 7,87 (2H, m, C_6H_5), 8,28 (2H, d, pirimidina)

Ejemplo 62: Ácido 2-(N-bencenosulfonil-N-metil)amino-3-[4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]propiónico

50 Se añadió cloruro de metileno (0,70 ml) a 52,9 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 61 para preparar una

solución. Se añadió anisol (0,03 ml) a la solución. Se añadió a la misma ácido trifluoroacético (0,70 ml) bajo enfriamiento a 0 °C. Se dejó transcurrir la reacción a 0 °C durante 16 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a destilación azeotrópica dos veces con tolueno y luego se secó. El sólido se lavó dos veces con éter diisopropílico por decantación y luego se secó. El residuo se purificó cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloroformo-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 90 : 20 : 1) preparando 44,1 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 62

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: C₂₆H₃₀N₆O₅S

(3) Espectro de masas (EMIEP): m/z 539 (M+H)⁺

(4) Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,65 (2H, dq ancho, piperidina), 2,09 (2H, d ancho, piperidina), 2,90 (3H, s, NMe), 3,00 (2H, t ancho, piperidina), 3,72 (1H, dd, CONHCH₂CH), 3,76 (1H, dd, CONHCH₂CH), 3,89 (2H, d ancho, piperidina), 3,99 (1H, m, piperidina), 4,74 (1H, dd, CONHCH₂CH), 6,59 (1H, t, pirimidina), 6,98 (2H, d, C₆H₄), 7,38 (2H, t ancho, C₆H₅), 7,46 (1H, t ancho, C₆H₅), 7,67 (2H, d, C₆H₄), 7,85 (2H, m, C₆H₅), 8,26 (2H, d, pirimidina)

Ejemplo 63: Ácido 2-(N-bencenosulfonil-1-N-metil)amino-3-[4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]propiónico

Se añadieron ácido acético (4,0 ml) y 0,36 ml de ácido clorhídrico concentrado a 38,5 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 62 para preparar una solución. Se añadió paladio al 10%-carbón (36 mg) a la solución. La mezcla se agitó intensamente bajo una presión de hidrógeno de 3,0 atm a temperatura ambiente durante 3 horas. El catalizador se recogió por filtración y luego se lavó dos veces con ácido acético. El filtrado se combinó con las aguas de lavado y luego se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a destilación azeotrópica dos veces con tolueno. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-etanol-agua-amoniaco acuoso concentrado = 15 : 10 : 1 : 1) y luego se purificó por cromatografía en columna sobre Sephadex LH-20 (30 ml, cloruro de metileno-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 2: 10: 1) preparando 14,1 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 63

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: C₂₆H₃₄N₆O₅S

(3) Espectro de masas (EMBAR): m/z 543 (M+H)⁺

(4) Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, 77% CD₃OD/D₂O) δ (ppm): 1,60 (2H, q ancho, piperidina), 1,96 (2H, quintuplete, tetrahidropirimidina), 2,02 (2H, d ancho, piperidina), 2,89 (3H, s, NMe), 2,98 (2H, t ancho, piperidina), 3,36 (4H, t, tetrahidropirimidina), 3,55 (1H, m, piperidina), 3,71 (2H, m, CONHCH₂CH), 3,81 (2H, d ancho, piperidina), 6,99 (2H, d, C₆H₄), 7,41 (2H, m, C₆H₅), 7,48 (1H, m, C₆H₅), 7,66 (2H, d, C₆H₄), 7,83 (2H, m, C₆H₅)

Intermedio 52: 3-Fluoro-4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoato de metilo

Se añadieron dioxano (50 ml) y 10 ml de agua a 1,73 g de intermedio 37 para preparar una solución. Se añadieron ácido acético (5,0 ml) y 350 mg de paladio al 10%-carbón a la solución. La mezcla se agitó intensamente bajo una presión de hidrógeno de una atm a temperatura ambiente durante 15 horas. Los insolubles se recogieron por filtración y luego se lavó con metanol. El filtrado se combinó con las aguas de lavado y luego se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a destilación azeotrópica dos veces con tolueno preparando 1,7 g del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 52

(1) Color y forma: Amorfo incoloro

(2) Fórmula molecular: C₁₇H₂₃N₄O₂F

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 335 (M+H)⁺

(4) Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,69 (2H, dq, piperidina), 1,97 (2H, quintuplete, tetrahidropirimidina), 2,04 (2H, d ancho, piperidina), 2,93 (2H, ddd, piperidina), 3,38 (4H, t, tetrahidropirimidina), 3,50 (1H, tt, piperidina), 3,61 (2H, d ancho, piperidina), 3,87 (3H, s, CO₂Me), 7,07 (1H, t, C₆H₃CO), 7,62 (1H, dd, C₆H₃CO), 7,75 (1H, dd, C₆H₃CO)

Intermedio 53: 3-Fluoro-4-[4-[[N-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-il)-N-(4-metoxibencil)]amino]-piperidin-1-il]benzoato de metilo

Se añadió dimetilformamida (8,0 ml) a 262 mg de intermedio 52 para preparar una solución. Se añadieron carbonato potásico (540 mg) y 320 ml de cloruro de 4-metoxibencilo a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió entonces a la misma una solución acuosa saturada de cloruro amónico (200 ml), seguido por tres extracciones con 100 ml de cloruro de metileno. La fase orgánica reunida se secó sobre sulfato sódico anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a destilación azeotrópica dos veces con tolueno, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-metanol = 15 : 1) preparando 153 mg del compuesto del epígrafe.

10 Propiedades fisicoquímicas del intermedio 53

(1) Color y forma: Amorfo incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{25}H_{31}N_4O_3F$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 455 (M+H)⁺

(4) Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,75 (2H, m, piperidina), 1,96 (2H, m, tetrahidropirimidina), 2,07 (2H, m, piperidina), 3,03 (2H, t ancho, piperidina), 3,38 (4H, m, tetrahidropirimidina), 3,49 (2H, m, piperidina), 3,79 (3H, s, CH₂C₆H₄OMe), 3,87 (3H, s, CO₂Me), 4,26 (1H, m, piperidina), 4,61 (2H, s, CH₂C₆H₄OMe), 6,84 (1H, t, C₆H₃CO), 6,89 (2H, d, CH₂C₆H₄OMe), 7,12 (2H, d, CH₂C₆H₄OMe), 7,58 (1H, d ancho, C₆H₃CO), 7,67 (1H, d, C₆H₃CO)

20 Ejemplo 64: (2S)-(Benciloxicarbonil)amino-3-[3-fluoro-4-[4-[[N-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-il)-N-(4-metoxibencil)]amino]piperidin-1-il]benzoi amino]propionato de t-butilo (Ejemplo de referencia, no pertenece a la invención)

Se añadieron tetrahidrofurano (12 ml) y 4,0 ml de metanol a 176 mg de intermedio 53 para preparar una solución. Se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (4,0 ml) a la solución. La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 horas. La solución de reacción se concentró entonces a presión reducida. Se añadió agua (100 ml) al residuo. La solución se ajustó a pH 4 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N. Se añadió sal a esta solución mixta preparando una solución saturada, seguido por tres extracciones con 100 ml de cloruro de metileno. La fase orgánica reunida se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloroformo-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 30 : 10 : 1) preparando 170 mg de un compuesto bruto. Se añadió entonces dimetilformamida (2,0 ml) a 100 mg del compuesto bruto para preparar una solución. Se añadió clorhidrato de (2S)-N-benciloxicarbonil-2,3-diaminopropionato de t-butilo (66,8 mg) a la solución. A continuación, se añadieron a la misma 33,6 mg de 1-hidroxibenzotriazol, 50 ml de N-metilmorfolina, y 47,9 mg de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron una solución acuosa saturada de carbonato potásico (20 ml) y 40 ml de solución salina saturada para detener la reacción, seguido por tres extracciones con 50 ml de cloruro de metileno. La fase orgánica reunida se secó sobre sulfato sódico anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-metanol = 7: 1) preparando 45,0 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 64

(1) Color y forma: Amorfo incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{39}H_{49}N_6O_6F$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 717 (M+H)⁺

(4) Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,42 (9H, s, t-Bu), 1,76 (2H, dq, piperidina), 1,99 (4H, m, tetrahidropirimidina y piperidina), 2,87 (2H, t ancho, piperidina), 3,42 (4H, q, tetrahidropirimidina), 3,51 (2H, d ancho, piperidina), 3,59 (1H, tt, piperidina), 3,71 (2H, d, CONHCH₂CH), 3,77 (3H, s, CH₂C₆H₄OMe), 4,36 (1H, t, CONHCH₂CH), 4,59 (2H, s, CH₂C₆H₄OMe), 5,08 (2H, dd, CH₂C₆H₅), 6,95 (2H, dt, CH₂C₆H₄OMe), 7,03 (1H, t, C₆H₃CO), 7,22 (2H, d, CH₂C₆H₄OMe), 7,29 (5H, m, C₆H₅), 7,49 (1H, dd C₆H₃CO), 7,56 (1H, dd, C₆H₃CO)

Ejemplo 65: (2S)-Amino-3-[3-fluoro-4-[4-[[N-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-il)-N-(4-metoxibencil)]amino]piperidin-1-il]benzoi amino]propionato de t-butilo (Ejemplo de referencia, no pertenece a la invención)

Se añadió tetrahidrofurano (1,0 ml) a 40,0 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 64 para preparar una solución. Se añadió paladio al 10%-carbón (8,0 mg) a la solución. La mezcla se agitó intensamente bajo una presión de hidrógeno de una atmósfera a temperatura ambiente durante 20 horas. Los insolubles se recogieron por filtración y luego se lavó dos veces con metanol. El filtrado se combinó con las aguas de lavado y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de

desarrollo: cloruro de metileno-metanol = 7 : 1) preparando 25,3 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 65

(1) Color y forma: Aceite incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{31}H_{43}N_6O_4F$

5 (3) Espectro de masas (EMTP) m/z 583 $(M+H)^+$

(4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,44 (9H, s, *t*-Bu), 1,77 (2H, dq ancho, piperidina), 1,98 (2H, m, piperidina), 2,00 (2H, quintuplete, tetrahidropirimidina), 2,87 (2H, t ancho, piperidina), 3,42 (4H, q, tetrahidropirimidina), 3,56 (6H, m, piperidina y $CONHCH_2CH$), 3,78 (3H, s, $CH_2C_6H_4OMe$), 4,59 (2H, s, $CH_2C_6H_4OMe$), 6,96 (2H, d, $CH_2C_6H_4OMe$), 7,05 (1H, t, C_6H_3CO), 7,22 (2H, d, $CH_2C_6H_4OMe$), 7,54 (1H, dd, C_6H_3CO), 7,60 (1H, dd, C_6H_3CO)

Ejemplo 66: 3-[3-Fluoro-4-{4-{N-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-il)-N-(4-metoxibencil)}amino]piperidin-1-il]benzoilamino]-(2S)-{(4-nitrobenzenosulfonil)amino}propionato de *t*-butilo (Ejemplo de referencia, no pertenece a la invención)

15 Se añadió dimetilformamida (0,5 ml) a 12,8 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 65 para preparar una solución. Se añadió diisopropiletilamina (8,0 ml) a la solución. A continuación, se añadieron a la misma 4,9 mg de cloruro de 4-nitrobenzenosulfonilo a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 horas. Se añadió a la misma piperazina (5 mg), seguido por agitación durante otros 5 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (30 ml) a la reacción, seguido por tres extracciones con 30 ml de cloruro de metileno. La fase orgánica reunida se secó sobre sulfato sódico anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-metanol-ácido acético = 70: 10: 1) preparando 8,3 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 66

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{37}H_{46}N_7O_8FS$

25 (3) Espectro de masas (EMTP) m/z 768 $(M+H)^+$

(4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) (as 4-nitrobenzenosulfonato) δ (ppm): 1,36 (9H, s, *t*-Bu), 1,78 (2H, q ancho, piperidina), 1,98 (2H, m, piperidina), 2,01 (2H, quintuplete, tetrahidropirimidina), 2,88 (2H, t ancho, piperidina), 3,42 (5H, m, tetrahidropirimidina y $CONHCH_2CH$), 3,52 (2H, d ancho, piperidina), 3,57 (1H, m, piperidina), 3,66 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 3,78 (3H, s, $CH_2C_6H_4OMe$), 4,23 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 4,59 (2H, s, $CH_2C_6H_4OMe$), 6,92 (1H, t, C_6H_3CO), 6,96 (2H, d, $CH_2C_6H_4OMe$), 7,21 (2H, m, $CH_2C_6H_4OMe$), 7,34 (2H, m, C_6H_3CO), 7,98 (2H, dt, $HO_3SC_6H_4NO_2$), 8,03 (2H, dt, $C_6H_4NO_2$), 8,16 (2H, dt, $C_6H_4NO_2$), 8,29 (2H, dt, $HO_3SC_6H_4NO_2$)

Ejemplo 67: Ácido 3-[3-fluoro-4-{4-{(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-(2S)-{(4-nitrobenzenosulfonil)amino}propiónico

35 Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a 2,7 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 66. La mezcla se agitó a 40 °C durante 4,5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a destilación azeotrópica dos veces con tolueno. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloroformo-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 30 : 10 : 1) y luego por Sephadex LH-20 (sistema de desarrollo: metanol) preparando 2,2 mg del compuesto del epígrafe.

40 Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 67

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{25}H_{30}N_7O_7FS$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 592 $(M+H)^+$

45 (4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,71 (2H, dq ancho, piperidina), 1,97 (2H, quintuplete, tetrahidropirimidina), 2,04 (2H, d ancho, piperidina), 2,92 (2H, t ancho, piperidina), 3,38 (4H, t, tetrahidropirimidina), 3,53 (4H, m, piperidina y $CONHCH_2CH$), 3,63 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 3,97 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 6,96 (1H, t, C_6H_3CO), 7,39 (2H, m, C_6H_3CO), 8,01 (2H, dt, $C_6H_4NO_2$), 8,17 (2H, dt, $C_6H_4NO_2$)

Ejemplo 68: Ácido (2S)-(4-aminobencenosulfonil)amino-3-[3-fluoro-4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-il}benzoilamino]propiónico

Se añadieron dioxano (0,7 ml) y 0,2 ml de agua a 6,9 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 67 para preparar una solución. Se añadió paladio al 10%-carbón (7,0 mg) a la solución. La mezcla se agitó intensamente bajo una presión de hidrógeno de una atm a temperatura ambiente durante 5 horas. Los insolubles se recogieron por filtración y luego se lavó dos veces con metanol y dos veces con un disolvente mixto formado por 7 ml de dioxano y 2 ml de agua. El filtrado se combinó con las aguas de lavado y luego se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió ácido clorhídrico 0,1 N. La mezcla se purificó por CHP-20 (sistema de desarrollo: dioxano-agua = 4 : 1) preparando 2,8 mg de tetraclorhidrato del compuesto del epígrafe.

10 Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 68

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{25}H_{32}N_7O_5FS$ (3) Espectro de masas (EMTP) m/z 562 $(M+H)^+$

15 (4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) (como tetraclorhidrato) δ (ppm): 1,67 (2H, q ancho, piperidina), 1,96 (2H, quintuplete, tetrahidropirimidina), 2,00 (2H, m, piperidina), 2,86 (2H, t ancho, piperidina), 3,37 (4H, t, tetrahidropirimidina), 3,48 (5H, m, piperidina y $CONHCH_2CH$), 3,64 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 3,69 (1H, m, $CONHCH_2CH$), 6,63 (2H, d ancho, $C_6H_4NH_2$), 7,04 (1H, t, C_6H_3CO), 7,53 (3H, m, C_6H_3CO y $C_6H_4NH_2$), 7,58 (1H, dd, C_6H_3CO)

20 **Ejemplo 69: (2S)-(Benciloxycarbonil)amino-3-[3-fluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]propionato de t-butilo**

Se añadió dimetilformamida (1,5 ml) se añadió a 43,1 mg de intermedio 38 para preparar una solución. Se añadió clorhidrato de (2S)-N-benciloxycarbonil-2,3-diaminopropionato de t-butilo (37,3 mg) a la solución. A continuación, se añadieron a la misma 22,0 mg de 1-hidroxibenzotriazol, 45 ml de N-metilmorfolina, y 31,3 mg de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadieron una solución acuosa saturada de carbonato potásico (20 ml) y 40 ml de solución salina saturada para detener la reacción, seguido por tres extracciones con 50 ml de acetato de etilo. La fase orgánica reunida se secó sobre sulfato sódico anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-metanol = 25 : 1) preparando 74,9 mg del compuesto del epígrafe.

