

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 572**

51 Int. Cl.:
C07D 241/06 (2006.01) **C07D 409/04** (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
C07D 241/08 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07790408 .4**
96 Fecha de presentación: **22.06.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2036896**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.03.2009**

54 Título: **Compuesto de amina cíclica**

30 Prioridad:
23.06.2006 JP 2006173633

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.06.2012

73 Titular/es:
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
3-5-1, NIHONBASHI-HONCHO CHUO-KU
TOKYO 103-0023, JP

72 Inventor/es:
MIYAZAKI, Shojiro;
NAKAMURA, Yuji;
NAGAYAMA, Takahiro;
TOKUI, Taro y
OGAWA, Yasuyuki

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 382 572 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuesto de amina cíclica

Campo de la técnica

5 La presente invención se refiere a un nuevo compuesto de amina cíclica o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, que tiene una excelente actividad inhibitoria de la renina y es útil como medicamento [en concreto, un medicamento para el tratamiento o prevención (preferentemente tratamiento) de la hipertensión];

a un inhibidor de la renina que comprende el compuesto de amina cíclica o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

10 una composición farmacéutica, preferentemente una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de la hipertensión, que comprende el compuesto de amina cíclica o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo; y al uso del compuesto de amina cíclica o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para la preparación de una composición farmacéutica, preferentemente una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de la enfermedad anterior.

Técnica anterior

15 Hipertensión se define como un síntoma con una presión arterial sistólica de 140 mmHg o mayor o una presión arterial diastólica de 90 mmHg o mayor en las directrices de la OMS/SIH. Se ha notificado que, actualmente, hay aproximadamente 40 millones de pacientes en Japón y aproximadamente un billón de pacientes en todo el mundo que sufren hipertensión (Dicision Resources, Inc.). La hipertensión continua causa el inicio de hemorragia cerebral, infarto cerebral, aneurisma aórtico, nefroesclerosis, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca o similares, que, al final, produce la muerte. En un ensayo clínico a gran escala se muestra que la administración de un fármaco antihipertensor inhiere estas enfermedades. En la actualidad, se están realizando esfuerzos para disminuir activamente la presión arterial mediante la administración de un fármaco antihipertensor, ejercicio, mejora de los hábitos de alimentación y similares; no obstante, se desea un control adicional suficiente de la presión arterial.

25 Un mecanismo principal de la hipertensión es la activación del sistema renina-angiotensina (en lo sucesivo en el presente documento a veces se denomina sistema R-A). El sistema R-A es un sistema vasopresor típico del cuerpo humano que incrementa la presión arterial a través del almacenamiento de sodio (salinidad) en el cuerpo para aumentar el volumen de sangre en circulación o constreñir el músculo liso vascular. En el sistema R-A, la renina convierte el angiotensinógeno en angiotensina I, y la enzima convertidora de angiotensina (en lo sucesivo en el presente documento en ocasiones se denomina ECA) convierte la angiotensina I en angiotensina II. Se supone que la angiotensina II actúa sobre los receptores de tipo 1 de la angiotensina (en lo sucesivo en el presente documento en ocasiones se denomina AT1) para producir vasoconstricción, proliferación celular o producción de colágeno, y para provocar hipertensión y la posterior insuficiencia orgánica. Actualmente, como fármacos antihipertensores se usan los inhibidores de la ECA que inhiben la producción de angiotensina II (en lo sucesivo en el presente documento en ocasiones se denominan IECA) y los bloqueantes de los receptores de angiotensina que inhiben los estímulos de la AT1 (en lo sucesivo en el presente documento en ocasiones se denominan BRA). Se sabe que estos fármacos tienen efectos hipotensores y organoprotectores significativos

35 La renina es una aspártico proteasa que convierte el angiotensinógeno en angiotensina I y se supone que es una enzima limitante de la velocidad en el sistema R-A. De acuerdo con esto, se considera que los inhibidores de renina inhiben eficientemente el sistema R-A y cabe esperar que tengan el mismo efecto hipotensor que los IECA y los BRA (Circulation, 2005, vol. 112, p. 1012-18).

40 Se conocen algunos compuestos de amida de ácido 8-amino- γ -hidroxi- ω -alcanoico que tienen actividad de inhibición de la renina (véase, por ejemplo, el Documento Patente 1 o 2). También se conoce un compuesto amida de ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -alquilalcanoico en el que el átomo de carbono en la posición 2 (posición α) está sustituido por un átomo de nitrógeno (véase, por ejemplo, el Documento de Patente 3 o 4) o en el que el átomo de carbono en la posición 8 está sustituido por un átomo de nitrógeno (véase, por ejemplo, el Documento de Patente 5). No obstante, no se conoce un compuesto amida de ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -alquilalcanoico que tenga un grupo cíclico en la posición 7 o en el que el átomo de carbono en la posición 7 esté sustituido por un átomo de nitrógeno. El compuesto de la presente invención difiere considerablemente en la estructura con respecto a los compuestos conocidos anteriores, en cuanto a que el compuesto tiene un grupo cíclico en la posición 7 o el átomo de carbono en la posición 7 está sustituido por un átomo de nitrógeno.

Documento de patente 1: Patente de EE.UU. N° 5559111

Documento de patente 2: Patente japonesa N° 3240322

Documento de patente 3: Documento WO 2005/070870

Documento de patente 4: Documento WO 2005/090304

55 Documento de patente 5: Documento WO 2005/051895

Divulgación de la invención

Los presentes inventores han realizado estudios sobre un nuevo compuesto de amina cíclica para el desarrollo de un excelente fármaco antihipertensor y han descubierto que un compuesto de amina cíclica que tiene una estructura específica o una sal farmacológicamente aceptable del mismo tiene excelentes propiedades en términos de actividad de inhibición de la renina, solubilidad, absorción oral, concentración en sangre, estabilidad metabólica, distribución tisular, biodisponibilidad (en lo sucesivo en el presente documento denominada BD), actividad in vitro, actividad in vivo, un inicio rápido del efecto del fármaco, un efecto duradero del fármaco, estabilidad física, interacción farmacológica, toxicidad y similares, y es útil como medicamento [en concreto, un medicamento para el tratamiento o la prevención (preferentemente tratamiento) de la hipertensión]. La presente invención se ha realizado sobre la base del hallazgo anterior.

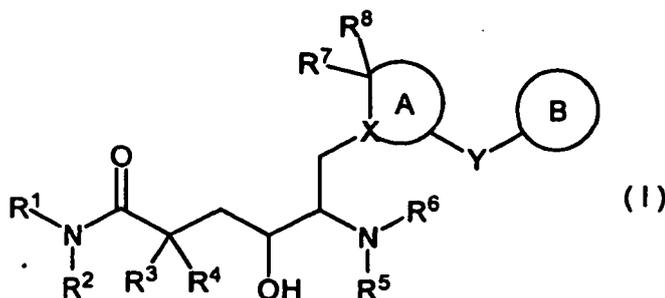
La presente invención proporciona un nuevo compuesto de amina cíclica o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, que tiene una excelente actividad inhibidora de la renina y es útil como medicamento [en concreto, un medicamento para el tratamiento o prevención (preferentemente tratamiento) de la hipertensión];

a un inhibidor de la renina que comprende el compuesto de amina cíclica o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

una composición farmacéutica, preferentemente una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de la hipertensión, que comprende el compuesto de amina cíclica o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo; y al uso del compuesto de amina cíclica o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para la preparación de una composición farmacéutica, preferentemente una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de la enfermedad anterior.