30 Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 69

(1) Color y forma: Sólido amarillo pálido

(2) Fórmula molecular: $C_{31}H_{37}N_6O_5F$ (3) Espectro de masas (EMTP) m/z 593 $(M+H)^+$ (4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{27} -12^\circ$ (c 0,64, $CHCl_3$)

35 (5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,43 (9H, s, t-Bu), 1,74 (2H, dq, piperidina), 2,11 (2H, d ancho, piperidina), 2,94 (2H, dt, piperidina), 3,58 (2H, d ancho, piperidina), 3,71 (2H, d, $CONHCH_2CH$), 3,95 (1H, tt, piperidina), 4,37 (1H, t, $CONHCH_2CH$), 5,08 (2H, dd, $CH_2C_6H_5$), 6,59 (1H, t, pirimidina), 7,07 (1H, t, C_6H_3CO), 7,30 (5H, m, $CH_2C_6H_5$), 7,49 (1H, dd, C_6H_3CO), 7,55 (1H, dd, C_6H_3CO), 8,26 (2H, d, pirimidina)

40 **Ejemplo 70: (2S)-Amino-3-[3-fluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de t-butilo**

Se añadió tetrahidrofurano (10 ml) a 500 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 69 para preparar una solución. Se añadió paladio al 10%-carbón (100 mg) a la solución. La mezcla se agitó intensamente bajo una presión de hidrógeno de una atm a temperatura ambiente durante 12 horas. Los insolubles se recogieron por filtración y luego se lavó dos veces con metanol. El filtrado se combinó con las aguas de lavado y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-metanol = 7 : 1) preparando 334 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 70

(1) Color y forma: Amorfo incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{23}H_{31}N_6O_3F$

50 (3) Espectro de masas (EMTP) m/z 459 $(M+H)^+$

(4) Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,43 (9H, s, t-Bu), 1,74 (2H, dq, piperidina), 2,11 (2H, d ancho, piperidina), 2,93 (2H, ddd, piperidina), 3,60 (5H, m, piperidina y CONHCH_2CH), 3,95 (1H, tt, piperidina), 6,59 (1H, t, pirimidina), 7,09 (1H, t, $\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}$), 7,54 (1H, dd, $\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}$), 7,60 (1H, dd, $\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}$), 8,26 (2H, d, pirimidina)

5 Ejemplo 71: 3-[3-Fluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-(2S)-{(4-metoxibencenosulfonil)amino}propionato de t-butilo

Se añadió dimetilformamida (1,0 ml) a 31,0 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 70 para preparar una solución. Se añadieron diisopropiletilamina (25 ml) y 14,2 mg de cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo a temperatura ambiente a la solución. La mezcla se agitó durante 0,5 horas. Se añadió a la mezcla entonces piperazina (5 mg), seguido por agitación durante otros 5 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (30 ml) a la solución de reacción, seguida por la extracción tres veces con 30 ml de cloruro de metileno. La fase orgánica reunida se secó sobre sulfato sódico anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-metanol = 7 : 1) preparando 39,0 mg del compuesto del epígrafe.

15 Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 71

(1) Color y forma: Aceite incoloro

(2) Fórmula molecular: $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_6\text{FS}$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 629 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(4) Rotación específica: $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +76^\circ$ (c 0,45, CHCl_3)

20 (5) Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,31 (9H, s, t-Bu), 1,72 (2H, dq, piperidina), 2,19 (2H, d ancho, piperidina), 2,96 (2H, dt, piperidina), 3,55 (3H, m, piperidina y CONHCH_2CH), 3,84 (3H, s, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$), 3,90 (2H, m, CONHCH_2CH), 4,02 (1H, tq, piperidina), 6,54 (1H, t, pirimidina), 6,95 (2H, d ancho, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$), 7,25 (1H, t, $\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}$), 7,50 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}$), 7,78 (2H, d ancho, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$), 8,29 (2H, d, pirimidina)

25 Ejemplo 72: Ácido 3-[3-fluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-(2S)-{(4-metoxibencenosulfonil)amino}propiónico

Se añadió cloruro de metileno (1,0 ml) a 8,9 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 71 para preparar una solución. La solución se enfrió hasta -78°C antes de añadir a la solución 30 ml de una solución 1,0 M en cloruro de metileno de tribromuro de boro. La temperatura de la mezcla se elevó hasta 0°C durante un período de tres horas, seguido por nuevo enfriamiento hasta -78°C . Se añadió a la misma una solución 1,0 M en cloruro de metileno (30 ml) de tribromuro de boro. La temperatura se elevó hasta temperatura ambiente durante un período de tres horas, seguido por agitación a esta temperatura durante otras 13 horas. Se añadió metanol a la solución de reacción, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloroformo-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 30 : 10 : 1) preparando 4,6 mg del compuesto del epígrafe.

35 Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 72

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_6\text{FS}$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 573 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(4) Rotación específica: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +82^\circ$ (c 0,23, MeOH)

40 (5) Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,75 (2H, dq, piperidina), 2,12 (2H, d ancho, piperidina), 2,94 (2H, dt, piperidina), 3,50 (1H, dd, CONHCH_2CH), 3,59 (2H, d ancho, piperidina), 3,67 (1H, dd, CONHCH_2CH), 3,79 (1H, dd, CONHCH_2CH), 3,80 (3H, s, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$), 3,96 (1H, tt, piperidina), 6,59 (1H, t, pirimidina), 6,93 (2H, d ancho, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$), 7,07 (1H, t, $\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}$), 7,46 (1H, dd, $\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}$), 7,53 (1H, dd, $\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}$), 7,76 (2H, d ancho, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$), 8,27 (2H, d, pirimidina)

45 Ejemplo 73: Ácido 3-[3-fluoro-4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-(2S)-{(4-metoxibencenosulfonil)amino}propiónico

Se añadieron dioxano 1,0 ml y 0,1 ml de agua a 30,0 mg de trifluoroacetato del compuesto preparado en el Ejemplo 72 para preparar una solución. Se añadió paladio al 10%-carbón (6,0 mg) a la solución. La mezcla se agitó intensamente bajo una presión de hidrógeno de una atm a temperatura ambiente durante 12 horas. Los insolubles se recogieron por filtración y luego se lavó con un disolvente mixto formado por 20 ml de dioxano y 2 ml de agua. El filtrado se combinó con las aguas de lavado, seguido por concentración a presión reducida. Se añadió dimetil

sulfóxido (0,35 ml) al residuo para preparar una solución, y se añadieron luego 3,5 ml de agua a la solución. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó dos veces con 0,5 ml de agua y luego se secó preparando 24,7 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 73

- 5 (1) Color y forma: Sólido incoloro
- (2) Fórmula molecular: $C_{26}H_{33}N_6O_6FS$
- (3) Espectro de masas (EMTP) m/z 577 $(M+H)^+$
- (4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{23} +60^\circ$ (c 0,085, DMSO)
- 10 (5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,69 (2H, dq ancho, piperidina), 1,96 (2H, quintuplete, tetrahidropirimidina), 2,03 (2H, d ancho, piperidina), 2,90 (2H, t ancho, piperidina), 3,37 (4H, t, tetrahidropirimidina), 3,51 (4H, m, $CONHCH_2CH$ y piperidina), 3,66 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 3,79 (1H, m, $CONHCH_2CH$), 3,80 (3H, s, C_6H_4OMe), 6,92 (2H, d ancho, C_6H_4OMe), 7,03 (1H, t, C_6H_3CO), 7,46 (1H, dd, C_6H_3CO), 7,53 (1H, dd, C_6H_3CO), 7,75 (2H, d ancho, C_6H_4OMe)

15 **Ejemplo 74: Ácido 3-[3-fluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-il}benzoilamino]-(2S)-{(4-hidroxibencenosulfonil)amino}propiónico**

Se añadió dicloroetano (5,0 ml) a 66,8 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 71 para preparar una solución. Se añadió una solución 1,0 M en cloruro de metileno (1,1 ml) de tribromuro de boro a la solución. La solución de reacción en forma de suspensión se agitó a 40 °C durante 2,5 horas. Se añadió una solución mixta formada por 1,0 ml de dioxano y 0,2 ml de agua a la solución de reacción. A continuación, se añadió a la misma 1,0 ml de trietilamina, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloroformo-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 30 : 10 : 1) y luego se purificó por Sephadex LH-20 (sistema de desarrollo: metanol) preparando 20,0 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 74

- 25 (1) Color y forma: Sólido incoloro
- (2) Fórmula molecular: $C_{25}H_{27}N_6O_6FS$
- (3) Espectro de masas (EMTP) m/z 559 $(M+H)^+$
- (4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{26} +36^\circ$ (c 0,46, MeOH)
- 30 (5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,75 (2H, dq, piperidina), 2,12 (2H, d ancho, piperidina), 2,94 (2H, t ancho, piperidina), 3,49 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 3,59 (2H, d ancho, piperidina), 3,69 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 3,86 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 3,95 (1H, tt, piperidina), 6,60 (1H, t, pirimidina), 6,78 (2H, d ancho, C_6H_4OH), 7,08 (1H, t, C_6H_3CO), 7,48 (1H, dd, C_6H_3CO), 7,53 (1H, dd, C_6H_3CO), 7,66 (2H, d ancho, C_6H_4OH), 8,27 (2H, d, pirimidina)

35 **Ejemplo 75: Ácido 3-[3-fluoro-4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-(2S)-{(4-hidroxibencenosulfonil)amino}propiónico**

Se añadieron dioxano (0,7 ml), 0,1 ml de ácido acético, y 0,2 ml de agua a 36,3 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 74 para preparar una solución. Se añadió paladio al 10%-carbón (7,0 mg) a la solución. La mezcla se agitó intensamente bajo una presión de hidrógeno de una atm a temperatura ambiente durante 8 horas. Los insolubles se recogieron por filtración y luego se lavó con un disolvente mixto formado por 20 ml de dioxano, 2 ml de agua, y 1 ml de ácido acético y con metanol. El filtrado se combinó con las aguas de lavado y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-etanol-amoniaco acuoso concentrado -agua = 8 : 8 : 1: 1) y luego se purificó por Sephadex LH-20 (sistema de desarrollo: metanol) preparando 10,7 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 75

- 45 (1) Color y forma: Sólido incoloro
- (2) Fórmula molecular: $C_{25}H_{31}N_6O_6FS$
- (3) Espectro de masas (EMIEP): m/z 563 $(M+H)^+$
- (4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{26} +108^\circ$ (c 0,54, MeOH-NH₄OH conc (10: 1))

(5) Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,69 (2H, dq, piperidina), 1,97 (2H, quintuplete, tetrahidropirimidina), 2,03 (2H, d ancho, piperidina), 2,89 (2H, t ancho, piperidina), 3,37 (4H, t, tetrahidropirimidina), 3,51 (4H, m, CONHCH_2CH y piperidina), 3,68 (1H, dd, CONHCH_2CH), 3,78 (1H, dd, CONHCH_2CH), 6,80 (2H, d ancho, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$), 7,05 (1H, t, $\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}$), 7,51 (1H, dd, $\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}$), 7,56 (1H, dd, $\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}$), 7,67 (2H, d ancho, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$)

Ejemplo 76: (2S)-(4-Carboxibencenosulfonil)amino-3-[3-fluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de t-butilo

Se añadió piridina (0,7 ml) a 30,0 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 70 para preparar una solución. Se añadió 4-dimetilaminopiridina (1,6 mg) a la solución. A continuación, se añadieron a la misma 15,9 mg de ácido 4-(clorosulfonil)benzoico a temperatura ambiente durante un período de 3,5 horas. La solución de reacción se agitó durante una hora y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloroformo-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 30 : 10 : 1) preparando 22,4 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 76

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_7\text{FS}$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 643 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(4) Rotación específica: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +185^\circ$ (c 0,33, MeOH)

(5) Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,23 (9H, s, t-Bu), 1,74 (2H, dq, piperidina), 2,11 (2H, d ancho, piperidina), 2,94 (2H, t ancho, piperidina), 3,50 (1H, dd, CONHCH_2CH), 3,59 (2H, d ancho, piperidina), 3,66 (1H, dd, CONHCH_2CH), 3,95 (1H, tt, piperidina), 4,13 (1H, dd, CONHCH_2CH), 6,59 (1H, t, pirimidina), 7,08 (1H, t, $\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}$), 7,48 (1H, dd, $\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}$), 7,49 (1H, dd, $\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}$), 7,83 (2H, d, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$), 8,03 (2H, d, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$), 8,26 (2H, d, pirimidina)

Ejemplo 77: Ácido (2S)-(4-carboxibencenosulfonil)amino-3-[3-fluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]propiónico

Se añadieron cloruro de metileno (0,5 ml) y 0,5 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente a 26,0 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 76. La mezcla se agitó durante 15 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a destilación azeotrópica dos veces con tolueno preparando 26 mg de trifluoroacetato del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 77

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_7\text{FS}$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 587 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(4) Rotación específica: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -22^\circ$ (c 0,21, dioxano) (como trifluoroacetato)

(5) Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) (como trifluoroacetato) δ (ppm): 1,87 (2H, dq, piperidina), 2,15 (2H, m, piperidina), 2,97 (2H, t ancho, piperidina), 3,47 (1H, dd, CONHCH_2CH), 3,63 (2H, d ancho, piperidina), 3,73 (1H, dd, CONHCH_2CH), 4,13 (1H, tt, piperidina), 4,27 (1H, dd, CONHCH_2CH), 6,96 (1H, t, pirimidina), 7,20 (1H, t, $\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}$), 7,40 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}$), 7,87 (2H, dt, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$), 7,98 (2H, dt, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$), 8,58 (2H, m, pirimidina)

Ejemplo 78: Ácido (2S)-(4-carboxibencenosulfonil)amino-3-[3-fluoro-4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-il}benzoilamino]propiónico

Se añadieron dioxano (1,0 ml) y 0,1 ml de agua a 25,0 mg de trifluoroacetato del compuesto preparado en el Ejemplo 77 para preparar una solución. Se añadió paladio al 10%-carbón (5,0 mg) a la solución. La mezcla se agitó intensamente bajo una presión de hidrógeno de una atm a temperatura ambiente durante 9 horas. Los insolubles se recogieron por filtración y luego se lavó con una solución mixta formada por 8 ml de etanol, 1 ml de amoniaco acuoso concentrado y 1 ml de agua. El filtrado se combinó con las aguas de lavado y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-etanol- amoniaco acuoso concentrado-agua = 8 : 8 : 1 : 1) y luego se purificó por Sephadex LH-20 (sistema de desarrollo: etanol-amoniaco acuoso concentrado-agua = 8 : 1 : 1) preparando 15,1 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 78

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{26}H_{31}N_6O_7FS$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 591 $(M+H)^+$

5 (4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{26} +36^\circ$ (c 0,76, MeOH-NH₄OH conc. (10: 1))

(5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,71 (2H, q ancho, piperidina), 1,96 (4H, m, tetrahidropirimidina y piperidina), 2,96 (2H, t ancho, piperidina), 3,37 (4H, t, tetrahidropirimidina), 3,55 (5H, m, CONHCH₂CH y piperidina), 3,84 (1H, dd, CONHCH₂CH), 6,97 (1H, t, C₆H₃CO), 7,29 (1H, dd, C₆H₃CO), 7,45 (1H, dd, C₆H₃CO), 7,76 (2H, d, C₆H₄CO₂H), 7,88 (2H, d, C₆H₄CO₂H)