La presente invención proporciona:

(1) Un compuesto que tiene la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₈, un grupo alquilo C₁-C₈ sustituido, un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆ sustituido, un grupo alquino C₂-C₆, un grupo alquino C₂-C₆ sustituido, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido, un grupo amino, un grupo alquilamino C₁-C₆, un grupo alquilamino C₁-C₆ sustituido, un grupo di(alquil C₁-C₆)amino (en el que los grupos alquilo son iguales o diferentes), un grupo di(alquil C₁-C₆)amino sustituido (en el que los grupos alquilo son iguales o diferentes), un grupo formilo, un grupo (alquil C₁-C₆)carbonilo, un grupo (alquil C₁-C₆)carbonilo sustituido, un grupo alcoxi (C₁-C₆)carbonilo, un grupo alcoxi (C₁-C₆)carbonilo sustituido, un grupo hidrocarburo cíclico C₃-C₁₀, un grupo hidrocarburo cíclico C₃-C₁₀ sustituido, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros o un grupo heterociclilo sustituido de 3 a 10 miembros, siendo el sustituyente o sustituyentes de cada grupo distintos del grupo hidrocarburo cíclico, y el grupo heteroarilo en R¹ representa 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes α o β, dos sustituyentes pueden formar juntos un grupo alqueno C₁-C₅, y el sustituyente o sustituyentes del grupo hidrocarburo cíclico y el grupo heterociclilo en R¹ representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes α; y

R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido, un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆ sustituido, un grupo alquino C₂-C₆, un grupo alquino C₂-C₆ sustituido, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ o un grupo cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en R² representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes α o β, o R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno de 3 a 10 miembros o un grupo heterociclilo sustituido que contiene nitrógeno de 3 a 10 miembros, y el sustituyente o sustituyentes del grupo heterociclilo que contiene nitrógeno representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes α;

R³ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido, un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆ sustituido, un grupo alquino C₂-C₆, un grupo alquino C₂-C₆ sustituido, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alcoxi

C₁-C₆ sustituido, un grupo alquiltio C₁-C₆ o un grupo alquiltio C₁-C₆ sustituido, y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en R³ representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes α; y

R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido, un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆ sustituido, un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆ sustituido, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido, un grupo alquiltio C₁-C₆ o un grupo alquiltio C₁-C₆ sustituido, y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en R⁴ representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes α, o R³ y R⁴ forman juntos un grupo alqueno C₁-C₅ o un grupo alqueno C₁-C₅ sustituido, y el sustituyente o sustituyentes del grupo alqueno representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes α;

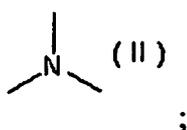
R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido, un grupo amino, un grupo alquilamino C₁-C₆, un grupo alquilamino C₁-C₆ sustituido, un grupo di(alquil C₁-C₆)amino (en el que los grupos alquilo son iguales o diferentes) o un grupo di(alquil C₁-C₆)amino sustituido (en el que los grupos alquilo son iguales o diferentes), y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en R⁵ representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes α;

R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido, un grupo amino, un grupo alquilamino C₁-C₆, un grupo alquilamino C₁-C₆ sustituido, un grupo di(alquil C₁-C₆)amino (en el que los grupos alquilo son iguales o diferentes) o un grupo di(alquil C₁-C₆)amino sustituido (en el que los grupos alquilo son iguales o diferentes), y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en R⁶ representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes α;

R⁷ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₄ sustituido, un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆ sustituido, un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆ sustituido, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido, un grupo alquiltio C₁-C₆ o un grupo alquiltio C₁-C₆ sustituido, y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en R⁷ representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes α;

R⁸ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido, un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆ sustituido, un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆ sustituido, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido, un grupo alquiltio C₁-C₆ o un grupo alquiltio C₁-C₆ sustituido, y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en R⁸ representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes α, o R⁷ y R⁸ forman juntos un grupo alqueno C₁-C₅ o un grupo alqueno C₁-C₅ sustituido, y el sustituyente o sustituyentes del grupo alqueno representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes α;

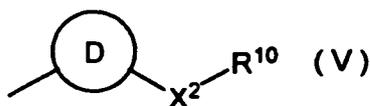
X representa un grupo que tiene la fórmula (II):



A representa un grupo heterociclilo saturado que contiene nitrógeno de 3 a 10 miembros, un grupo heterociclilo sustituido saturado que contiene nitrógeno de 3 a 10 miembros, un grupo heterociclilo parcialmente insaturado que contiene nitrógeno de 3 a 10 miembros o un grupo heterociclilo parcialmente insaturado que contiene nitrógeno de 3 a 10 miembros, y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en A representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes α;

Y representa un enlace sencillo, un grupo alqueno C₁-C₆, un grupo alqueno C₁-C₆ sustituido, un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆ sustituido, un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆ sustituido o un grupo que tiene la fórmula -(CH₂)_a-X¹-(CH₂)_b- [en la que X¹ representa un grupo que tiene la fórmula -NH-, -NR⁹- (en la que R⁹ representa un grupo alquilo C₁-C₆), -O-, -S-, -SO- o -SO₂-, a y b representan independientemente un número entero de 0 a 5, y la suma de a y b es de 0 a 5], y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en Y representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes γ; y

B representa un grupo hidrocarburo cíclico C₃-C₁₀, un grupo hidrocarburo cíclico C₃-C₁₀ sustituido, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros o un grupo que tiene la fórmula (V):

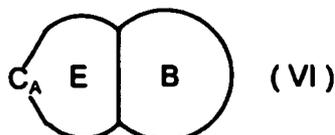


en la que D representa un grupo hidrocarburo cíclico C₃-C₁₀, un grupo hidrocarburo cíclico C₃-C₁₀ sustituido, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros o un grupo heterociclilo sustituido de 3 a 10 miembros, y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en D representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes α ,

X² representa un grupo que tiene la fórmula -NH-, -NR¹¹- (en la que R¹¹ representa un grupo alquilo C₁-C₆), -O-, -S-, -SO- o -SO₂-, y

R¹⁰ representa un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido, un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆ sustituido, un grupo alquino C₂-C₆, un grupo alquino C₂-C₆ sustituido, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ o un grupo cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en R¹⁰ representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes δ , y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en B representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes α ,

o el átomo de carbono C_A del anillo A al que Y está enlazado, Y y B representan juntos un grupo que tiene la fórmula (VI):



en la que E está enlazado a A en la forma espiro y condensada con B, E representa un grupo hidrocarburo cíclico C₃-C₈ saturado, un grupo hidrocarburo cíclico C₃-C₈ sustituido, un grupo hidrocarburo cíclico C₃-C₈ parcialmente insaturado, un grupo hidrocarburo cíclico sustituido C₃-C₈ parcialmente insaturado C₃-C₈, un grupo heterociclilo saturado de 3 a 8 miembros, un grupo heterociclilo saturado de 3 a 8 miembros, un grupo heterociclilo parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros o un grupo heterociclilo sustituido parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en E representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes α ;