10 **Ejemplo 79: (2S)-Acetamido-3-[3-fluoro-4-{4-[N-(1,4,5, 6-tetrahidropirimidin-2-il)-N-(4-metoxibencil)}-amino]piperidin-1-il]benzoilamino]propionato de t-butilo (Ejemplo de referencia, no pertenece a la invención)**

Se añadió dimetilformamida (1,0 ml) a 26,0 mg de acetato del compuesto preparado en el Ejemplo 65 para preparar una solución. Se añadió disopropiletilamina (15,9 ml) a la solución. A continuación, se añadieron a la misma 9,9 mg de cloruro de 4-nitrobenzenosulfonilo a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3,5 horas. A continuación, se añadió piperazina (5 mg), seguido por agitación durante otros 5 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (30 ml) a la solución de reacción. La mezcla se extrajo tres veces con 30 ml de cloruro de metileno. La fase orgánica reunida se secó sobre sulfato sódico anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloroformo-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 30 : 10 : 1) preparando 10,7 mg de 4-nitrobenzenosulfonato del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 79

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{33}H_{45}N_6O_5F$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 625 $(M+H)^+$

25 (4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,43 (9H, s, t-Bu), 1,77 (2H, q ancho, piperidina), 1,97 (2H, m, piperidina), 1,98 (3H, s, Ac), 2,00 (2H, quintuplete, tetrahidropirimidina), 2,86 (2H, t ancho, piperidina), 3,41 (4H, q, tetrahidropirimidina), 3,51 (2H, d ancho, piperidina), 3,55 (1H, m, piperidina), 3,67 (1H, dd, CONHCH₂CH), 3,72 (1H, dd, CONHCH₂CH), 3,78 (3H, s, CH₂C₆H₄OMe), 4,54 (1H, dd, CONHCH₂CH), 4,59 (2H, s, CH₂C₆H₄OMe), 6,95 (2H, d ancho, CH₂C₆H₄OMe), 7,04 (1H, t, C₆H₃CO), 7,21 (2H, d ancho, CH₂C₆H₄OMe), 30 7,51 (1H, dd, C₆H₃CO), 7,57 (1H, dd, C₆H₃CO), 8,02 (2H, dt, HO₃SC₆H₄NO₂), 8,29 (2H, dt, HO₃SC₆H₄NO₂)

Ejemplo 80: Ácido (2S)-acetamido-3-[3-fluoro-4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]propiónico

Se añadieron cloruro de metileno (1,0 ml) y 1,0 ml de ácido trifluoroacético a 10,7 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 79. La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a destilación azeotrópica dos veces con tolueno. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-etanol-amoniaco acuoso concentrado-agua = 8 : 8 : 1: 1) y luego se purificó por Sephadex LH-20 (sistema de desarrollo: metanol) preparando 3,3 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 80

40 (1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{21}H_{29}N_6O_4F$

(3) Espectro de masas (EMBAR): m/z 449 $(M+H)^+$

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{25} +9,3^\circ$ (c 0,17, MeOH)

45 (5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,68 (2H, q ancho, piperidina), 1,96 (3H, s, Ac), 1,97 (2H, m, tetrahidropirimidina), 2,02 (2H, d ancho, piperidina), 2,87 (2H, t ancho, piperidina), 3,37 (4H, t, tetrahidropirimidina), 3,47 (1H, m, piperidina), 3,53 (2H, d ancho, piperidina), 3,66 (1H, dd, CONHCH₂CH), 3,74 (1H, dd, CONHCH₂CH), 4,47 (1H, dd, CONHCH₂CH), 7,05 (1H, t, C₆H₃CO), 7,51 (1H, dd, C₆H₃CO), 7,56 (1H, dd, C₆H₃CO)

Ejemplo 81: (2S)-(Benciloxicarbonil)amino-3-[2,3-difluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]propionato de t-butilo

Se añadieron dimetilformamida anhidra (20 ml) y 20 ml de cloruro de metileno a 398 mg de intermedio 45 para preparar una solución. Se añadieron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (790 mg) y 0,31 ml de diisopropiletilamina en este orden a la solución. Se dejó transcurrir la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. De este modo, se preparó un éster activo. Por separado, se añadieron 20 ml de cloruro de metileno a 421 mg de (2S)-N-benciloxicarbonil-2,3-diaminopropionato de t-butilo para preparar una solución. Se añadió diisopropiletilamina (0,16 ml) a la solución. La solución de éster activo se añadió a la misma bajo enfriamiento a -10 °C. Se dejó transcurrir la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con 50 ml de acetato de etilo. El extracto se lavó una vez con agua destilada, una vez con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y una vez con solución salina saturada en este orden, se secó sobre sulfato sódico anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (90 g, 2% → 3% metanol/cloruro de metileno) preparando 713 mg del compuesto del epígrafe.

15 Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 81

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{31}H_{36}N_6O_5F_2$ (3) Espectro de masas (EMBAR): m/z 611 (M+H)⁺(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{25} +5^\circ$ (c 0,9, $CHCl_3$)

20 (5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,46 (9H, s, t-Bu), 1,69 (2H, m, piperidina), 2,20 (2H, d ancho, piperidina), 3,01 (2H, t ancho, piperidina), 3,59 (2H, d ancho, piperidina), 3,83 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 3,90 (1H, ddd, $CONHCH_2CH$), 4,03 (1H, m, piperidina), 4,45 (1H, ddd ancho, $CONHCH_2CH$), 5,11 (2H, s ancho, $CO_2CH_2C_6H_5$), 6,55 (1H, t, pirimidina), 6,75 (1H, t ancho, $C_6H_2F_2$), 7,29-7,37 (5H, m, C_6H_5), 7,71 (1H, ddd, $C_6H_2F_2$), 8,29 (2H, d, pirimidina)

25 Ejemplo 82: (2S)-Amino-3-[2,3-difluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de t-butilo

Se añadieron tetrahidrofurano recién destilado (22 ml) a 216 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 81 para preparar una solución. Se añadió paladio al 10%-carbón (110 mg) a la solución. La mezcla se agitó intensamente en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. El catalizador se recogió por filtración y luego se lavó dos veces, cada una con 10 ml de tetrahidrofurano. El filtrado se combinó con las aguas de lavado y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (50 g, éter dietílico-cloruro de metileno-metanol = 2 : 7 : 4 → 0 : 9 : 1) preparando 79,1 mg del compuesto del epígrafe. A continuación, en este momento, se recuperaron 61,4 mg del compuesto del Ejemplo 81.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 82

35 (1) Color y forma: Jarabe incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{23}H_{30}N_6O_3F_2$ (3) Espectro de masas (EMIEP): m/z 477 (M+H)⁺(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{25} +3^\circ$ (c 1,2, $CHCl_3$)

40 (5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,48 (9H, s, t-Bu), 1,70 (2H, q ancho, piperidina), 2,20 (2H, d ancho, piperidina), 3,01 (2H, t ancho, piperidina), 3,50 (1H, m, $CONHCH_2CH$), 3,58 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 3,58 (2H, d ancho, piperidina), 3,85 (1H, m, $CONHCH_2CH$), 4,03 (1H, m, piperidina), 6,55 (1H, t, pirimidina), 6,76 (1H, t ancho, $C_6H_2F_2$), 7,74 (1H, ddd, $C_6H_2F_2$), 8,28 (2H, d, pirimidina)

Ejemplo 83: 3-[2,3-Difluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-(2S)-{(4-metoxibencenosulfonil)amino}propionato de t-butilo

45 Se añadió dimetilformamida anhidra (2,5 ml) a 127 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 82 para preparar una solución. Se añadieron diisopropiletilamina (70 ml) y 54,9 mg de cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo en este orden a la solución. Se dejó transcurrir la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con 25 ml de acetato de etilo. El extracto se lavó una vez con solución salina al 5%, una vez con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y una vez con solución salina saturada en este orden, se secó sobre sulfato sódico anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (13 g, cloroformo-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 900: 30: 1) preparando 172 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 83

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{30}H_{36}N_6O_6F_2S$

(3) Espectro de masas (EMIQPA): m/z 647 ($M+H$)⁺

5 (4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{25} +55^\circ$ (c 1,0, $CHCl_3$)

(5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,31 (9H, s, t-Bu), 1,70 (2H, q ancho, piperidina), 2,19 (2H, d ancho, piperidina), 3,01 (2H, t ancho, piperidina), 3,59 (2H, d ancho, piperidina), 3,69 (1H, m, $CONHCH_2CH$), 3,82 (1H, m, $CONHCH_2CH$), 3,83 (3H, s, OMe), 4,00 (2H, m, $CONHCH_2CH$ y piperidina), 6,55 (1H, t, pirimidina), 6,74 (1H, t ancho, $C_6H_2F_2$), 6,91 (2H, d, C_6H_4), 7,68 (1H, t ancho, $C_6H_2F_2$), 7,78 (2H, d, C_6H_4), 8,30 (2H, d, pirimidina)

Ejemplo 84: Ácido 3-[2,3-Difluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-(2S)-{(4-hidroxibencenosulfonil)amino}propiónico

Se añadió 1,2-dicloroetano anhidro (2,6 ml) a 52,8 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 83 para preparar una solución. Se añadió una solución 1 M en cloruro de metileno (0,82 ml) de tribromuro de boro a la solución. Se dejó transcurrir la reacción a 40 °C durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa al 80% en 1,4-dioxano a la solución de reacción. El sistema se ajustó a pH 4 mediante la adición de hidrogenocarbonato sódico sólido y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (5 g, cloroformo-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 90 : 30 : 2) y luego se purificó por cromatografía en columna sobre Sephadex LH-20 (30 ml, metanol-agua-amoniaco acuoso concentrado = 8: 1: 1) preparando 17,5 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 84

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{25}H_{26}N_6O_6F_2S$

(3) Espectro de masas (EMIQPA): m/z 577 ($M+H$)⁺

25 (4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{25} +97^\circ$ (c 0,5, MeOH- H_2O - NH_4OH conc. (8: 1: 1))

(5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, ND_4OD concentrado al 10%/CD₃OD) δ (ppm): 1,74 (2H, dq, piperidina), 2,12 (2H, d ancho, piperidina), 3,00 (2H, t ancho, piperidina), 3,57 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 3,62 (2H, d ancho, piperidina), 3,70 (2H, m, $CONHCH_2CH$), 3,95 (1H, dddd, piperidina), 6,63 (1H, t, pirimidina), 6,72 (2H, d, C_6H_4), 6,90 (1H, t ancho, $C_6H_2F_2$), 7,51 (1H, t ancho, $C_6H_2F_2$), 7,61 (2H, d, C_6H_4), 8,28 (2H, d, pirimidina)

Ejemplo 85: Ácido 3-[2,3-difluoro-4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-(2S)-{(4-hidroxibencenosulfonil)amino}propiónico

Se añadieron 1,4-dioxano (7,0 ml), 4,0 ml de ácido acético y 4,0 ml de ácido clorhídrico 0,5 N a 80,0 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 84 para preparar una solución. Se añadió paladio al 10%-carbón (40 mg) a la solución. La mezcla se agitó intensamente en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 6 horas. El catalizador se recogió por filtración y luego se lavó dos veces con un disolvente mixto (1,4-dioxano-ácido acético - agua = 7: 2: 2). El filtrado se combinó con las aguas de lavado y luego se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a destilación azeotrópica dos veces, cada una con 4,0 ml de tolueno, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (14 g, cloruro de metileno-etanol-agua-amoniaco acuoso concentrado = 8 : 8 : 1: 1) y luego se purificó por cromatografía en columna sobre Sephadex LH-20 (50 ml, metanol-agua-amoniaco acuoso concentrado = 8: 1: 1) preparando 51,3 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 85

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{25}H_{30}N_6O_6F_2S$

(3) Espectro de masas (EMBAR): m/z 581 ($M+H$)⁺

45 (4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{25} +103^\circ$ (c 1,0, metanol-agua-amoniaco acuoso concentrado = 8: 1: 1)

(5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD₃OD- D_2O -conc. ND_4OD (8: 1: 1)) δ (ppm): 1,64 (2H, m, piperidina), 1,94 (2H, quintuplete, tetrahidropirimidina), 2,01 (2H, d ancho, piperidina), 2,91 (2H, t ancho, piperidina), 3,35 (4H, t, tetrahidropirimidina), 3,47-3,69 (6H, m, 3H de piperidina, 3H de $CONHCH_2CH$), 6,59 (2H, d, C_6H_4), 6,84 (1H, t ancho, $C_6H_2F_2$), 7,49 (1H, t ancho, $C_6H_2F_2$), 7,50 (2H, d, C_6H_4)

Ejemplo 86: (2S)-(4-Carboxibencenosulfonil)amino-3-[2,3-difluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-il}benzoilamino]propionato de t-butilo

Se añadió piridina (1,2 ml) a 78,9 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 82 para preparar una solución. Se añadió 4-dimetilaminopiridina (2,8 mg) a la solución. A continuación, se añadieron 36,5 mg de ácido 4-(clorosulfonil)benzoico gota a gota a la misma a temperatura ambiente durante un período de 5 horas. La mezcla se agitó durante una hora. Se añadió entonces piperazina (10,0 mg) y se agitó la mezcla durante otros 5 minutos, seguido por concentración a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloroformo-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 30 : 10 : 1) preparando 38,1 mg del compuesto del epígrafe.