El Grupo de Sustituyentes α representa el grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo halógeno-grupo C₁-C₆, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo halógeno-alcoxi C₁-C₆, un grupo mercapto, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquilsulfinilo C₁-C₆, un grupo alquilsulfonilo C₁-C₆, un grupo amino, un grupo alquilamino C₁-C₆, un grupo di(alquil C₁-C₆)amino (en el que los grupos alquilo son iguales o diferentes), un grupo formilo, un grupo (alquil C₁-C₆)carbonilamino, un grupo formilo, un grupo (alquil C₁-C₆)carbonilo, un grupo carboxilo, un grupo (alcoxi C₁-C₆)carbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo (alquilamino C₁-C₆)carbonilo, un grupo di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo (en el que los grupos alquilo son iguales o diferentes), un grupo aminosulfonilo, un grupo (alquilamino C₁-C₆)sulfonilo, un grupo di(alquil C₁-C₆)aminosulfonilo (en el que los grupos alquilo son iguales o diferentes), un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo halógeno y un grupo oxo;

EL Grupo de Sustituyentes β representa el grupo que consiste en un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₀, un grupo arilo C₆-C₁₀ sustituido, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros y un grupo heterociclilo sustituido de 3 a 10 miembros, y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en el Grupo de Sustituyentes β representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes α ;

El Grupo de Sustituyentes γ representa el grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxilo, un grupo halógeno, un grupo oxo, un grupo hidroximino y un grupo (alcoxi C₁-C₆)imino; y

El Grupo de Sustituyentes δ representa el grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo mercapto, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquilsulfinilo C₁-C₆, un grupo alquilsulfonilo C₁-C₆, un grupo amino, un grupo alquilamino C₁-C₆, un grupo di(alquil C₁-C₆)amino (en el que los grupos alquilo son iguales o diferentes), un grupo (alquil C₁-C₆)carbonilamino, un grupo (alquil C₁-C₆)sulfonilamino, un grupo aminocarbonilamino, un grupo (alquilamino C₁-C₆)carbonilamino, un grupo di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilamino (en el que los grupos alquilo son iguales o diferentes), un grupo aminosulfonilamino, un grupo (alquilamino C₁-C₆)sulfonilamino y un di(alquil C₁-C₆)aminosulfonilamino (en el que los grupos alquilo son iguales o diferentes).

Un compuesto preferido que tiene la fórmula general (I) es:

(2) El compuesto de acuerdo con (1), en el que R¹ es un grupo alquilo C₁-C₈, un grupo alquilo C₁-C₈ sustituido, un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆ sustituido, un grupo alquino C₂-C₆, un grupo alquino C₂-C₆ sustituido, un grupo hidrocarburo cíclico C₃-C₁₀, un grupo hidrocarburo cíclico C₃-C₁₀ sustituido, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros o un grupo heterociclilo sustituido de 3 a 10 miembros, siendo el sustituyente o sustituyentes de cada grupo distintos del grupo hidrocarburo cíclico, y el grupo heteroarilo en R¹ representa 1 a 3

grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes $\alpha 1$ o $\beta 1$, y el sustituyente o sustituyentes del grupo hidrocarburo cíclico y el grupo heterociclilo en R^1 representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes $\alpha 1$,

5 el Grupo de Sustituyentes $\alpha 1$ representa el grupo que consiste en un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo halógeno-alquilo C_1-C_6 , un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo halógeno-alcoxi C_1-C_6 , un grupo mercapto, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo alquilsulfinilo C_1-C_6 , un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6 , un grupo amino, un grupo alquilamino C_1-C_6 , un grupo di(alquil C_1-C_6)amino (en el que los grupos alquilo son iguales o diferentes), un grupo carbamoilo, un grupo (alquilamino C_1-C_6)carbonilo, un grupo di(alquil C_1-C_6)aminocarbonilo (en el que los grupos alquilo son iguales o diferentes) y un grupo halógeno, y

10 el Grupo de Sustituyentes $\beta 1$ representa el grupo que consiste en un grupo cicloalquilo C_3-C_8 , un grupo arilo C_6-C_{10} y un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros;

(3) El compuesto de acuerdo con (1), en el que R^1 es un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido (en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes $\alpha 2$ o $\beta 2$), un grupo hidrocarburo cíclico C_3-C_8 o un grupo hidrocarburo cíclico C_3-C_8 sustituido (en el que el sustituyente o sustituyentes representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes $\alpha 2$),

15 el Grupo de Sustituyentes $\alpha 2$ representa el grupo que consiste en un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo carbamoilo, un grupo (alquilamino C_1-C_6)carbonilo y un grupo di(alquil C_1-C_6)aminocarbonilo (en el que los grupos alquilo son iguales o diferentes), y

20 el Grupo de Sustituyentes $\beta 2$ representa el grupo que consiste en un grupo cicloalquilo C_3-C_8 y un grupo arilo C_6-C_{10} ;

(4) El compuesto de acuerdo con (1), en el que R^1 es un grupo alquilo C_2-C_7 o un grupo cicloalquilo C_4-C_7 ;

(5) El compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (4), en el que R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo cicloalquilo C_3-C_8 , o R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno de 3 a 10 miembros;

25 (6) El compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (4), en el que R^2 es un átomo de hidrógeno;

(7) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (6), en el que R^3 es un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_8 o un grupo alcoxi C_1-C_6 , y

R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo cicloalquilo C_3-C_8 , o R^3 y R^4 forman juntos un grupo alquilenilo C_1-C_5 ;

30 (8) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (6), en el que R^3 es un grupo alquilo C_1-C_6 , y R^4 es un átomo de hidrógeno;

(9) El compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (8), en el que R^5 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo cicloalquilo C_3-C_8 , y

R^6 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo cicloalquilo C_3-C_8 ;

35 (10) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (8), en el que R^5 y R^6 son átomos de hidrógeno;

(11) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (10), en el que R^7 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo cicloalquilo C_3-C_8 , y

R^8 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo cicloalquilo C_3-C_8 , o R^7 y R^8 forman juntos un grupo alquilenilo C_2-C_4 ;

40 (12) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (10), en el que R^7 es un grupo alquilo C_1-C_4 , y R^8 es un grupo alquilo C_1-C_4 ;

(13) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (12), en el que

A es un grupo heterociclilo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros, un grupo heterociclilo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros, un grupo heterociclilo parcialmente insaturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros, y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en A representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes $\alpha 3$, y

50 el Grupo de Sustituyentes $\alpha 3$ representa el grupo que consiste en un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo amino, un grupo alquilamino C_1-C_6 , un grupo di(alquil C_1-C_6)amino (en el que los grupos alquilo son iguales o diferentes), un grupo halógeno y un grupo oxo;