10 Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 86

(1) Color y forma: Amorfo incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{30}H_{34}N_6O_7F_2S$

(3) Espectro de masas (EMBAR): m/z 661 ($M+H$)⁺

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{25} +28^\circ$ (c 0,25, MeOH-NH₄OH conc. (10: 1))

15 (5) Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,26 (9H, s, t-Bu), 1,73 (2H, dq, piperidina), 2,11 (2H, d ancho, piperidina), 3,00 (2H, t ancho, piperidina), 3,50 (1H, dd, CONHCH₂CH), 3,63 (2H, d ancho, piperidina), 3,70 (1H, dd, CONHCH₂CH), 3,97 (1H, tt, piperidina), 4,14 (1H, dd, CONHCH₂CH), 6,59 (1H, t, pirimidina), 6,88 (1H, ddd, C₆H₂CO), 7,41 (1H, ddd, C₆H₂CO), 7,82 (2H, d, C₆H₄CO₂H), 8,03 (2H, d, C₆H₄CO₂H), 8,26 (2H, d, pirimidina)

20 **Ejemplo 87: Ácido (2S)-(4-carboxibencenosulfonil)amino-3-[2,3-difluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino) piperidin-1-il}benzoilamino]propiónico**

Se añadieron cloruro de metileno (0,5 ml) y 0,5 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente a 38,0 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 86. La mezcla se agitó durante 4 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y luego se sometió a destilación azeotrópica dos veces con tolueno preparando 40,0 mg de tritrufluoroacetato del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 87

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{26}H_{26}N_6O_7F_2S$

(3) Espectro de masas (EMIEP): m/z 605 ($M+H$)⁺

30 (4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{25} +10^\circ$ (c 0,18, MeOH) (como trifluoroacetato)

(5) Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) (como trifluoroacetato) δ (ppm): 1,84 (2H, dq, piperidina), 2,15 (2H, d ancho, piperidina), 3,03 (2H, t ancho, piperidina), 3,44 (1H, dd, CONHCH₂CH), 3,67 (2H, d ancho, piperidina), 3,79 (1H, dd, CONHCH₂CH), 4,11 (1H, tt, piperidina), 4,28 (1H, dd, CONHCH₂CH), 6,84 (1H, t ancho, C₆H₂CO), 6,91 (1H, t, pirimidina), 7,37 (1H, ddd, C₆H₂CO), 7,88 (2H, d ancho, C₆H₄CO₂H), 7,99 (2H, d ancho, C₆H₄CO₂H), 8,53 (2H, m, pirimidina)

Ejemplo 88: Ácido (2S)-(4-carboxibencenosulfonil)amino-3-[2,3-difluoro-4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-il}benzoilamino]propiónico

Se añadieron dioxano (1,0 ml) y 0,1 ml de agua a 40,0 mg de trifluoroacetato del compuesto preparado en el Ejemplo 87 para preparar una solución. Se añadió paladio al 10%-carbón (8,0 mg) a la solución. La mezcla se agitó intensamente bajo una presión de hidrógeno de una atm a temperatura ambiente durante 6,5 horas. Los insolubles se recogieron por filtración y luego se lavó con una solución mixta formada por 10 ml de metanol y 1 ml de amoniaco acuoso concentrado. El filtrado se combinó con las aguas de lavado y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-etanol-amoniaco acuoso concentrado-agua = 8 : 8 : 1: 1) y luego se purificó por Sephadex LH-20 (sistema de desarrollo: metanol) preparando 14,5 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 88

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{26}H_{30}N_6O_7F_2S$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 609 ($M+H$)⁺

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{25} +36^\circ$ (c 0,73, MeOH-NH₄OH conc. (10: 1))

(5) Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,69 (2H, m, piperidina), 1,95 (2H, quintuplete, tetrahidropirimidina), 1,99 (2H, m, piperidina), 2,98 (2H, t ancho, piperidina), 3,36 (4H, t, tetrahidropirimidina), 3,53 (1H, m, piperidina), 3,61 (4H, m, piperidina y CONHCH₂CH), 3,83 (1H, dd, CONHCH₂CH), 6,80 (1H, t ancho, C₆H₂CO), 7,32 (1H, t ancho, C₆H₂CO), 7,80 (2H, d, C₆H₄CO₂H), 7,93 (2H, d, C₆H₄CO₂H)

Intermedio 54: 4-{4-(1H-Bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il}benzoato de etilo

Se añadieron acetona (10 ml) y 5,0 ml de dimetil sulfóxido a 250 mg de 4-(piperazin-1-il)benzoato de etilo para preparar una solución. Se añadió 2-(clorometil)bencimidazol (180 mg) a la solución. A continuación, se añadieron a la misma 300 mg de carbonato potásico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un día. La solución de reacción se vertió en 200 ml de agua. La mezcla se extrajo cuatro veces con 100 ml de cloruro de metileno. La fase orgánica reunida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 100: 10: 1) preparando 274 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 54

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: C₂₁H₂₄N₄O₂

(3) Espectro de masas (EMBAR): m/z 365 (M+H)⁺

(4) Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,37 (3H, t, CH₂CH₃), 2,73 (4H, t ancho, piperazina), 3,37 (4H, t ancho, piperazina), 3,90 (2H, s, -CH₂-), 4,33 (2H, q, CH₂CH₃), 6,87 (2H, d, C₆H₄), 7,45 (2H, m, bencimidazol), 7,75 (2H, m, bencimidazol), 7,94 (2H, d, C₆H₄)

Intermedio 55: Ácido 4-{4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-piperazin-1-il}benzoico

Se añadieron tetrahidrofurano (10 ml) y 2,5 ml de metanol a 101 mg de intermedio 54 para preparar una solución. Se añadió una solución acuosa 1N de hidróxido sódico (10 ml) a la solución. La mezcla se agitó a 50 °C durante un día y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-etanol-agua-amoniaco acuoso concentrado = 8 : 8 : 1: 1) preparando 36 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 55

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: C₁₉H₂₀N₄O₂

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 337 (M+H)

(4) Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2,61 (4H, t ancho, piperazina), 3,29 (4H, t ancho, piperazina), 3,77 (2H, s, -CH₂-), 6,85 (2H, m, C₆H₄), 7,13 (2H, dd, bencimidazol), 7,44 (2H, dd, bencimidazol), 7,77 (2H, m, C₆H₄)

Ejemplo 89: (2S)-Bencenosulfonilamino-3-[4-{4-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il}benzoi]amino]propionato de t-butilo (Ejemplo de referencia, no pertenece a la invención)

Se añadió dimetilformamida (2,0 ml) a 30 mg de intermedio 55 para preparar una solución. Se añadió clorhidrato de (2S)-N-bencenosulfonil-2,3-diaminopropionato de t-butilo (30 mg) se añadió a la solución. A continuación, se añadieron a la misma 18 mg de 1-hidroxibenzotriazol, 60 ml de N-metilmorfolina y 34 mg de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6,5 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para detener la reacción, seguido por dos extracciones con 100 ml de cloruro de metileno. La fase orgánica reunida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-metanol-amoniaco acuoso concentrado = 90 : 10 : 1) preparando 31 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 89

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: C₃₂H₃₈N₆O₅S

(3) Espectro de masas (EMBAR): m/z 619 (M+H)⁺

(4) Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,27 (9H, s, t-Bu), 2,73 (4H, t ancho, piperazina), 3,33 (4H, t ancho, piperazina), 3,56 (1H, m, CONHCH_2CH), 3,90 (4H, m, CONHCH_2CH y $-\text{CH}_2-$), 6,89 (2H, d, C_6H_4), 7,26 (2H, m, bencimidazol), 7,52 (5H, m, bencimidazol y C_6H_5), 7,72 (2H, m, C_6H_4), 7,85 (2H, m, C_6H_5)

Ejemplo 90: Ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-{4-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)piperazin-1-il}benzoilamino]-propiónico (Ejemplo de referencia, no pertenece a la invención)

Se añadió cloruro de metileno (1,0 ml) a 10,0 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 89 para preparar una solución. Se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml) a la solución. A continuación, se añadieron a la misma 10 ml de anisol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-etanol-amoniaco acuoso concentrado -agua = 8 : 8 : 1: 1) y luego se purificó por Sephadex LH-20 (sistema de desarrollo: metanol) preparando 0,64 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 90

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$

(3) Espectro de masas (EMBAR): m/z 563 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

(4) Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 2,72 (4H, t ancho, piperazina), 3,37 (4H, t ancho, piperazina), 3,53 (1H, dd, CONHCH_2CH), 3,65 (1H, dd, CONHCH_2CH), 3,82 (1H, dd, CONHCH_2CH), 3,88 (2H, s, $-\text{CH}_2-$), 6,96 (2H, d, C_6H_4), 7,23 (2H, dd, bencimidazol), 7,43 (2H, m, C_6H_5), 7,50 (1H, m, C_6H_5), 7,55 (2H, dd, bencimidazol), 7,68 (2H, d, C_6H_4), 7,83 (2H, m, C_6H_5)

Intermedio 56: 4-Fluoro-3-metoxibenzoato de metilo

Se añadió dimetilformamida (6,0 ml) a 100 mg de ácido 4-fluoro-3-hidroxibenzoico para preparar una solución. Se añadieron carbonato potásico (195 mg) y 88 ml de yoduro de metilo a temperatura ambiente a la solución. La mezcla se agitó durante 17 horas. La solución de reacción se vertió en una solución mixta formada por 100 ml de una solución acuosa saturada de cloruro sódico y 60 ml de acetato de etilo, seguido por tres extracciones con acetato de etilo. La fase orgánica reunida se lavó dos veces con 100 ml de agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: hexano-acetato de etilo = 3: 1) preparando 96,7 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 56

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_3\text{F}$

(3) Espectro de masas (EMIE): m/z 184

(4) Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,92 (3H, s, CO_2Me), 3,94 (3H, s, $\text{C}_6\text{H}_3\text{OMe}$), 7,12 (1H, dd, $\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}$), 7,64 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}$)

Intermedio 57: 4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)-3-metoxibenzoato de metilo

Se añadió dimetil sulfóxido (10 ml) a 903 mg de intermedio 56 para preparar una solución. Se añadió 4-hidroxipiperidina (744 mg) a la solución. La mezcla se agitó a 90 °C durante 24 horas. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente antes de que una solución mixta formada por 150 ml de solución salina saturada y 150 ml de agua se añadiera a la solución de reacción. La mezcla se extrajo tres veces con 100 ml de acetato de etilo. La fase orgánica reunida se lavó dos veces con una solución mixta formada por 50 ml de solución salina saturada y 50 ml de agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-metanol = 20 : 1) preparando 605 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 57

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 266 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

(4) Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,76 (2H, ddt, piperidina), 2,04 (2H, ddd ancho, piperidina), 2,86 (2H, ddd, piperidina), 3,47 (2H, tt, piperidina), 3,87 (1H, m, piperidina), 3,88 (3H, s, CO_2Me), 3,92 (3H, s, $\text{C}_6\text{H}_3\text{OMe}$), 6,92 (1H, d, $\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}$), 7,51 (1H, d, $\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}$), 7,62 (1H, dd, $\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}$)

Intermedio 58: 4-(4-Azidopiperidin-1-il)-3-metoxibenzoato de metilo

Se añadió cloruro de metileno (20 ml) a 550 mg de intermedio 57 para preparar una solución. Se añadió trietilamina (0,8 ml) a la solución. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (225 ml) gota a gota a la misma a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 min. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (200 ml) para detener la reacción, seguido por tres extracciones con 100 ml de acetato de etilo. La fase orgánica reunida se secó sobre sulfato sódico anhidro y luego se concentró a presión reducida preparando 690 mg de 4-{4-(metanosulfonilo)piperidin-1-il}-3-metoxibenzoato de metilo. Se añadió entonces dimetilformamida (20 ml) a 690 mg de este compuesto para preparar una solución. Se añadió azida de sodio (161 mg) a la solución. La mezcla se agitó a 90 °C durante 4,5 horas. La solución de reacción se enfrió entonces hasta temperatura ambiente y se vertió en 300 ml de agua, seguido por tres extracciones con 200 ml de acetato de etilo. La fase orgánica reunida se lavó dos veces con 300 ml de agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y luego se concentró a presión reducida preparando 590 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 58

(1) Color y forma: Aceite amarillo pálido

(2) Fórmula molecular: $C_{14}H_{18}NO_3$

(3) Espectro de masas (EMIQPA): m/z 291 (M+H)⁺

(4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,86 (2H, ddt, piperidina), 2,07 (2H, m, piperidina), 2,88 (2H, ddd, piperidina), 3,46 (2H, tt, piperidina), 3,57 (1H, tt, piperidina), 3,89 (3H, s, CO_2Me), 3,93 (3H, s, C_6H_3OMe), 6,91 (1H, d, C_6H_3CO), 7,52 (1H, d, C_6H_3CO), 7,63 (1H, dd, C_6H_3CO)

Intermedio 59: 3-Metoxi-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoato de metilo

Se añadió dioxano (21 ml) a 590 mg de intermedio 58 para preparar una solución. Se añadió paladio al 10%-carbón (60 mg) a la solución. La mezcla se agitó intensamente bajo una presión de hidrógeno de una atm a temperatura ambiente durante 6 horas. Los insolubles se recogieron por filtración y luego se lavó con dioxano. El filtrado se combinó con las aguas de lavado, seguido por concentración a presión reducida preparando un compuesto bruto. Se añadió entonces dimetil sulfóxido (21 ml) al compuesto bruto para preparar una solución. Se añadió diisopropiletilamina (2,1 ml) a la solución. A continuación, se añadieron a la misma 346 mg de 2-bromopirimidina. La mezcla se calentó hasta 120 °C, se agitó durante 15 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió a la misma una solución mixta formada por 100 ml de solución salina saturada y 100 ml de agua, seguido por tres extracciones con 100 ml de acetato de etilo. La fase orgánica reunida se lavó dos veces con 100 ml de agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: hexano-acetato de etilo = 1: 1) preparando 452 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 59

(1) Color y forma: Sólido amarillo pálido

(2) Fórmula molecular: $C_{18}H_{22}N_4O_3$

(3) Espectro de masas (EMIEP): m/z 343 (M+H)⁺

(4) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,75 (2H, dq, piperidina), 2,20 (2H, d ancho, piperidina), 2,86 (2H, ddd, piperidina), 3,58 (2H, d ancho, piperidina), 3,89 (3H, s, CO_2Me), 3,93 (3H, s, C_6H_3OMe), 4,02 (1H, m, piperidina), 6,54 (1H, t, pirimidina), 6,94 (1H, d, C_6H_3CO), 7,51 (1H, d, C_6H_3CO), 7,64 (1H, dd, C_6H_3CO), 8,29 (2H, d, pirimidina)

Intermedio 60: Ácido 3-metoxi-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-il}benzoico

Se añadieron tetrahidrofurano (15 ml) y 5,0 ml de metanol a 400 mg de intermedio 59 para preparar una solución. Se añadió una solución acuosa 1N de hidróxido sódico (5,0 ml) a la solución. La mezcla se agitó a 40 °C durante 5 horas y luego se concentró a presión reducida. Se añadió agua (25 ml) al residuo. La solución se ajustó a pH 7 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y luego se secó preparando 261 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del intermedio 60

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{17}H_{20}N_4O_3$

(3) Espectro de masas (EMIEP): m/z 329 (M+H)⁺

(4) Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,64 (2H, dq, piperidina), 1,93 (2H, d ancho, piperidina), 2,70 (2H, t ancho, piperidina), 3,50 (2H, d ancho, piperidina), 3,83 (3H, s, $\text{C}_6\text{H}_3\text{OMe}$), 3,85 (1H, m, piperidina), 6,55 (1H, t, pirimidina), 6,93 (1H, d, $\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}$), 7,41 (1H, d, $\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}$), 7,49 (1H, dd, $\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}$), 8,27 (2H, d, pirimidina)

5 Ejemplo 91: (2S)-Bencenosulfonilamino-3-[3-metoxi-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]propionato de t-butilo

Se añadió dimetilformamida (1,5 ml) a 50,0 mg de intermedio 60 para preparar una suspensión. Se añadió clorhidrato de (2S)-N-bencenosulfonil-2,3-diaminopropionato de t-butilo (53,9 mg) a la suspensión. A continuación, se añadieron a la misma 41 mg de 1-hidroxibenzotriazol, 50 ml de N-metilmorfolina, y 58,2 mg de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió una solución mixta formada por 10 ml de una solución acuosa saturada de carbonato potásico y 20 ml de solución salina saturada para detener la reacción, seguido por tres extracciones con 30 ml de acetato de etilo. La fase orgánica reunida se lavó dos veces con una solución mixta formada por 10 ml de solución salina saturada y 10 ml de agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-metanol = 7 : 1) preparando 99,2 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 91

(1) Color y forma: Aceite incoloro

(2) Fórmula molecular: $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$

20 (3) Espectro de masas (EMBAR): m/z 611 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{22} +22^\circ$ (c 1,0, MeOH)

25 (5) Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,29 (9H, s, t-Bu), 1,76 (2H, dq ancho, piperidina), 2,20 (2H, d ancho, piperidina), 2,85 (2H, t ancho, piperidina), 3,53 (3H, m, piperidina y CONHCH_2CH), 3,93 (1H, m, CONHCH_2CH), 3,95 (3H, s, $\text{C}_6\text{H}_3\text{OMe}$), 4,02 (1H, m, piperidina), 6,54 (1H, t, pirimidina), 6,95 (1H, d, $\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}$), 7,33 (1H, dd, $\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}$), 7,41 (1H, d, $\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}$), 7,50 (2H, t ancho, C_6H_5), 7,58 (1H, t ancho, C_6H_5), 7,86 (2H, d ancho, C_6H_5), 8,29 (2H, d, pirimidina)

Ejemplo 92: Ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[3-metoxi-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]propiónico

30 Se añadió cloruro de metileno (1,5 ml) a 99 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 91 para preparar una solución. Se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml) a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida preparando 100 mg de trifluoroacetato del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 92

(1) Color y forma: Aceite incoloro

35 (2) Fórmula molecular: $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$

(3) Espectro de masas (EMBAR): m/z 555 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{25} +42^\circ$ (c 0,21, MeOH) (como trifluoroacetato)