(14) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (12), en el que

A es un grupo heterociclilo saturado que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros o un grupo heterociclilo sustituido, saturado que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros (en el que el sustituyente o sustituyentes representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes $\alpha 4$), y

55 el Grupo de Sustituyentes $\alpha 4$ representa el grupo que consiste en un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_6 y un grupo oxo;

(15) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (12), en el que

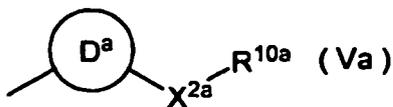
A es un grupo piperazinilo o un grupo piperazinilo sustituido (en el que el sustituyente o sustituyentes representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes $\alpha 4$);

60 (16) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (15), en el que Y es un enlace sencillo, un grupo alquilenilo C_1-C_6 o un grupo alquilenilo C_1-C_6 sustituido (en el que el sustituyente o sustituyentes representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes γ);

(17) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (15), en el que Y es un enlace sencillo;

65 (18) El compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (17), en el que B es un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} , un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido, un grupo arilo C_6-C_{10} , un grupo arilo C_6-C_{10} sustituido, un grupo heterociclilo aromático

de 5 a 10 miembros, un grupo heterociclilo sustituido de 5 a 10 miembros o un grupo que tiene la fórmula (Va):



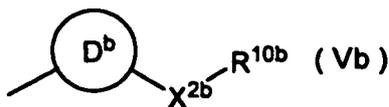
en la que D^a representa un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} , un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido, un grupo arilo C_6-C_{10} , un grupo arilo C_6-C_{10} sustituido, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros o un grupo heterociclilo sustituido de 5 a 10 miembros, y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en D^a representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes $\alpha 1$,

X^{2a} representa un grupo que tiene la fórmula -NH-, -O- o -S-, y

R^{10a} representa un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido, un grupo alqueno C_2-C_6 , un grupo alqueno C_2-C_6 sustituido, un grupo alquino C_2-C_6 o un grupo alquino C_2-C_6 sustituido, y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en R^{10a} representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes $\delta 1$, y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en B representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes $\alpha 1$, y

el Grupo de Sustituyentes $\delta 1$ representa el grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo alquilsulfinilo C_1-C_6 , un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6 , un grupo alquilamino C_1-C_6 y un grupo di(alquil C_1-C_6)amino (en el que los grupos alquilo son iguales o diferentes);

(19) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (17), en el que B es un grupo arilo C_6-C_{10} , un grupo arilo C_6-C_{10} sustituido, un grupo heterociclilo aromático de 5 ó 6 miembros, un grupo heterociclilo aromático sustituido de 5 ó 6 miembros o un grupo que tiene la fórmula (Vb):



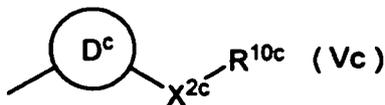
en la que D^b representa un grupo arilo C_6-C_{10} , un grupo arilo C_6-C_{10} sustituido, un grupo heterociclilo aromático de 5 ó 6 miembros o un grupo heterociclilo aromático sustituido de 5 ó 6 miembros, y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en D^b representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes $\alpha 1$,

X^{2b} representa un grupo que tiene la fórmula -O-, y

R^{10b} representa un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido, un grupo alqueno C_2-C_6 sustituido o un grupo alquino C_2-C_6 sustituido, y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en R^{10b} representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes $\delta 2$, y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en B representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes $\alpha 1$, y

el Grupo de Sustituyentes $\delta 2$ representa el grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo alquilamino C_1-C_6 y un grupo di(alquil C_1-C_6)amino (en el que los grupos alquilo son iguales o diferentes); o

(20) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (17), en el que B es un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido (en el que el sustituyente o sustituyentes representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes $\alpha 5$) o un grupo que tiene la fórmula (Vc):



en la que D^c representa un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido (en el que el sustituyente o sustituyentes representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes $\alpha 5$),

X^{2c} representa un grupo que tiene la fórmula -O-, y

R^{10c} representa un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido (en el que el sustituyente o sustituyentes representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes $\delta 3$),

el Grupo de Sustituyentes $\alpha 5$ representa el grupo que consiste en un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo halógeno-alquilo C_1-C_6 , un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo halógeno-alcoxi C_1-C_6 , un grupo amino, un grupo alquilamino C_1-C_6 , un grupo di(alquil C_1-C_6)amino (en el que los grupos alquilo son iguales o diferentes) y un grupo halógeno, y

el Grupo de Sustituyentes $\delta 3$ representa el grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_6 y un grupo alquilo C_1-C_6 .

Se prefiere cualquier combinación de R¹ seleccionado entre (2) a (4), R² seleccionado entre (5) o (6), R³ y R⁴ seleccionados entre (7) u (8), R⁵ y R⁶ seleccionados entre (9) o (10), R⁷ y R⁸ seleccionados entre (11) o (12), X y A seleccionados entre (13) a (15), Y seleccionado entre (16) o (17) y B seleccionado entre (18) a (20) descritos anteriormente. Por ejemplo, se prefieren las siguientes combinaciones:

- 5 (21) R¹: (2); R²: (5); R³, R⁴: (7); R⁵, R⁶: (9); R⁷, R⁸: (11); Y: (16); B: (18);
 (22) R¹: (3); R²: (6); R³, R⁴: (8); R⁵, R⁶: (10); R⁷, R⁸: (12); Y: (17); B: (19);
 (23) R¹: (4); R²: (6); R³, R⁴: (8); R⁵, R⁶: (10); R⁷, R⁸: (12); Y: (17); B: (20); o
 (24) Un compuesto seleccionado entre los compuestos que se muestran en las Tablas 1 a 3 posteriores.

La presente invención también proporciona:

- 10 (25) Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (24) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo;
 (26) La composición farmacéutica de acuerdo con (25) para el tratamiento o prevención de una enfermedad que puede tratarse o prevenirse mediante la inhibición de renina;
 (27) La composición farmacéutica de acuerdo con (25) para el tratamiento o prevención de hipertensión;
 15 (28) Uso del compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (24) o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad; o
 (29) El uso de acuerdo con (28), en el que la enfermedad es hipertensión.

En la fórmula general (I) de la presente invención, el "grupo alquilo C₁-C₈" es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. El grupo puede ser un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo 1-propilo, un grupo 2-propilo, un grupo 1-butilo, un grupo 2-butilo, un grupo 2-metil-1-propilo, un grupo 2-metil-2-propilo, un grupo 1-pentilo, un grupo 2-pentilo, un grupo 3-pentilo, un grupo 3-metil-1-butilo, un grupo 2-metil-1-butilo, un grupo 2-metil-2-butilo, un grupo 3-metil-2-butilo, un grupo 2,2-dimetil-1-propilo, un grupo 1-hexilo, un grupo 2-hexilo, un grupo 3-hexilo, un grupo 2-metil-1-pentilo, un grupo 3-metil-1-pentilo, un grupo 2-etil-1-butilo, un grupo 2,2-dimetil-1-butilo, un grupo 2,3-dimetil-1-butilo, un grupo 1-heptilo, un grupo 1-heptilo o un grupo 1-octilo, por ejemplo, y es preferentemente un grupo alquilo C₂-C₇, más preferentemente un grupo alquilo C₃-C₆, aun más preferentemente un grupo alquilo C₄-C₆, y lo más preferido un grupo 1-butilo, un grupo 2-metil-1-propilo, un grupo 2-metil-1-butilo o un grupo 2,2-dimetil-1-propilo.

En la fórmula general (I), el "grupo alqueno C₂-C₆" es un grupo alqueno lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. El grupo puede ser un grupo vinilo, un grupo 2-propenilo (grupo alilo), un grupo 2-butenilo, un grupo 2-pentenilo, un grupo 3-metil-2-butenilo, un grupo 2-hexenilo o un grupo 3-metil-2-pentenilo, por ejemplo. El "grupo alqueno C₂-C₆" en R¹ es preferentemente un grupo alqueno C₃-C₆, y más preferentemente un grupo alqueno C₄-C₆. El "grupo alqueno C₂-C₆" en R², R³ y R⁴ son preferentemente un grupo alqueno C₂-C₄, y más preferentemente un grupo alqueno C₂-C₃. El "grupo alqueno C₂-C₆" en R¹⁰ es preferentemente un grupo alqueno C₂-C₄, y más preferentemente un grupo alqueno C₃-C₄.

En la fórmula general (I), el "grupo alquino C₂-C₆" es un grupo alquino lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono. El grupo puede ser un grupo etinilo, un grupo 1-propinilo, un grupo 2-propinilo, un grupo 1-butinilo, un grupo 2-butinilo, un grupo 1-pentinilo, un grupo 2-pentinilo o un grupo 1-hexinilo, por ejemplo. El "grupo alquino C₂-C₆" en R¹ es preferentemente un grupo alquino C₃-C₆, y más preferentemente un grupo alquino C₄-C₆. El "grupo alquino C₂-C₆" en R², R³ y R⁴ es preferentemente un grupo alquino C₂-C₄, y más preferentemente un grupo alquino C₂-C₃. El "grupo alquino C₂-C₆" en R¹⁰ es preferentemente un grupo alquino C₂-C₄, y más preferentemente un grupo alquino C₃-C₄.

En la fórmula general (I), el "grupo alcoxi C₁-C₆" es un grupo hidroxilo sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ que se describe más adelante. El grupo puede ser un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo 1-propoxi, un grupo 2-propoxi, un grupo 1-butoxi, un grupo 2-butoxi, un grupo 2-metil-1-propoxi, un grupo 2-metil-2-propoxi, un grupo 1-pentiloxi, un grupo 2-pentiloxi, un grupo 3-pentiloxi, un grupo 2-metil-2-butoxi, un grupo 3-metil-2-butoxi, un grupo 1-hexiloxi, un grupo 2-hexiloxi, un grupo 3-hexiloxi, un grupo 2-metil-1-pentiloxi, un grupo 3-metil-1-pentiloxi, un grupo 2-etil-1-butoxi, un grupo 2,2-dimetil-1-butoxi o un grupo 2,3-dimetil-1-butoxi, por ejemplo. El "grupo alcoxi C₁-C₆" en R¹ es preferentemente un grupo alcoxi C₃-C₆, y más preferentemente un grupo alcoxi C₄-C₆. El "grupo alcoxi C₁-C₆" en R³ y R⁴ es preferentemente un grupo alcoxi C₂-C₄, y más preferentemente un grupo alcoxi C₂-C₃. El "grupo alcoxi C₁-C₆" en R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y el Grupo de Sustituyentes α es preferentemente un grupo alcoxi C₁-C₄, y más preferentemente un grupo alcoxi C₁-C₂. El "grupo alcoxi C₁-C₆" en el Grupo de Sustituyentes δ es preferentemente un grupo alcoxi C₁-C₄, más preferentemente un grupo alcoxi C₁-C₂, y lo más preferido un grupo metoxi.

En la fórmula general (I), el "grupo alquiltio C₁-C₆" es un grupo mercapto sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ que se describe más adelante. El grupo puede ser un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo 1-propiltio, un grupo 2-propiltio, un grupo 1-butiltio, un grupo 2-butiltio, un grupo 2-metil-1-propiltio, un grupo 2-metil-2-propiltio, un grupo 1-pentiltio, un grupo 2-pentiltio, un grupo 3-pentiltio, un grupo 2-metil-2-butiltio, un grupo 3-metil-2-butiltio, un grupo 1-hexiltio, un grupo 2-hexiltio, un grupo 3-hexiltio, un grupo 2-metil-1-pentiltio, un grupo 3-metil-1-pentiltio, un grupo 2-etil-1-butiltio, un grupo 2,2-dimetil-1-butiltio o un grupo 2,3-dimetil-1-butiltio, por ejemplo. El "grupo alquiltio C₁-C₆" en R¹ es preferentemente un grupo alquiltio C₃-C₆, y más preferentemente un grupo alquiltio C₄-C₆. El "grupo alquiltio C₁-C₆" en

R^3 y R^4 es preferentemente un grupo alquilio C_2-C_4 , y más preferentemente un grupo alquilio C_2-C_3 . El "grupo alquilio C_1-C_6 " en el Grupo de Sustituyentes α es preferentemente un grupo alquilio C_1-C_4 , y más preferentemente un grupo alquilio C_1-C_2 . El "grupo alquilio C_1-C_6 " en el Grupo de Sustituyentes δ es preferentemente un grupo alquilio C_1-C_4 , más preferentemente un grupo alquilio C_1-C_2 , y lo más preferido un grupo metiltilio.

5 En la fórmula general (I), el "grupo alquilamino C_1-C_6 " es un grupo amino sustituido con un grupo alquilo C_1-C_6 que se describe más adelante. El grupo puede ser un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo 1-propilamino, un grupo 2-propilamino, un grupo 1-butilamino, un grupo 2-butilamino, un grupo 2-metil-1-propilamino, un grupo 2-metil-2-propilamino, un grupo 1-pentilamino, un grupo 2-pentilamino, un grupo 3-pentilamino, un grupo 1-hexilamino, un grupo 2-hexilamino o un grupo 3-hexilamino, por ejemplo. El "grupo alquilamino C_1-C_6 " en R^1 es preferentemente un grupo alquilamino C_3-C_6 , y más preferentemente un grupo alquilamino C_4-C_6 . El "grupo alquilamino C_1-C_6 " en R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y el Grupo de Sustituyentes α es preferentemente un grupo alquilamino C_1-C_4 , y más preferentemente un grupo alquilamino C_1-C_2 . El "grupo alquilamino C_1-C_6 " en el Grupo de Sustituyentes δ es preferentemente un grupo alquilamino C_1-C_4 , y más preferentemente un grupo alquilamino C_1-C_2 .