40 (5) Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) (como trifluoroacetato) δ (ppm): 2,13 (2H, dq ancho, piperidina), 2,37 (2H, dd ancho, piperidina), 3,49 (1H, dd, CONHCH_2CH), 3,57 (2H, t ancho, piperidina), 3,79 (1H, dd, CONHCH_2CH), 3,81 (2H, d ancho, piperidina), 4,07 (3H, s, $\text{C}_6\text{H}_3\text{OMe}$), 4,23 (1H, dd, CONHCH_2CH), 4,32 (1H, tt, piperidina), 6,91 (1H, t, pirimidina), 7,16 (1H, m, $\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}$), 7,45 (2H, t ancho, C_6H_5), 7,52 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}$ y C_6H_5), 7,64 (1H, d, $\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}$), 7,83 (2H, d ancho, C_6H_5), 8,53 (2H, d ancho, pirimidina)

Ejemplo 93: Ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[3-metoxi-4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]propiónico

45 Se añadieron dioxano (1,0 ml) y 0,1 ml de agua a 31,4 mg de trifluoroacetato del compuesto preparado en el Ejemplo 92 para preparar una solución. Se añadió paladio al 10%-carbón (6,0 mg) a la solución. La mezcla se agitó intensamente bajo una presión de hidrógeno de una atm a temperatura ambiente durante 5 horas. Los insolubles se recogieron por filtración y luego se lavó con una solución mixta formada por 10 ml de dioxano y 1 ml de agua. El filtrado se combinó con las aguas de lavado y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-etanol-agua-amoniaco acuoso concentrado = 8 : 8 : 1: 1) y luego se purificó por Sephadex LH-20 (sistema de desarrollo: metanol)

preparando 16,6 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 93

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{26}H_{34}N_6O_6S$

5 (3) Espectro de masas (EMIEP): m/z 559 ($M+H$)⁺

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{25} +76^\circ$ (c 0,83, MeOH-NH₄OH conc. (10: 1))

10 (5) Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,68 (2H, dq ancho, piperidina), 1,96 (2H, quintuplete, tetrahidropirimidina), 1,99 (2H, m, piperidina), 2,72 (2H, t ancho, piperidina), 3,37 (4H, t, tetrahidropirimidina), 3,45 (3H, m, piperidina), 3,56 (1H, dd, CONHCH₂CH), 3,68 (1H, dd, CONHCH₂CH), 3,75 (1H, dd, CONHCH₂CH), 3,91 (3H, s, C₆H₃OMe), 6,95 (1H, d, C₆H₃CO), 7,39 (1H, dd, C₆H₃CO), 7,43 (1H, d, C₆H₃CO), 7,48 (2H, dt, C₆H₅), 7,55 (1H, t ancho, C₆H₅), 7,87 (2H, m, C₆H₅)

Ejemplo 94: Ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[3-hidroxi-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico

15 Se añadió dicloroetano (3,6 ml) a 23,7 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 91 para preparar una solución. Se añadió una solución 1,0 M en cloruro de metileno (0,7 ml) de tribromuro de boro a la solución preparando una suspensión como una solución de reacción que se agitó entonces a 40 °C durante 7 horas. Se añadió una solución mixta formada por 1,0 ml de dioxano y 0,1 ml de agua a la solución de reacción. A continuación, se añadió a la misma 1,0 ml de amoníaco acuoso concentrado, seguido por concentración a presión reducida. Se añadió agua (20 ml) al residuo. La solución se lavó dos veces con 20 ml de cloruro de metileno y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por CHP-20 (sistema de desarrollo: metanol-agua = 3: 7) preparando 8,4 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 94

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{25}H_{28}N_6O_6S$

25 (3) Espectro de masas (EMIQPA): m/z 541 ($M+H$)⁺

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{26} +22^\circ$ (c 0,42, MeOH)

30 (5) Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,79 (2H, dq, piperidina), 2,10 (2H, d ancho, piperidina), 2,81 (2H, t ancho, piperidina), 3,46 (2H, d ancho, piperidina), 3,54 (1H, dd, CONHCH₂CH), 3,66 (1H, dd, CONHCH₂CH), 3,77 (1H, dd, CONHCH₂CH), 3,93 (1H, m, piperidina), 6,59 (1H, t, pirimidina), 7,05 (1H, d, C₆H₃CO), 7,27 (2H, m, C₆H₃CO), 7,45 (2H, t ancho, C₆H₅), 7,52 (1H, t ancho, C₆H₅), 7,85 (2H, d ancho, C₆H₅), 8,27 (2H, d, pirimidina)

Ejemplo 95: Ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[3-hidroxi-4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]propiónico

35 Se añadieron dioxano (0,7 ml), 0,1 ml de ácido acético, y 0,2 ml de agua a 8,0 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 94 para preparar una solución. Se añadió paladio al 10%-carbón (2,0 mg) a la solución. La mezcla se agitó intensamente bajo una presión de hidrógeno de una atm a temperatura ambiente durante 5 horas. Los insolubles se recogieron por filtración y luego se lavó con una solución mixta formada por 20 ml de dioxano y 2 ml de agua y con metanol. El filtrado se combinó con las aguas de lavado y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-etanol-amoniaco acuoso concentrado-agua = 8 : 8 : 1: 1) y luego se purificó por Sephadex LH-20 (sistema de desarrollo: metanol-amoniaco acuoso concentrado = 10 : 1) preparando 3,5 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 95

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{25}H_{32}N_6O_6S$

45 (3) Espectro de masas (EMIEP): m/z 545 ($M+H$)⁺

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{23} +40^\circ$ (c 0,18, MeOH)

(5) Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,74 (2H, dq ancho, piperidina), 1,99 (4H, m, piperidina y tetrahidropirimidina), 2,74 (2H, t ancho, piperidina), 3,37 (4H, t, tetrahidropirimidina), 3,44 (3H, m, piperidina),

3,56 (1H, dd, CONHCH₂CH), 3,64 (1H, dd, CONHCH₂CH), 3,74 (1H, dd, CONHCH₂CH), 6,98 (1H, d, C₆H₃CO), 7,27 (2H, m, C₆H₃CO), 7,47 (2H, t ancho, C₆H₅), 7,54 (1H, t ancho, C₆H₅), 7,86 (2H, d ancho, C₆H₅)

Ejemplo 96: (2S)-(Benciloxicarbonil)amino-3-[3-metoxi-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]propionato de t-butilo

- 5 Se añadió dimetilformamida (2,5 ml) a 80,0 mg de intermedio 60 para preparar una solución. Se añadió clorhidrato de (2S)-N-benciloxicarbonil-2,3-diaminopropionato de t-butilo (78,9 mg) a la solución. A continuación, se añadieron a la misma 66,0 mg de 1-hidroxibenzotriazol, 81 ml de N-metilmorfolina y 93,5 mg de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadieron una solución acuosa saturada de carbonato potásico (20 ml) y 40 ml de solución salina saturada para detener la reacción, seguido por tres extracciones con 50 ml de acetato de etilo. La fase orgánica reunida se lavó dos veces con una solución mixta formada por 15 ml de solución salina saturada y 15 ml de agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-metanol = 25: 1) preparando 145 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 96

- 15 (1) Color y forma: Aceite incoloro
- (2) Fórmula molecular: C₃₂H₄₀N₆O₆
- (3) Espectro de masas (EMBAR): m/z 605 (M+H)⁺
- (4) Rotación específica: [α]_D²² -17° (c 0,62, MeOH)
- 20 (5) Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,47 (9H, s, t-Bu), 1,75 (2H, dq, piperidina), 2,20 (2H, d ancho, piperidina), 2,84 (2H, t ancho, piperidina), 3,53 (2H, d ancho, piperidina), 3,78 (1H, m, CONHCH₂CH), 3,86 (1H, m, CONHCH₂CH), 3,92 (3H, s, C₆H₃OMe), 4,01 (1H, m, piperidina), 4,46 (1H, m, CONHCH₂CH), 5,11 (2H, s, CH₂C₆H₅), 6,53 (1H, t, pirimidina), 6,91 (1H, d, C₆H₃CO), 7,23 (1H, d ancho, C₆H₃CO), 7,33 (5H, m, CH₂C₆H₅), 7,39 (1H, d ancho, C₆H₃CO), 8,29 (2H, d, pirimidina)

25 **Ejemplo 97: (2S)-Amino-3-[3-metoxi-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de t-butilo**

Se añadió tetrahidrofurano (2,0 ml) a 120 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 96 para preparar una solución. Se añadió paladio al 10%-carbón (24 mg) a la solución. La mezcla se agitó intensamente bajo una presión de hidrógeno de una atm a temperatura ambiente durante 22 horas. Los insolubles se recogieron por filtración y luego se lavó dos veces con metanol. El filtrado se combinó con las aguas de lavado y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-metanol = 7: 1) preparando 74,1 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 97

- (1) Color y forma: Aceite incoloro
- 35 (2) Fórmula molecular: C₂₄H₃₄N₆O₄
- (3) Espectro de masas (EMBAR): m/z 471 (M+H)⁺
- (4) Rotación específica: [α]_D²⁶ +20° (c 1,1, MeOH)
- 40 (5) Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,44 (9H, s, t-Bu), 1,74 (2H, dq, piperidina), 2,09 (2H, d ancho, piperidina), 2,79 (2H, t ancho, piperidina), 3,54 (2H, d ancho, piperidina), 3,62 (3H, m, CONHCH₂CH), 3,92 (4H, m, piperidina y C₆H₃OMe), 6,59 (1H, t, pirimidina), 7,03 (1H, d, C₆H₃CO), 7,43 (2H, m, C₆H₃CO), 8,26 (2H, d, pirimidina)

Ejemplo 98: (2S)-(4-Metoxibencenosulfonil)-amino-3-[3-metoxi-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]propionato de t-butilo

- 45 Se añadió dimetilformamida (1,0 ml) a 47,0 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 97 para preparar una solución. Se añadieron diisopropiletilamina (35 ml) y 20,6 mg de cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo a temperatura ambiente a la solución. La mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió a la misma piperazina (5 mg). La mezcla se agitó durante otros 5 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (30 ml) a la solución de reacción, seguido por tres extracciones con 30 ml de acetato de etilo. La fase orgánica reunida se lavó dos veces con una solución mixta formada por 20 ml de solución salina saturada y 20 ml de agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-metanol = 7: 1) preparando 62,6 mg del

compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 98

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{31}H_{40}N_6O_7S$

5 (3) Espectro de masas (EMIQPA): m/z 641 ($M+H$)⁺

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{26} +30^\circ$ (c 0,16, MeOH)

10 (5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1,32 (9H, s, t-Bu), 1,75 (2H, dq ancho, piperidina), 2,19 (2H, d ancho, piperidina), 2,84 (2H, t ancho, piperidina), 3,54 (3H, m, piperidina y $CONHCH_2CH$), 3,84 (3H, s, C_6H_4OMe), 3,87 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 3,92 (1H, m, $CONHCH_2CH$), 3,94 (3H, s, C_6H_3OMe), 4,01 (1H, m, piperidina), 6,54 (1H, t, pirimidina), 6,95 (3H, m, C_6H_4OMe y C_6H_3CO), 7,32 (1H, dd, C_6H_3CO), 7,41 (1H, d, C_6H_3CO), 7,78 (2H, d ancho, C_6H_4OMe), 8,29 (2H, d, pirimidina)

Ejemplo 99: Ácido (2S)-(4-hidroxibencenosulfonil)amino-3-[3-hidroxi-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]propiónico

15 Se añadió dicloroetano (5,0 ml) a 60,0 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 98 para preparar una solución. Se añadió una solución 1,0 M en cloruro de metileno (0,94 ml) de tribromuro de boro a la solución. La suspensión como solución de reacción se agitó a 40 °C durante 25 horas. Se añadió una mezcla formada por 1,0 ml de dioxano y 0,1 ml de agua a la solución de reacción. A continuación, se añadió a la misma 1,0 ml de amoniaco acuoso concentrado, y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por CHP-20 (sistema de desarrollo: metanol-agua = 3 : 7) preparando 28,2 mg del compuesto del epígrafe.

20 Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 99

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{25}H_{28}N_6O_7S$

(3) Espectro de masas (EMIEP): m/z 557 ($M+H$)⁺

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{23} +65^\circ$ (c 0,54, MeOH)

25 (5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,79 (2H, dq, piperidina), 2,10 (2H, d ancho, piperidina), 2,81 (2H, t ancho, piperidina), 3,46 (2H, d ancho, piperidina), 3,53 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 3,66 (2H, m, $CONHCH_2CH$), 3,93 (1H, tt, piperidina), 6,59 (1H, t, pirimidina), 6,81 (2H, d ancho, C_6H_4OH), 7,05 (1H, d ancho, C_6H_3CO), 7,28 (2H, m, C_6H_3CO), 7,68 (2H, d ancho, C_6H_4OH), 8,26 (2H, d, pirimidina)

30 **Ejemplo 100: Ácido (2S)-(4-hidroxibencenosulfonil)amino-3-[3-hidroxi-4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-il}benzoilamino]propiónico**

35 Se añadieron dioxano (0,7 ml), 0,1 ml de ácido acético y 0,2 ml de agua a 27,5 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 99 para preparar una solución. Se añadió paladio al 10%-carbón (6,0 mg) a la solución. La mezcla se agitó intensamente bajo una presión de hidrógeno de una atm a temperatura ambiente durante 4 horas. Los insolubles se recogieron por filtración y luego se lavó con metanol. El filtrado se combinó con las aguas de lavado y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: etanol-amoniaco acuoso concentrado-agua = 4: 1: 1) y luego se purificó por CHP-20 (sistema de desarrollo: metanol-agua = 1: 1) preparando 19,8 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 100

(1) Color y forma: Sólido amarillo pálido

40 (2) Fórmula molecular: $C_{25}H_{32}N_6O_7S$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 561 ($M+H$)⁺

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{23} +88^\circ$ (c 1,0, MeOH-NH₄OH conc. (10: 1))

45 (5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,70 (2H, q ancho, piperidina), 1,97 (4H, m, piperidina y tetrahidropirimidina), 2,71 (2H, t ancho, piperidina), 3,37 (4H, t, tetrahidropirimidina), 3,42 (3H, m, piperidina), 3,60 (3H, m, $CONHCH_2CH$), 6,75 (2H, d ancho, C_6H_4OH), 6,96 (1H, d, C_6H_3CO), 7,27 (2H, m, C_6H_3CO), 7,63 (2H, d, C_6H_4OH)

Ejemplo 101: (2S)-(4-Carboxibencenosulfonil)amino-3-[3-metoxi-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-il}benzoilamino]propionato de t-butilo

Se añadió piridina (1,7 ml) a 82,0 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 97 para preparar una solución. Se añadió 4-dimetilaminopiridina (4,3 mg) a la solución. A continuación, se añadió ácido 4-(clorosulfonil)benzoico (38,3 mg) gota a gota a la misma a temperatura ambiente durante un período de 7 horas. La mezcla se agitó durante 12 horas. Se añadió entonces a la misma piperazina (10,0 mg). La mezcla se agitó durante otros 5 minutos y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-metanol = 7: 1) preparando 57,6 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 101

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{31}H_{38}N_6O_8S$

(3) Espectro de masas (EMBAR): m/z 655 ($M+H$)⁺

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{25} +23^\circ$ (c 0,86, MeOH)

(5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,23 (9H, s, t-Bu), 1,74 (2H, dq, piperidina), 2,09 (2H, d ancho, piperidina), 2,80 (2H, t ancho, piperidina), 3,53 (3H, m, piperidina y $CONHCH_2CH$), 3,68 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 3,91 (4H, m, C_6H_3OMe y piperidina), 4,15 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 6,58 (1H, t, pirimidina), 7,00 (1H, d, C_6H_3CO), 7,34 (1H, dd, C_6H_3CO), 7,40 (1H, d, C_6H_3CO), 7,83 (2H, d ancho, $C_6H_4CO_2H$), 8,03 (2H, d ancho, $C_6H_4CO_2H$), 8,26 (2H, d, pirimidina)