10 En la fórmula general (I), el "grupo di(alquil C_1-C_6)amino" es un grupo amino sustituido con dos grupos C_1-C_6 que se describen más adelante, que son iguales o diferentes. El grupo puede ser un grupo dimetilamino, un grupo metiletilamino, un grupo metilpropilamino [tal como un grupo N-metil-N-(1-propil)amino], un grupo metilbutilamino [tal como un grupo N-(1-butil)-N-metilamino], un grupo metilpentilamino, un grupo metilhexilamino, un grupo dietilamino, un grupo etilpropilamino [tal como un grupo N-etil-N-(1-propil)amino], un grupo etilbutilamino, un grupo dipropilamino, un grupo propilbutilamino, un grupo dibutilamino, un grupo dipentilamino o un grupo dihexilamino, por ejemplo. El "grupo di(alquil C_1-C_6)amino" en R^1 es preferentemente un grupo di(alquil C_3-C_6)amino, y más preferentemente un grupo di(alquil C_4-C_6)amino. El grupo "di(alquil C_1-C_6)amino" en R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y el Grupo de Sustituyentes α es preferentemente un grupo di(alquil C_1-C_4)amino, y más preferentemente un grupo di(alquil C_1-C_2)amino. El grupo "di(alquil C_1-C_6)amino" en el Grupo de Sustituyentes δ es preferentemente un grupo di(alquil C_1-C_4)amino, y más preferentemente un grupo di(alquil C_1-C_2)amino.

15 En la fórmula general (I) de la presente invención, el "grupo (alquil C_1-C_6)carbonilo" es un grupo carbonilo sustituido con un grupo alquilo C_1-C_6 que se describe más adelante. El grupo puede ser un grupo metilcarbonilo, un grupo etilcarbonilo, un grupo 1-propilcarbonilo, un grupo 2-propilcarbonilo, un grupo 1-butilcarbonilo, un grupo 2-butilcarbonilo, un grupo 2-metil-1-propilcarbonilo, un grupo 2-metil-2-propilcarbonilo, un grupo 1-pentilcarbonilo, un grupo 2-pentilcarbonilo, un grupo 3-pentilcarbonilo, un grupo 2-metil-2-butilcarbonilo, un grupo 3-metil-2-butilcarbonilo, un grupo 1-hexilcarbonilo, un grupo 2-hexilcarbonilo, un grupo 3-hexilcarbonilo, un grupo 2-metil-1-pentilcarbonilo, un grupo 3-metil-1-pentilcarbonilo, un grupo 2-etil-1-butilcarbonilo, un grupo 2,2-dimetil-1-butilcarbonilo o un grupo 2,3-dimetil-1-butilcarbonilo, por ejemplo. El "grupo (alquil C_1-C_6)carbonilo" en R^1 es preferentemente un grupo (alquil C_3-C_6)carbonilo, y más preferentemente un grupo (alquil C_4-C_6)carbonilo. El "grupo (alquil C_1-C_6)carbonilo" en R^7 , R^8 y el Grupo de Sustituyentes α es preferentemente un grupo (alquil C_1-C_4)carbonilo, y más preferentemente un grupo (alquil C_1-C_2)carbonilo.

20 En la fórmula general (I), el "grupo (alcoxi C_1-C_6)carbonilo" es un grupo carbonilo sustituido con un grupo alcoxi C_1-C_6 que se ha descrito anteriormente. El grupo puede ser un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo 1-propoxycarbonilo, un grupo 2-propoxycarbonilo, un grupo 1-butoxycarbonilo, un grupo 2-butoxycarbonilo, un grupo 2-metil-1-propoxycarbonilo, un grupo 2-metil-2-propoxycarbonilo, un grupo 1-pentiloxycarbonilo, un grupo 2-pentiloxycarbonilo, un grupo 3-pentiloxycarbonilo, un grupo 2-metil-2-butoxycarbonilo, un grupo 3-metil-2-butoxycarbonilo grupo, a 1-hexiloxycarbonilo grupo, a 2-hexiloxycarbonilo grupo, a 3-hexiloxycarbonilo grupo, a 2-metil-1-pentiloxycarbonilo, un grupo 3-metil-1-pentiloxycarbonilo, un grupo 2-etil-1-butoxycarbonilo, un grupo 2,2-dimetil-1-butoxycarbonilo o un grupo 2,3-dimetil-1-butoxycarbonilo, por ejemplo. El "grupo (alcoxi C_1-C_6)carbonilo" en R^1 es preferentemente un grupo (alcoxi C_3-C_6)carbonilo, y más preferentemente un grupo (alcoxi C_4-C_6)carbonilo. El "grupo (alcoxi C_1-C_6)carbonilo" en R^7 , R^8 y el Grupo de Sustituyentes α es preferentemente un grupo (alcoxi C_1-C_4)carbonilo, y más preferentemente un grupo (alcoxi C_1-C_2)carbonilo.

25 En la fórmula general (I), el "grupo hidrocarburo cíclico C_3-C_{10} " es un grupo hidrocarburo monocíclico o bicíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono e incluye un grupo hidrocarburo cíclico C_3-C_{10} saturado (grupo cicloalquilo C_3-C_{10}), un grupo hidrocarburo cíclico C_3-C_{10} parcialmente insaturado y un grupo hidrocarburo aromático C_6-C_{10} (grupo arilo C_6-C_{10}). El grupo hidrocarburo cíclico C_3-C_{10} saturado puede ser un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclohexileno, un grupo cicloheptilo, un grupo ciclooctilo, un grupo ciclononilo, un grupo ciclodecilo, un grupo biciclo[2,2,1]heptilo (grupo norbornilo), un grupo biciclo[4,2,0]octilo, un grupo biciclo[3,2,1]octilo, un grupo biciclo[4,3,0]nonilo, un grupo biciclo[4,2,1]nonilo, un grupo biciclo[3,3,1]nonilo, un grupo biciclo[5,3,0]octilo o un grupo biciclo[4,4,0]octilo (grupo perhidronaftilo), por ejemplo. El grupo hidrocarburo cíclico C_3-C_{10} parcialmente insaturado es el grupo hidrocarburo cíclico C_3-C_{10} saturado anterior que está parcialmente oxidado. El grupo puede ser un grupo ciclopropenilo, un grupo ciclobutenilo, un grupo ciclohexenilo, un grupo cicloheptenilo, un grupo ciclooctenilo, un grupo ciclohexanodienilo, un grupo cicloheptenodienilo, un grupo cicloheptanodienilo, un grupo ciclooctenilo, un grupo ciclooctanodienilo, un grupo ciclooctanotrienilo, un grupo ciclononenilo, un grupo ciclodecenilo, un grupo indanilo o un grupo indenilo, por ejemplo. El grupo hidrocarburo aromático C_6-C_{10} puede ser un grupo fenilo o un grupo naftilo, por ejemplo. El "grupo hidrocarburo cíclico C_3-C_{10} " en R^1 es preferentemente un grupo hidrocarburo cíclico C_3-C_8 , más preferentemente un grupo cicloalquilo C_3-C_8 o un grupo fenilo, aun más preferentemente un grupo cicloalquilo C_4-C_7 , y

aun más preferentemente un grupo cicloalquilo C₅-C₆. El "grupo hidrocarburo cíclico C₃-C₁₀ " en B y D es preferentemente un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ o un grupo arilo C₆-C₁₀, más preferentemente un grupo arilo C₆-C₁₀, y lo más preferido un grupo fenilo.