Ejemplo 102: Ácido (2S)-(4-carboxibencenosulfonil)amino-3-[3-metoxi-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]propiónico

Se añadieron cloruro de metileno (0,5 ml) y 0,5 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente a 32,0 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 101. La mezcla se agitó durante 16 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a destilación azeotrópica dos veces con tolueno y se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-etanol-amoniaco acuoso concentrado-agua = 8 : 8 : 1: 1) preparando 27,0 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 102

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{27}H_{30}N_6O_8S$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 599 ($M+H$)⁺

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{25} +70^\circ$ (c 0,21, MeOH-NH₄OH conc. (10: 1))

(5) Espectro de RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,76 (2H, dq, piperidina), 2,09 (2H, d ancho, piperidina), 2,81 (2H, t ancho, piperidina), 3,55 (3H, m, piperidina y $CONHCH_2CH$), 3,68 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 3,86 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 3,93 (4H, m, piperidina y C_6H_3OMe), 6,59 (1H, t, pirimidina), 7,01 (1H, d, C_6H_3CO), 7,33 (1H, dd, C_6H_3CO), 7,42 (1H, d, C_6H_3CO), 7,87 (2H, d ancho, $C_6H_4CO_2H$), 8,01 (1H, d, $C_6H_4CO_2H$), 8,26 (2H, d, pirimidina)

Ejemplo 103: Ácido (2S)-(4-carboxibencenosulfonil)amino-3-[3-metoxi-4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-il}benzoilamino]propiónico

Se añadieron dioxano (1,4 ml), 0,2 ml de ácido acético, y 0,4 ml de agua a 27,0 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 102 para preparar una solución. Se añadió paladio al 10%-carbón (6,0 mg) a la solución. La mezcla se agitó intensamente bajo una presión de hidrógeno de una atm a temperatura ambiente durante 6 horas. Los insolubles se recogieron por filtración y luego se lavó con una solución mixta formada por 10 ml de metanol y 1 ml de amoniaco acuoso concentrado. El filtrado se combinó con las aguas de lavado y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (sistema de desarrollo: cloruro de metileno-etanol-amoniaco acuoso concentrado-agua = 8 : 8 : 1: 1) y luego se purificó por CHP-20 (sistema de desarrollo: metanol-agua = 1: 10) preparando 8,5 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 103

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: $C_{27}H_{34}N_6O_8S$

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 603 ($M+H$)⁺

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{25} +49^\circ$ (c 0,43, MeOH-NH₄OH conc. (10: 1))

(5) Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1,71 (2H, m, piperidina), 1,96 (4H, m, piperidina y tetrahidropirimidina), 2,85 (2H, m, piperidina), 3,37 (4H, t, tetrahidropirimidina), 3,50 (3H, m, piperidina), 3,60 (2H, m, CONHCH₂CH), 3,84 (1H, dd, CONHCH₂CH), 3,89 (3H, s, C₆H₃OMe), 6,91 (1H, d, C₆H₃CO), 7,10 (1H, dd, C₆H₃CO), 7,39 (1H, d, C₆H₃CO), 7,77 (2H, d ancho, C₆H₄CO₂H), 7,90 (2H, d ancho, C₆H₄CO₂H)

Ejemplo 104: (2S)-Amino-3-[4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]propionato de t-butilo

Se añadió tetrahidrofurano recién destilado (50 ml) a 670 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 13 para preparar una solución. Se añadió paladio al 10%-carbón (335 mg) a la solución. La mezcla se agitó intensamente en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. El catalizador se recogió por filtración y luego se lavó dos veces, cada una con 20 ml de tetrahidrofurano. El filtrado se combinó con las aguas de lavado y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (70 g, éter dietílico-cloruro de metileno-metanol = 2: 7: 1 $\rightarrow$ 0: 9: 1) preparando 285 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 104

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: C₂₃H₃₂N₆O₃

(3) Espectro de masas (EMIEP): m/z 441 (M+H)⁺

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{25} +6^\circ$ (c 1,1, CHCl₃)

(5) Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,48 (9H, s, t-Bu), 1,61 (2H, q ancho, piperidina), 2,17 (2H, d ancho, piperidina), 3,04 (2H, t ancho, piperidina), 3,45 (1H, ddd, CONHCH₂CH), 3,59 (1H, dd, CONHCH₂CH), 3,79 (2H, d ancho, piperidina), 3,81 (1H, ddd, CONHCH₂CH), 4,05 (1H, m, piperidina), 6,54 (1H, t, pirimidina), 6,91 (2H, d, C₆H₄), 7,69 (2H, d, C₆H₄), 8,28 (2H, d, pirimidina)

Ejemplo 105: (2S)-Bencenosulfonilamino-3-[4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de metilo

Se añadió metanol anhidro (8,0 ml) a 80 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 2 para preparar una solución. Se añadió una solución 1 M en éter dietílico (0,50 ml) de cloruro de hidrógeno a la solución. Se dejó transcurrir la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se neutralizó con 87 mg de trietilamina y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (8 g, metanol del 5% $\rightarrow$ 20% / cloruro de metileno) preparando 11,8 mg del compuesto del epígrafe.

Propiedades fisicoquímicas del compuesto preparado en el Ejemplo 105

(1) Color y forma: Sólido incoloro

(2) Fórmula molecular: C₂₆H₃₀N₆O₅S

(3) Espectro de masas (EMTP) m/z 539 (M+H)⁺

(4) Rotación específica: $[\alpha]_D^{25} +29^\circ$ (c 1,0, DMSO)

(5) Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,54 (2H, dq ancho, piperidina), 1,92 (2H, d ancho, piperidina), 2,92 (2H, t ancho, piperidina), 3,36 (3H, s, Me), 3,37 (1H, dd, CONHCH₂CH), 3,46 (1H, dd, CONHCH₂CH), 3,86 (2H, d ancho, piperidina), 3,94 (1H, m, piperidina), 4,08 (1H, dd, CONHCH₂CH), 6,55 (1H, t, pirimidina), 6,94 (2H, d, C₆H₄), 7,51 (2H, m, C₆H₅), 7,58 (1H, m, C₆H₅), 7,61 (2H, d, C₆H₄), 7,75 (2H, m, C₆H₅), 8,26 (2H, d, pirimidina)

Ejemplo de ensayo farmacológico 1: Ensayo de union a $\alpha_v\beta_3$

Se midió la actividad antagonista sobre la integrina $\alpha_v\beta_3$ para los compuestos según la presente invención en un sistema de ensayo de unión vitronectina-receptor de vitronectina según el procedimiento de Kouns y col. (W. C. Kouns, D. Kirchhofer, P. Hadvary, A. Edenhofer, T. Weller, G. Pfenninger, H. R. Baumgartner, L. K. Jennings y B. Steiner, Blood, 80, 2539-2547 (1992)).

Específicamente, un receptor de vitronectina (contenido de proteína: 118 mg/ml) purificado a partir de placenta humana según el procedimiento de Pytela y col. (R. Pytela, M. D. Pierschbacher, S. Argraves, S. Suzuki y E. Ruoslahti, Method in Enzymology, 144, 475-489 (1987)) se diluyó 50 veces con TBS (Tris-HCl 20 mM, NaCl 150 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 1 mM, pH 7,4) y se distribuyó en pocillos (50 ml/pocillo) de una placa (Maxisorp, Nunc, inmunoplaque de 96 pocillos) recubriéndolos. La placa se dejó después a reposo a 4 °C durante 1 día, se lavó dos veces con TBS (200 ml/pocillo) y después se sometió a bloqueo con TBS (150 ml/pocillo) que contenía albúmina de suero bovino al 1 % (SIGMA) a 4 °C durante la noche. Después de lavar dos veces con TBS (200 ml/pocillo), se

- mezclaron 50 ml de vitronectina (CALBIOCHEM) ajustada a 0,2 mg/ml mediante la adición de TBS (TBS-Tween) que contenía Tween-20 al 0,01 % con 50 ml de cada uno de los compuestos de ensayo ajustados a cada concentración en pocillos, y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 4 h. Después de completar la reacción, los pocillos se lavaron cinco veces con TBS-Tween. Se añadió una solución preparada diluyendo antisuero de conejo anti-vitronectina (CHEMICON) 500 veces con TBS-Tween como anticuerpo primario en una cantidad de 50 ml/pocillo y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1,5 h. Después de lavar cinco veces con 200 ml/pocillo de TBS-Tween, se añadió una solución de anticuerpo de IgG anticonejo etiquetada con peroxidasa (POD) (CAPPEL) diluida 500 veces con TBS-Tween como anticuerpo secundario en una cantidad de 50 ml/pocillo, y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1,5 h. Después de lavar cinco veces con TBS-Tween (200 ml/pocillo), se ajustó ABTS (ácido 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolina-6-sulfónico), SIGMA) a 1 mg/ml añadiendo tampón de POD diluido diez veces (ZYMED), y se añadió en una cantidad de 50 ml/pocillo, y se dejó reaccionar durante 5 a 10 min. Se añadió un tampón de ácido cítrico 0,1 M (pH 4,3) que contenía NaN_3 al 0,05 % en una cantidad de 50 ml/pocillo para detener la reacción, seguido por la medición de la absorbancia a 415 nm con un lector de microplacas (MTP 32, Corona Electric) (referencia: 675 nm). La unión total se definió como la absorbancia después de una reacción usando 50 ml de TBS-Tween en vez del compuesto de ensayo, y la unión no específica (100 % de inhibición) como la absorbancia después de una reacción usando 50 ml de TBS-Tween que contenía $\text{RGDS } 2 \times 10^{-3} \text{ M}$. La inhibición se calculó con la ecuación siguiente:

$$\text{Inhibición (\%)} = 100 - \frac{(\text{absorbancia en presencia del compuesto de ensayo} - \text{unión no específica})}{(\text{unión total} - \text{unión no específica})} \times 100$$

- La CI_{50} se determinó a partir de una línea de regresión primaria del logaritmo de cada concentración del compuesto de ensayo y el logaritmo de $(100 - \text{inhibición})/\text{inhibición}$.

Como resultado, todos los compuestos de los ejemplos 22, 28, 31, 33, 35, 36, 38, 42, 52, 54, 57, 60, 68, 73, 75, 78, 93 y 95 tuvieron una actividad antagonista sobre la integrina $\alpha_v\beta_3$ y tuvieron un valor de CI_{50} no superior a 1,0 nM.

Ejemplo de ensayo farmacológico 2: Actividad antagonista sobre GP IIb/IIIa y actividad inhibidora de la agregación plaquetaria humana

- Se midió a actividad antagonista sobre GP IIb/IIIa de los compuestos según la presente invención. La medición de la actividad antagonista sobre GP IIb/IIIa se realizó según el procedimiento descrito en el ensayo farmacológico 2 del documento WO 94/21599. Como resultado, los compuestos de los ejemplos 24, 28, 31, 33, 35, 36, 38, 40, 42, 45, 52, 54, 57, 60, 68, 73, 75, 78, 93 y 95 tuvieron una actividad antagonista sobre GP IIb/IIIa significativa y un valor de CI_{50} no superior a 1,0 nM.
- Se midió la actividad inhibidora de la agregación plaquetaria de los compuestos según la presente invención. La medición de la actividad de la agregación plaquetaria humana se realizó según el procedimiento descrito en el ensayo farmacológico 1 del documento WO 94/21599. Como resultado, los compuestos de los ejemplos 22, 40, 42, 45, 54 y 60 inhibieron fuertemente la agregación plaquetaria humana y tuvieron un valor de CI_{50} no superior a 90 nM.

Ejemplo de ensayo farmacológico 3: Actividad inhibidora contra la adhesión de células de músculo liso vascular humano a vitronectina

- La adhesión de células de músculo liso vascular humano a vitronectina humana inmovilizada se midió según el procedimiento de Liaw y col. (Liaw L, Almeida M, Hart CE, Schwartz SM y Giachelli CM, Circulation Research, 74 (2), 214-224 (1994)).

- Una solución en tampón de fosfato de Dulbecco (PBS(-) de Dulbecco, Nissui Pharmaceutical Co., Ltd.) de vitronectina derivada de plasma humano (CALBIOCHEM) ajustada a una concentración de 4 mg/ml se añadió primeramente a pocillos (50 ml/pocillo) de una microplaca (Maxisorp, Nunc), y se dejó que se realizara la reacción de inmovilización a 4 °C durante la noche. Después de lavar dos veces con 150 ml de tampón de fosfato de Dulbecco, se añadió tampón de fosfato de Dulbecco que contenía 10 mg/ml de albúmina de suero bovino (SIGMA), seguido por bloqueo a 37 °C durante 1 hora. La placa de ensayo se lavó dos veces con 150 ml de tampón de fosfato de Dulbecco.

- Por separado, se separaron células de músculo liso vascular humano cultivadas a 37 °C con atmósfera de un 5 % de dióxido de carbono en un medio para células de músculo liso vascular (Clonetics) usando tampón de fosfato de Dulbecco que contenía tripsina-EDTA (GIBCO BRL), se lavaron con tampón de fosfato de Dulbecco y después se suspendieron en un medio basal de Eagle modificado de Dulbecco (Nissui Pharmaceutical Co., Ltd.) que contenía albúmina de suero bovino al 0,1 % a una concentración de $5 \times 10^5/\text{ml}$.

Después, se añadieron a los pocillos de la microplaca de ensayo recubierta con vitronectina humana 50 ml de un medio basal de Eagle modificado de Dulbecco que contenía 10 mg/ml de albúmina de suero bovino con un medicamento añadido al mismo, seguido por un precultivo en atmósfera con el 5 % de dióxido de carbono a 37 °C

durante 10 min. A continuación, se añadieron a los pocillos 50 ml del medio con células de músculo liso vascular humano suspendidas en el mismo, y la placa se agitó completamente. Se dejó reaccionar en atmósfera con el 5 % de dióxido de carbono a 37 °C durante 90 min. Después, la solución de reacción que contiene células adherentes se retiró y se siguió lavando tres veces con tampón de fosfato de Dulbecco. Para las células adheridas, se añadieron 100 ml de un tampón de fosfatos de Dulbecco que contenía paraformaldehído al 4 % (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y se dejó que se realizara la inmovilización a temperatura ambiente durante 10 min. Después, se añadieron 100 ml de un tampón de fosfato de Dulbecco que contenía azul de toluidina (Croma) al 5 % y paraformaldehído al 4 % y se dejó que se realizara la tinción a temperatura ambiente durante 5 min, seguido de un lavado profundo con agua destilada. El interior de los pocillos se secó después al aire y se añadió solución acuosa de dodecilsulfato de sodio al 1 % para realizar la citólisis. La absorbancia de la microplaca obtenida de este modo se midió a 595 nm. La unión total se definió como la absorbancia del pocillo que no contenía el compuesto de ensayo y la unión no específica (100 % de inhibición) se definió como la absorbancia del pocillo que no contenía vitronectina y se había sometido a bloqueo con albúmina de suero bovino. La inhibición se calculó con la ecuación siguiente. La CI_{50} se determinó a partir de una línea de regresión primaria del logaritmo de cada concentración del compuesto de ensayo y el logaritmo de (100 - inhibición)/inhibición.

$$\text{Inhibición (\%)} = 100 - \frac{(\text{absorbancia en presencia del compuesto de ensayo} - \text{unión no específica})}{(\text{unión total} - \text{unión no específica})} \times 100$$

Como resultado, todos los compuestos de los ejemplos 35, 52, 57, 60, 75 y 93 tuvieron una actividad inhibidora de la adhesión celular fuerte y un valor de CI_{50} sobre la actividad inhibidora contra la adhesión de células de músculo liso vascular humano a vitronectina no superior a 70 nM.

Ejemplo de ensayo farmacológico 4: Ensayo de unión

Se midió la actividad antagonista sobre la integrina $\alpha_v\beta_3$ (letalidad) para los compuestos según la presente invención en un sistema ensayo de unión fibronectina-receptor de fibronectina según el procedimiento de Kouns y col. (W. C. Kouns, D. Kirchhofer, P. Hadvary, A. Edenhofer, T. Weller, G. Pfenninger, H. R. Baumgartner, L. K. Jennings y B. Steiner, Blood, 80, 2539-2547 (1992)).

Específicamente, un receptor de fibronectina (contenido de proteína: 52,1 mg/ml) purificado a partir de placenta humana según el procedimiento de Pytela y col. (R. Pytela, M. D. Pierschbacher, S. Argraves, S. Suzuki y E. Ruoslahti, Method in Enzymology, 144, 475-489 (1987)) se diluyó 25 veces con TBS (Tris-HCl 20 mM, NaCl 150 mM, $CaCl_2$ 1 mM, $MgCl_2$ 1 mM, pH 7,4) y se distribuyó en pocillos (50 ml/pocillo) de una placa (Maxisorp, Nunc, inmunoplaaca de 96 pocillos) recubriéndolos. La placa se dejó después a reposo a 4 °C durante 1 día, se lavó dos veces con TBS (200 ml/pocillo) y después se sometió a bloqueo con TBS (150 ml/pocillo) que contenía leche desnatada al 3 % (SIGMA) a 4 °C durante la noche. Después de lavar dos veces con TBS (200 ml/pocillo) que contenía Tween-20 al 0,05 % y de lavar dos veces a continuación con TBS (200 ml/pocillo), se realizó la purificación según el procedimiento de E. Engvall y col. (E. Engvall, E. Ruoslahti y E. J. Miller, J. Exp. Med., 147, 1584-1595 (1978)), y se mezclaron 50 ml de fibronectina ajustada a 0,2 mg/ml mediante la adición de TBS (TBS-Tween) que contenía Tween-20 al 0,01 % con 50 ml de cada uno de los compuestos de ensayo a cada concentración en los pocillos, y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de completar la reacción, los pocillos se lavaron cinco veces con TBS-Tween. Se añadió una solución preparada diluyendo antisuero de fibronectina anti-peroxidasa (CHEMICON) 500 veces con TBS-Tween como anticuerpo primario en una cantidad de 50 ml/pocillo y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1,5 h. Después de lavar cinco veces con TBS-Tween (200 ml/pocillo), se añadió ABTS (SIGMA) ajustada a 1 mg/ml mediante la adición de tampón de POD diluido diez veces (ZYMED) en una cantidad de 50 ml/pocillo, y se dejó reaccionar durante 5 a 10 min. Se añadió un tampón de ácido cítrico 0,1 M (pH 4,3) que contenía $NaNO_3$ al 0,05 % en una cantidad de 50 ml/pocillo para detener la reacción, seguido por la medición de la absorbancia a 415 nm con un lector de microplacas (MTP 32, Corona Electric) (referencia: 675 nm). La unión total se definió como la absorbancia después de una reacción usando 50 ml de TBS-Tween en vez del compuesto de ensayo, y la unión no específica (100 % de inhibición) se definió como la absorbancia después de una reacción usando 50 ml de TBS-Tween que contenía $RGDS$ 2×10^{-3} M. La inhibición se calculó con la ecuación siguiente:

$$\text{Inhibición (\%)} = 100 - \frac{(\text{absorbancia en presencia del compuesto de ensayo} - \text{unión no específica})}{(\text{unión total} - \text{unión no específica})} \times 100$$

La CI_{50} se determinó a partir de una línea de regresión primaria del logaritmo de cada concentración del compuesto de ensayo y el logaritmo de (100 - inhibición)/inhibición.

Los resultados fueron los siguientes.

Ejemplo	Actividad inhibidora de la unión de $\alpha_5\beta_1$, mM
3	1,6
10	1,6
22	2,5
24	6,9
28	1,3
52	0,33
68	11,5

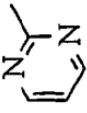
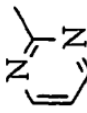
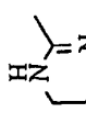
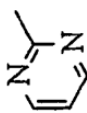
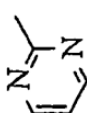
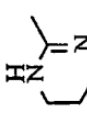
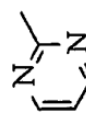
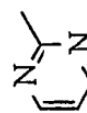
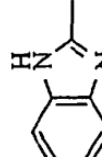
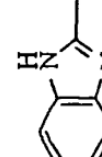
Esto demuestra que los compuestos según la presente invención pueden actuar como medicamentos que tienen efectos secundarios muy reducidos.

5 Ensayo de toxicidad aguda

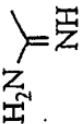
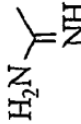
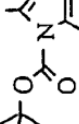
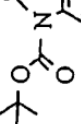
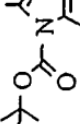
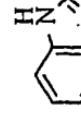
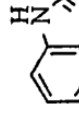
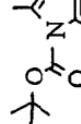
El compuesto del ejemplo 52 se administró intravenosamente a tres ratones a una dosis de 50 mg/kg. Como resultado, todos los ratones sobrevivieron. El cambio de peso fue el mismo que en un grupo de ratones a los que sólo se les había administrado un disolvente.

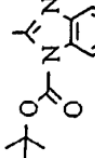
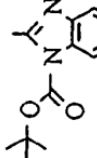
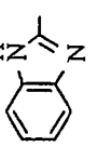
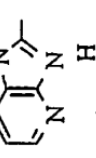
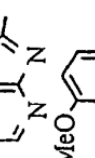
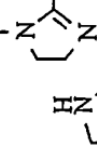
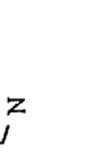
Estructura de los compuestos

10 Los compuestos de los Ejemplos 1 a 105 tienen las siguientes estructuras respectivas.

	A	D	X	Z	P	q	R ⁷	R ⁸	Q	R ⁹	R ¹⁰	r	R ¹¹	R ¹²
1			CH	N	2	2	m=0	n=0		H	H	1	—NHSO ₂ Ph	t-Bu
2			CH	N	2	2	m=0	n=0		H	H	1	—NHSO ₂ Ph	H
3			CH	N	2	2	m=0	n=0		H	H	1	—NHSO ₂ Ph	H
4			CH	N	2	1	m=0	n=0		H	H	1	—NHSO ₂ Ph	t-Bu
5			CH	N	2	1	m=0	n=0		H	H	1	—NHSO ₂ Ph	H
6			CH	N	2	1	m=0	n=0		H	H	1	—NHSO ₂ Ph	H
7			CH	N	2	1	m=0	n=0		H	H	1	—NHSO ₂ Ph	t-Bu
8			CH	N	2	1	m=0	n=0		H	H	1	—NHSO ₂ Ph	H
9			CH	N	2	2	m=0	n=0		H	H	1	—NHSO ₂ Ph	t-Bu
10			CH	N	2	2	m=0	n=0		H	H	1	—NHSO ₂ Ph	H

	A	D	X	Z	P	q	R ⁷	R ⁸	Q	R ⁹	R ¹⁰	r	R ¹¹	R ¹²
11		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=0	>C=O	H	-C≡CH	1	H	Et
12		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=0	>C=O	H	-C≡CH	1	H	H
13		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=0	>C=O	H	H	1	-NHCO ₂ CH ₂ Ph	t-Bu
14		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=0	>C=O	H	H	1	-NHCO ₂ CH ₂ Ph	H
15		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=0	>C=O	H	H	1	-NH ₂	H
16		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=0	>C=O	H	H	1	-NHCO ₂ CH ₂ Ph	H
17		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=0	>C=O	H	H	1	-NHCO ₂ nBu	H
18		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=0	>C=O	Ciclopropil metilo	H	1	-NHCO ₂ Ph	t-Bu
19		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=0	>C=O	Ciclopropil metilo	H	1	-NHCO ₂ Ph	H
20		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=0	>C=O	Ciclopropil metilo	H	1	-NHCO ₂ Ph	H

	A	D	X	Z	P	q	R ⁷	R ⁸	Q	R ⁹	R ¹⁰	r	R ¹¹	R ¹²
21			CH	N	2	2	m=0	n=0		H	H	1	—NHSO ₂ Ph	t-Bu
22			CH	N	2	2	m=0	n=0		H	H	1	—NHSO ₂ Ph	H
23			CH	N	2	2	m=0	n=0		H	H	1	—NHCO ₂ CH ₂ Ph	t-Bu
24			CH	N	2	2	m=0	n=0		H	H	1	—NHCO ₂ CH ₂ Ph	H
25			CH	N	2	2	m=0	n=0		H	H	1	—NHCO ₂ CH ₂ Ph	t-Bu
26			CH	N	2	2	m=0	n=0		H	H	1	—NH ₂	t-Bu
27			CH	N	2	2	m=0	n=0		H	H	1	—NHSO ₂ nBu	t-Bu
28			CH	N	2	2	m=0	n=0		H	H	1	—NHSO ₂ nBu	H
29			CH	N	2	2	m=0	n=0		H	H	1	—NH ₂	H
30			CH	N	2	2	m=0	n=0		H	H	1	—NHSO ₂ Ph* (2,4,6-Me)	t-Bu

A	D	X	Z	P	q	R ⁷	R ⁸	Q	R ⁹	R ¹⁰	r	R ¹¹	R ¹²
	>NH	CH	N	2	2	m=0	n=0	>C=O	H	H	1	-NHSO ₂ Ph [*] (2,4,6-Me)	H
	>NH	CH	N	2	2	m=0	n=0	>C=O	H	H	1	-NHSO ₂ Ph [*] (4-F)	t-Bu
	>NH	CH	N	2	2	m=0	n=0	>C=O	H	H	1	-NHSO ₂ Ph [*] (4-F)	H
	>NH	CH	N	2	2	m=0	n=0	>C=O	H	H	1	-NHSO ₂ Ph [*] (4-NO ₂)	t-Bu
	>NH	CH	N	2	2	m=0	n=0	>C=O	H	H	1	-NHSO ₂ Ph [*] (4-NO ₂)	H
	>NH	CH	N	2	2	m=0	n=0	>C=O	H	H	1	-NHSO ₂ Ph [*] (4-NH ₂)	H
	>NH	CH	N	2	2	m=0	n=0	>C=O	H	H	1	-NHSO ₂ Ph	t-Bu
	>NH	CH	N	2	2	m=0	n=0	>C=O	H	H	1	-NHSO ₂ Ph	H
	>NH	CH	N	2	2	m=0	n=0	>C=O	H	H	1	-NHSO ₂ Ph	t-Bu
	>NH	CH	N	2	2	m=0	n=0	>C=O	H	H	1	-NHSO ₂ Ph	H

	A	D	X	Z	p	q	R ⁷	R ⁸	Q	R ⁹	R ¹⁰	r	R ¹¹	R ¹²
41		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=0	>C=O	H	H	1	—NHSO ₂ Ph	t-Bu
42		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=0	>C=O	H	H	1	—NHSO ₂ Ph	H
43		>N-Me	CH	N	2	2	m=0	n=0	>C=O	H	H	1	—NHSO ₂ Ph	t-Bu
44		>N-Me	CH	N	2	2	m=0	n=0	>C=O	H	H	1	—NHSO ₂ Ph	H
45		>N-Me	CH	N	2	2	m=0	n=0	>C=O	H	H	1	—NHSO ₂ Ph	H
46		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=0	>CH ₂	H	H	1	—NHSO ₂ Ph	t-Bu
47		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=0	>CH ₂	H	H	1	—NHSO ₂ Ph	H
48		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=0	>CH ₂	H	H	1	—NHSO ₂ Ph	H
49		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=0	>CH ₂	Bn	H	1	—NHSO ₂ Ph	H
50		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=1; 3-F	>C=O	H	H	1	—NHSO ₂ Ph	t-Bu

	A	D	X	Z	P	q	R ⁷	R ⁸	Q	R ⁹	R ¹⁰	r	R ¹¹	R ¹²
51		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=1; 3-F	>C=O	H	H	1	—NHSO ₂ Ph	H
52		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=1; 3-F	>C=O	H	H	1	—NHSO ₂ Ph	H
53		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=1; 3-F	>C=O	H	H	1	—NHSO ₂ Ph	t-Bu
54		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=1; 3-F	>C=O	H	H	1	—NHSO ₂ Ph	H
55		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=2; 2, 3-F	>C=O	H	H	1	—NHSO ₂ Ph	t-Bu
56		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=2; 2, 3-F	>C=O	H	H	1	—NHSO ₂ Ph	H
57		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=2; 2, 3-F	>C=O	H	H	1	—NHSO ₂ Ph	H
58		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=1; 3-Cl	>C=O	H	H	1	—NHSO ₂ Ph	t-Bu
59		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=1; 3-Cl	>C=O	H	H	1	—NHSO ₂ Ph	H
60		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=1; 3-Cl	>C=O	H	H	1	—NHSO ₂ Ph	H

	A	D	X	Z	P	q	R ⁷	R ⁸	Q	R ⁹	R ¹⁰	r	R ¹¹	R ¹²
61		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=0	>C=O	H	H	1	-N< ^{Me} SO ₂ Ph	t-Bu
62		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=0	>C=O	H	H	1	-N< ^{Me} SO ₂ Ph	H
63		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=0	>C=O	H	H	1	-N< ^{Me} SO ₂ Ph	H
64		>N-Bn [*]	CH	N	2	2	m=0	n=1; 3-F	>C=O	H	H	1	-NHCO ₂ CH ₂ Ph	t-Bu
65		>N-Bn [*]	CH	N	2	2	m=0	n=1; 3-F	>C=O	H	H	1	-NH ₂	t-Bu
66		>N-Bn [*]	CH	N	2	2	m=0	n=1; 3-F	>C=O	H	H	1	-NHSO ₂ Ph [*] (4-NO ₂)	t-Bu
67		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=1; 3-F	>C=O	H	H	1	-NHSO ₂ Ph [*] (4-NO ₂)	H
68		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=1; 3-F	>C=O	H	H	1	-NHSO ₂ Ph [*] (4-NH ₂)	H
69		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=1; 3-F	>C=O	H	H	1	-NHCO ₂ CH ₂ Ph	t-Bu
70		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=1; 3-F	>C=O	H	H	1	-NH ₂	t-Bu

	A	D	X	Z	P	q	R ⁷	R ⁸	Q	R ⁹	R ¹⁰	r	R ¹¹	R ¹²
71		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=1; 3-F	>C=O	H	H	1	-NHSO ₂ Ph [*] (4-MeO)	t-Bu
72		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=1; 3-F	>C=O	H	H	1	-NHSO ₂ Ph [*] (4-MeO)	H
73		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=1; 3-F	>C=O	H	H	1	-NHSO ₂ Ph [*] (4-MeO)	H
74		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=1; 3-F	>C=O	H	H	1	-NHSO ₂ Ph [*] (4-OH)	H
75		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=1; 3-F	>C=O	H	H	1	-NHSO ₂ Ph [*] (4-OH)	H
76		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=1; 3-F	>C=O	H	H	1	-NHSO ₂ Ph [*] (4-COOH)	t-Bu
77		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=1; 3-F	>C=O	H	H	1	-NHSO ₂ Ph [*] (4-COOH)	H
78		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=1; 3-F	>C=O	H	H	1	-NHSO ₂ Ph [*] (4-COOH)	H
79		>N-Bn [*]	CH	N	2	2	m=0	n=1; 3-F	>C=O	H	H	1	-NHAc	t-Bu
80		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=1; 3-F	>C=O	H	H	1	-NHAc	H