5 En la fórmula general (I), el "grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros " es un grupo heterocíclico, monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 átomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre e incluye un grupo heterociclilo saturado de 3 a 10 miembros, un grupo heterociclilo parcialmente insaturado de 3 a 10 miembros y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros. El grupo heterociclilo saturado de 3 a 10 miembros puede ser un grupo aziridinilo, un grupo azetidino, un grupo pirrolidinilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo oxazolidinilo, un grupo tiazolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo hexahidropirimidinilo, un grupo morfolinilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo perhidroazepinilo, un grupo homopiperazinilo, un grupo homomorfolinilo o un grupo decahidroquinolinilo, por ejemplo. El grupo heterociclilo parcialmente insaturado de 3 a 10 miembros es el grupo heterociclilo saturado de 3 a 10 miembros anterior que está parcialmente oxidado o el siguiente grupo heterociclilo aromático de 5 a 10 miembros que está parcialmente reducido. El grupo puede ser un grupo pirrolinilo, un grupo imidazolinilo, un grupo pirazolinilo, un grupo oxazolinilo, un grupo tiazolinilo, un grupo dihidropiridilo, un grupo tetrahidropiridilo, un grupo dihidroindolilo, un grupo dihidrobenzofuranilo, un grupo dihidrobenzotienilo, un grupo dihidrobenzoimidazolilo, un grupo dihidrobenzoxazolilo, un grupo dihidrobenzotiazolilo, un grupo dihidroquinolilo, un grupo tetrahidroquinolilo, un grupo dihidroquinazolinilo o un grupo tetrahidroquinazolinilo, por ejemplo. El grupo heterociclilo aromático de 5 a 10 miembros puede ser un grupo pirrolilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo triazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo piranilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo azepinilo, un grupo azocinilo, un grupo azoninilo, un grupo indolilo, un grupo benzofuranilo, un grupo benzotienilo, un grupo benzoimidazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzoisoxazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzoisotiazolilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo quinoxalinilo o un grupo quinazolinilo, por ejemplo. El "grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros " en R¹ y el Grupo de Sustituyentes β es preferentemente un grupo heterociclilo de 3 a 8 miembros, más preferentemente un grupo heterociclilo de 3 a 8 miembros saturado o un grupo heterociclilo aromático de 5 ó 6 miembros, y aun más preferentemente un grupo heterociclilo saturado de 4 a 7 miembros. El "grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros " en B y D es preferentemente un grupo heterociclilo saturado de 3 a 10 miembros o un grupo heterociclilo aromático de 5 a 10 miembros, más preferentemente un grupo heterociclilo aromático de 5 a 10 miembros, y aun más preferentemente un grupo heterociclilo aromático de 5 ó 6 miembros.

En la fórmula general (I), el "grupo alquilo C₁-C₆ " o el resto "alquilo C₁-C₆ " en cada sustituyente es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo puede ser un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo 1-propilo, un grupo 2-propilo, un grupo 1-butilo, un grupo 2-butilo, un grupo 2-metil-1-propilo, un grupo 2-metil-2-propilo; un grupo 1-pentilo, un grupo 2-pentilo, un grupo 3-pentilo, un grupo 2-metil-2-butilo, un grupo 3-metil-2-butilo, un grupo 1-hexilo, un grupo 2-hexilo, un grupo 3-hexilo, un grupo 2-metil-1-pentilo, un grupo 3-metil-1-pentilo, un grupo 2-etil-1-butilo, un grupo 2,2-dimetil-1-butilo o un grupo 2,3-dimetil-1-butilo, por ejemplo. El "grupo alquilo C₁-C₆ " en R², R⁵, R⁶, R⁹, R¹¹, el Grupo de Sustituyentes α y el Grupo de Sustituyentes γ es preferentemente un grupo alquilo C₁-C₄, y más preferentemente un grupo alquilo C₁-C₂. El "grupo alquilo C₁-C₆ " en R³ y R⁴ es preferentemente un grupo alquilo C₁-C₄, más preferentemente un grupo alquilo C₁-C₃, y lo más preferido un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo 2-propilo. El "grupo alquilo C₁-C₆ " en R⁷ es preferentemente un grupo alquilo C₁-C₄, más preferentemente un grupo alquilo C₁-C₂, y lo más preferido un grupo metilo. El "grupo alquilo C₁-C₆ " en R¹⁰ es preferentemente un grupo alquilo C₂-C₆, más preferentemente un grupo alquilo C₂-C₄, aun más preferentemente un grupo alquilo C₃-C₄, y lo más preferido un grupo 1-propilo.

45 En la fórmula general (I), el "grupo cicloalquilo C₃-C₈ " es un grupo alquilo cíclico que tiene de 3 a 8 átomos de carbono. El grupo puede ser un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo o un grupo ciclooctilo, por ejemplo, y es preferentemente un grupo cicloalquilo C₃-C₆, y más preferentemente un grupo cicloalquilo C₃-C₄.

50 En la fórmula general (I), el "grupo heterociclilo que contiene nitrógeno de 3 a 10 miembros " es el grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros anterior que contiene al menos un átomo de nitrógeno. El grupo es preferentemente un grupo heterociclilo saturado que contiene nitrógeno de 3 a 10 miembros o un grupo heterociclilo aromático que contiene nitrógeno de 5 a 10 miembros, y más preferentemente un grupo heterociclilo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros.

55 En la fórmula general (I), el "grupo alquileno C₁-C₅ " es un grupo lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomos de carbono. El grupo puede ser un grupo metileno, un grupo etileno [-(CH₂)₂-], un grupo metilmetileno [-CH (Me)-], un grupo trimetileno [-(CH₂)₃-], un grupo metiletileno [-CH (Me)CH₂- o -CH₂CH (Me)-], un grupo tetrametileno [-(CH₂)₄-], un grupo metiltrimetileno [-CH (Me)CH₂CH₂-,-CH₂CH (Me)CH₂- o -CH₂CH₂CH (Me)-] o un grupo pentametileno [-(CH₂)₅-], por ejemplo, y es preferentemente un grupo alquileno C₂-C₄, y más preferentemente un grupo alquileno C₂-C₃.

60 En la fórmula general (I), el "grupo heterociclilo saturado que contiene nitrógeno de 3 a 10 miembros " es un grupo heterociclilo saturado de 3 a 10 miembros incluido en el grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros anterior, que contiene al menos un átomo de nitrógeno. El grupo es preferentemente un grupo heterociclilo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros, más preferentemente un grupo heterociclilo saturado que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros,

aun más preferentemente un grupo pirrolidinilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo hexahidropirimidinilo, un grupo morfolinilo o un grupo tiomorfolinilo, y lo más preferido un grupo piperazinilo.