	A	D	X	Z	P	q	R ⁷	R ⁸	Q	R ⁹	R ¹⁰	r	R ¹¹	R ¹²
81		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=2; 2,3-F	>C=O	H	H	1	-NHCO ₂ CH ₂ Ph	t-Bu
82		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=2; 2,3-F	>C=O	H	H	1	-NH ₂	t-Bu
83		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=2; 2,3-F	>C=O	H	H	1	-NHSO ₂ Ph [*] (4-MeO)	t-Bu
84		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=2; 2,3-F	>C=O	H	H	1	-NHSO ₂ Ph [*] (4-OH)	H
85		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=2; 2,3-F	>C=O	H	H	1	-NHSO ₂ Ph [*] (4-OH)	H
86		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=2; 2,3-F	>C=O	H	H	1	-NHSO ₂ Ph [*] (4-COOH)	t-Bu
87		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=2; 2,3-F	>C=O	H	H	1	-NHSO ₂ Ph [*] (4-COOH)	H
88		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=2; 2,3-F	>C=O	H	H	1	-NHSO ₂ Ph [*] (4-COOH)	H
89		>CH ₂	N	N	2	2	m=0	n=0	>C=O	H	H	1	-NHSO ₂ Ph	t-Bu
90		>CH ₂	N	N	2	2	m=0	n=0	>C=O	H	H	1	-NHSO ₂ Ph	H

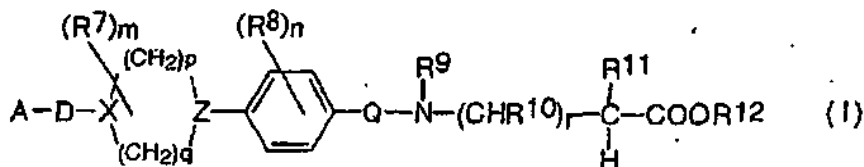
	A	D	X	Z	p	q	R ⁷	R ⁸	Q	R ⁹	R ¹⁰	r	R ¹¹	R ¹²
91		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=1; 3-MeO	>C=O	H	H	1	-NHSO ₂ Ph	t-Bu
92		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=1; 3-MeO	>C=O	H	H	1	-NHSO ₂ Ph	H
93		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=1; 3-MeO	>C=O	H	H	1	-NHSO ₂ Ph	H
94		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=1; 3-OH	>C=O	H	H	1	-NHSO ₂ Ph	H
95		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=1; 3-OH	>C=O	H	H	1	-NHSO ₂ Ph	H
96		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=1; 3-MeO	>C=O	H	H	1	-NHCO ₂ CH ₂ Ph	t-Bu
97		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=1; 3-MeO	>C=O	H	H	1	-NH ₂	t-Bu
98		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=1; 3-MeO	>C=O	H	H	1	-NHSO ₂ Ph [*] (4-MeO)	t-Bu
99		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=1; 3-OH	>C=O	H	H	1	-NHSO ₂ Ph [*] (4-OH)	H
100		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=1; 3-OH	>C=O	H	H	1	-NHSO ₂ Ph [*] (4-OH)	H

	A	D	X	Z	P	q	R ⁷	R ⁸	Q	R ⁹	R ¹⁰	r	R ¹¹	R ¹²
101		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=1; 3-MeO	>C=O	H	H	1	-NHSO ₂ Ph [*] (4-COOH)	t-Bu
102		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=1; 3-MeO	>C=O	H	H	1	-NHSO ₂ Ph [*] (4-COOH)	H
103		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=1; 3-MeO	>C=O	H	H	1	-NHSO ₂ Ph [*] (4-COOH)	H
104		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=0	>C=O	H	H	1	-NH ₂	t-Bu
105		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=0	>C=O	H	H	1	-NHSO ₂ Ph	Me

Me: metilo, Et: etilo, Bu: butilo, Ac: acetilo, MeO: metoxi, Ph: fenilo, Ph^{*}: fenilo sustituido
 Bn: bencilo, Bn^{*} 4-metoxibencilo

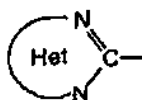
REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por la fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.



en la que

5 A representa un grupo de fórmula



en la que

10 Het representa un grupo heterocíclico saturado o insaturado de cinco a siete miembros que contiene dos átomos de nitrógeno seleccionados de pirimidilo, 1,4,5,6-tetrahidropirimidilo, imidazolilo, tetrahydro[1,3]diazepinilo e imidazolidinilo, estando el grupo heterocíclico opcionalmente condensado con otro anillo carbocíclico o anillo heterocíclico saturado o insaturado de cinco a siete miembros formando bencimidazolilo o imidazo[4,5-b] piridilo, estando el grupo heterocíclico y el grupo bicíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, amino, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo o aralquilo, estando el alquilo C₁₋₆, amino, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo y aralquilo opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

15 D representa >NR⁴, en el que R⁴ representa un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

X representa CH y Z representa N;

R⁷ representa alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un átomo de halógeno, amino, nitro, hidroxilo o un átomo de oxígeno, estando el alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituidos con un átomo de halógeno, alcoxi C₁₋₆, amino o hidroxilo;

20 R⁸ representa alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, un átomo de halógeno, amino, nitro o hidroxilo, estando el alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituidos con un átomo de halógeno, alcoxi C₁₋₆, amino o hidroxilo;

Q representa >C=O o >CH₂;

R⁹ representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o aralquilo, estando el alquilo C₁₋₆ y aralquilo opcionalmente sustituidos con un átomo de halógeno, alcoxi C₁₋₆, amino o hidroxilo;

R¹⁰ representa un átomo de hidrógeno o alquililo C₂₋₆;

25 R¹¹ representa un átomo de hidrógeno o amino, estando el amino opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo, benciloxicarbonilo, estando la porción fenilo opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, carboxilo, hidroxilo, nitro, amino o un átomo de halógeno, o bencenosulfonilo, estando la porción fenilo opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, carboxilo, hidroxilo, nitro, amino o un átomo de halógeno;

30 R¹² representa un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

donde alquilo C₁₋₆ significa un grupo alquilo de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y alquililo C₂₋₆ significa un grupo alquililo de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclico que tiene de 2 a 6 átomos de carbono;

m y n representan cada uno independientemente un número entero de 0 a 2,

35 p es un número entero de 1 a 3;

q es un número entero de 1 a 3; y

r es 1.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en los compuestos siguientes, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos:

1. (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de t-butilo;
2. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
3. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
4. (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-{(3S)-(pirimidin-2-ilamino)pirrolidin-1-il}benzoilamino]-propionato de t-butilo;
5. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-{(3S)-(pirimidin-2-ilamino)pirrolidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
6. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-{(3S)-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)pirrolidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
7. (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-{(3R)-(pirimidin-2-ilamino)pirrolidin-1-il}benzoilamino]-propionato de t-butilo;
8. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-{(3R)-(pirimidin-2-ilamino)pirrolidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
9. (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-{4-(1H-bencimidazol-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de t-butilo;
10. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-{4-(1H-bencimidazol-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
11. (3S)-[4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-pent-4-inato de etilo;
12. ácido (3S)-[4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-pent-4-inoico
13. (2S)-(benciloxicarbonil)amino-3-[4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de t-butilo;
14. ácido (2S)-(benciloxicarbonil)amino-3-[4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
15. ácido (2S)-amino-3-[4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
16. ácido (2S)-(benciloxicarbonil)amino-3-[4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
17. ácido (2S)-butano-1-sulfonilamino-3-[4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
18. (2S)-bencenosulfonilamino-3-[N-(ciclopropilmetil)-N-[4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoil]amino]-propionato de t-butilo;
19. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[N-(ciclopropilmetil)-N-[4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoil]amino]-propiónico;
20. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[N-(ciclopropilmetil)-N-[4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoil]amino]-propiónico;
23. 3-[4-{4-(1H-bencimidazol-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-(2S)-{(benciloxicarbonil)-amino}-propionato de t-butilo;
24. ácido 3-[4-{4-(1H-bencimidazol-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-(2S)-{(benciloxicarbonil)-amino}-propiónico;
25. (2S)-(benciloxicarbonil)amino-3-[4-{4-[(1-t-butoxicarbonil-1H-bencimidazol-2-il)amino]piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de t-butilo;
26. (2S)-amino-3-[4-{4-[(1-t-butoxicarbonil-1H-bencimidazol-2-il)amino]piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de t-butilo;
27. (2S)-(butano-1-sulfonilamino-3-[4-{4-[(1-t-butoxicarbonil-1H-bencimidazol-2-il)amino]piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de t-butilo;
28. ácido (2S)-butano-1-sulfonilamino-3-[4-{4-(1H-bencimidazol-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-

propiónico;

29. ácido (2S)-amino-3-[4-{4-(1H-bencimidazol-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
30. 3-[4-[4-{(1-t-butoxicarbonil-1H-bencimidazol-2-il)amino}piperidin-1-il]benzoilamino]-(2S)-{(2,4,6-trimetilbencenosulfonil)amino}propionato de t-butilo;
31. ácido 3-[4-{(1H-bencimidazol-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-(2S)-{(2,4,6-trimetilbencenosulfonil)amino}propiónico;
32. 3-[4-[4-{(1-t-butoxicarbonil-1H-bencimidazol-2-il)amino}piperidin-1-il]benzoilamino]-(2S)-{(4-fluorobencenosulfonil)amino}propionato de t-butilo;
33. ácido 3-[4-{4-(1H-bencimidazol-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-(2S)-{(4-fluorobencenosulfonil)amino}-propiónico;
34. 3-[4-[4-{(1-t-butoxicarbonil-1H-bencimidazol-2-il)amino}piperidin-1-il]benzoilamino]-(2S)-{(4-nitrobencenosulfonil)amino}propionato de t-butilo;
35. ácido 3-[4-{4-(1H-bencimidazol-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-(2S)-{(4-nitrobencenosulfonil)amino}-propiónico;
36. ácido (2S)-(4-aminobencenosulfonil)amino-3-[4-{4-(1H-bencimidazol-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
37. (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-[4-{(1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)amino}piperidin-1-il]benzoilamino]-propionato de t-butilo;
38. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-[4-{(1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)amino}piperidin-1-il]benzoilamino]-propiónico;
41. (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-{4-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,3]diazepin-2-ilamino)-piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de t-butilo;
42. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-[4-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,3]diazepin-2-ilamino)-piperidin-1-il]benzoilamino]-propiónico;
46. (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}bencilamino]-propionato de t-butilo;
47. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}bencilamino]-propiónico;
48. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}bencilamino]-propiónico;
49. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[N-bencil-N-[4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}bencil]amino]-propiónico;
50. (2S)-bencenosulfonilamino-3-[3-fluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de t-butilo;
51. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[3-fluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
52. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[3-fluoro-4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
55. (2S)-bencenosulfonilamino-3-[2,3-difluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de t-butilo;
56. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[2',3-difluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
57. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[2,3-difluoro-4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
58. (2S)-bencenosulfonilamino-3-[3-cloro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de t-butilo;
59. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[3-cloro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-

propiónico;

60. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[3-cloro-4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
61. 2-(N-bencenosulfonil-N-metil)-amino-3-[4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de t-butilo;
62. ácido 2-(N-bencenosulfonil-N-metil)-amino-3-[4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
63. ácido 2-(N-bencenosulfonil-N-metil)-amino-3-[4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
67. ácido 3-[3-fluoro-4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-(2S)-{(4-nitrobencenosulfonil)amino}propiónico;
68. ácido (2S)-(4-aminobencenosulfonil)amino-3-[3-fluoro-4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
69. (2S)-(benciloxicarbonil)amino-3-[3-fluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de t-butilo;
70. (2S)-amino-3-[3-fluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de t-butilo;
71. 3-[3-fluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-(2S)-{(4-metoxibencenosulfonil)-amino}-propionato de t-butilo;
72. ácido 3-[3-fluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-(2S)-{(4-metoxibencenosulfonil)-amino}-propiónico;
73. ácido 3-[3-fluoro-4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-(2S)-{(4-metoxibencenosulfonil)amino}propiónico;
74. ácido 3-[3-fluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-(2S)-{(4-hidroxibencenosulfonil)-amino}-propiónico;
75. ácido 3-[3-fluoro-4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-(2S)-{(4-hidroxibencenosulfonil)amino}propiónico;
76. (2S)-(4-carboxibencenosulfonil)amino-3-[3-fluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de t-butilo;
77. ácido (2S)-(4-carboxibencenosulfonil)amino-3-[3-fluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
78. ácido (2S)-(4-carboxibencenosulfonil)amino-3-[3-fluoro-4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
80. ácido (2S)-acetamido-3-[3-fluoro-4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
81. (2S)-(benciloxicarbonil)amino-3-[2,3-difluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de t-butilo;
82. (2S)-amino-3-[2,3-difluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de t-butilo;
83. 3-[2,3-difluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-(2S)-{(4-metoxibencenosulfonil)-amino}-propionato de t-butilo;
84. ácido 3-[2,3-difluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-(2S)-{(4-hidroxibencenosulfonil)amino}-propiónico;
85. ácido 3-[2,3-difluoro-4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-(2S)-{(4-hidroxibencenosulfonil)amino}propiónico;
86. (2S)-(4-carboxibencenosulfonil)amino-3-[2,3-difluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de t-butilo;

87. ácido (2S)-(4-carboxibencenosulfonil)amino-3-[2,3-difluoro-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
88. ácido (2S)-(4-carboxibencenosulfonil)amino-3-[2,3-difluoro-4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
91. (2S)-bencenosulfonilamino-3-[3-metoxi-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de *t*-butilo;
92. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[3-metoxi-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
93. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[3-metoxi-4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
94. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[3-hidroxi-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
95. ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[3-hidroxi-4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
96. (2S)-(benciloxicarbonil)amino-3-[3-metoxi-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de *t*-butilo;
97. (2S)-amino-3-[3-metoxi-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de *t*-butilo;
98. (2S)-(4-metoxibencenosulfonil)amino-3-[3-metoxi-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de *t*-butilo;
99. ácido (2S)-(4-hidroxibencenosulfonil)amino-3-[3-hidroxi-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
100. ácido (2S)-(4-hidroxibencenosulfonil)amino-3-[3-hidroxi-4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
101. (2S)-(4-carboxibencenosulfonil)amino-3-[3-metoxi-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de *t*-butilo;
102. ácido (2S)-(4-carboxibencenosulfonil)amino-3-[3-metoxi-4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
103. ácido (2S)-(4-carboxibencenosulfonil)amino-3-[3-metoxi-4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propiónico;
104. (2S)-amino-3-[4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de *t*-butilo; y
105. (2S)-bencenosulfonilamino-3-[4-{4-(pirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]-propionato de metilo;

3. Compuesto según la reivindicación 2, que es el (93) ácido (2S)-bencenosulfonilamino-3-[3-metoxi-4-{4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)piperidin-1-il}benzoilamino]propiónico, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 4. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Composición farmacéutica según la reivindicación 4 para uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por integrina $\alpha_v\beta_3$.

6. Composición farmacéutica según la reivindicación 4 para uso en el tratamiento de enfermedades en las que la inhibición de la adhesión celular representa un beneficio terapéutico.

10 7. Composición farmacéutica según la reivindicación 4 para uso en el tratamiento de enfermedades en las que la actividad antagonista sobre GP IIb/IIIa y/o la actividad inhibidora de la agregación plaquetaria representan un beneficio terapéutico.

15 8. Composición farmacéutica según la reivindicación 4 para uso en el tratamiento de una enfermedad selecciona del grupo que consiste en enfermedades cardiovasculares, enfermedades relacionadas con angiogénesis, enfermedades cerebrovasculares, cánceres y metástasis de los mismos, enfermedades inmunológicas y osteopatía.

- 9.** Composición farmacéutica según la reivindicación 4 para uso en el tratamiento de trombosis plaquetaria o tromboembolismo, la mejora de la circulación periférica del torrente sanguíneo, la inhibición de la coagulación sanguínea durante la circulación extracorpórea o el tratamiento de púrpura trombocitopénica trombótica o síndrome hemolítico urémico.
- 5 **10.** Composición farmacéutica según la reivindicación 4 para uso como agente para inhibir la agregación plaquetaria.