5 En la fórmula general (I), el "grupo heterociclilo parcialmente insaturado que contiene nitrógeno de 3 a 10 miembros " es un grupo heterociclilo insaturado de 3 a 10 miembros incluido en el grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros anterior, que contiene al menos un átomo de nitrógeno. El grupo es preferentemente un grupo heterociclilo parcialmente insaturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros, más preferentemente un grupo heterociclilo parcialmente insaturado que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros, y aun más preferentemente un grupo pirrolinilo, un grupo imidazolinilo, un grupo dihidropiridilo o un grupo tetrahidropiridilo.

10 En la fórmula general (I), el "grupo hidrocarburo cíclico saturado C₃-C₁₀" es un grupo hidrocarburo cíclico saturado C₃-C₁₀ (grupo cicloalquilo C₃-C₁₀) incluido en el grupo hidrocarburo cíclico C₃-C₁₀ anterior. El grupo es preferentemente un grupo cicloalquilo C₄-C₈, más preferentemente un grupo cicloalquilo C₅-C₆ y lo más preferido un grupo ciclohexilo.

15 En la fórmula general (I), el "grupo hidrocarburo cíclico parcialmente insaturado C₃-C₁₀ " es un grupo hidrocarburo cíclico parcialmente insaturado C₃-C₁₀ incluido en el grupo hidrocarburo cíclico C₃-C₁₀ anterior. El grupo es preferentemente un grupo hidrocarburo cíclico C₄-C₈ parcialmente insaturado, y más preferentemente un grupo hidrocarburo cíclico parcialmente insaturado C₅-C₆.

20 En la fórmula general (I), el "grupo heterociclilo saturado de 3 a 10 miembros " es un grupo heterociclilo saturado de 3 a 10 miembros incluido en el grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros anterior. El grupo es preferentemente un grupo heterociclilo saturado de 4 a 8 miembros, más preferentemente un grupo heterociclilo saturado de 5 ó 6 miembros, y aun más preferentemente un grupo pirrolidinilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo hexahidropirimidinilo, un grupo morfolinilo o un grupo tiomorfolinilo.

25 En la fórmula general (I), el "grupo heterociclilo parcialmente insaturado de 3 a 10 miembros " es un grupo heterociclilo parcialmente insaturado de 3 a 10 miembros incluido en el grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros anterior. El grupo es preferentemente un grupo heterociclilo parcialmente insaturado de 4 a 8 miembros, más preferentemente un grupo heterociclilo parcialmente insaturado de 5 ó 6 miembros, y aun más preferentemente un grupo pirrolinilo, un grupo imidazolinilo, un grupo dihidropiridilo o un grupo tetrahidropiridilo.

30 En la fórmula general (I), el "grupo alquileo C₁-C₆ " es un grupo alquileo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo puede ser un grupo metileno, un grupo etileno [-(CH₂)₂-], un grupo metilmetileno [-CH (Me)-], un grupo trimetileno [-(CH₂)₃-], un grupo metilmetileno [-CH (Me)CH₂- o -CH₂CH (Me)-], un grupo tetrametileno [-(CH₂)₄-], un grupo metiltrimetileno [-CH (Me)CH₂CH₂-, -CH₂CH (Me)CH₂- o -CH₂CH₂CH (Me)-], un grupo pentametileno [-(CH₂)₅-] o un grupo hexametileno [-(CH₂)₆-], por ejemplo, y es preferentemente un grupo alquileo C₁-C₄, más preferentemente un grupo alquileo C₁-C₂, y lo más preferido un grupo metileno.

35 En la fórmula general (I), el "grupo alquilenilo C₂-C₆ " es un grupo alquilenilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. El grupo puede ser un grupo vinileno [-CH=CH-], un grupo propenileno (grupo alileno) [-CH=CH-(CH₂)- o -(CH₂)-CH=CH-], un grupo 1-metilvinileno, un grupo 2-metilvinileno, un grupo butenileno, un grupo 1-metil-1-propenileno, un grupo 2-metil-1-propenileno, un grupo 3-metil-1-propenileno, un grupo pentenileno o un grupo hexenileno, por ejemplo, y es preferentemente un grupo alquilenilo C₂-C₄ y más preferentemente un grupo alquilenilo C₂-C₃.

40 En la fórmula general (I), el "grupo alquinileno C₂-C₆ " es un grupo alquinileno lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono. El grupo puede ser un grupo etinileno [-C≡C-], un grupo propinileno [-C≡C-(CH₂)- o -(CH₂)-C≡C-], un grupo butinileno, un grupo 3-metilpropinileno, un grupo pentinileno o un grupo hexinileno, por ejemplo, y es preferentemente un grupo alquinileno C₂-C₄, y más preferentemente un grupo alquinileno C₂-C₃.

45 En la fórmula general (I), el "grupo hidrocarburo cíclico saturado C₃-C₈ " es equivalente al grupo cicloalquilo C₃-C₈ anterior. El grupo es preferentemente un grupo cicloalquilo C₃-C₆ y más preferentemente un grupo cicloalquilo C₃-C₅.

50 En la fórmula general (I), el "grupo hidrocarburo cíclico parcialmente insaturado C₃-C₈ " es un grupo hidrocarburo cíclico parcialmente insaturado C₃-C₁₀ incluido en el grupo hidrocarburo cíclico C₃-C₁₀ anterior, que tiene de 3 a 8 átomos de carbono. El grupo puede ser un grupo ciclopropenilo, un grupo ciclobutenilo, un grupo ciclopentenilo, un grupo ciclopentanodienilo, un grupo ciclohexenilo, un grupo ciclohexanodienilo, un grupo cicloheptenilo, un grupo cicloheptanodienilo, un grupo ciclooctenilo, un grupo ciclooctanodienilo o un grupo ciclooctanotrienilo, por ejemplo, y es preferentemente un grupo hidrocarburo cíclico C₃-C₆ parcialmente insaturado, y más preferentemente un grupo hidrocarburo cíclico parcialmente insaturado C₃-C₅.

55 En la fórmula general (I), el "grupo heterociclilo saturado de 3 a 8 miembros " es un grupo heterociclilo saturado de 3 a 10 miembros incluido en el grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros anterior, que es un grupo de 3 a 8 miembros. El grupo puede ser un grupo aziridinilo, un grupo azetidino, un grupo pirrolidinilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo oxazolidinilo, un grupo tiazolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo hexahidropirimidinilo, un grupo morfolinilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo perhidroazepinilo, un grupo

homopiperazinilo o un grupo homomorfolinilo, por ejemplo, y es preferentemente un grupo heterocíclico saturado de 3 a 6 miembros, y más preferentemente un grupo heterocíclico saturado de 3 a 5 miembros.

En la fórmula general (I), el "grupo heterocíclico insaturado de 3 a 8 miembros" es un grupo heterocíclico parcialmente insaturado de 3 a 10 miembros incluido en el grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros anterior, que es un grupo de 3 a 8 miembros. El grupo puede ser un grupo pirrolinilo, un grupo imidazolinilo, un grupo pirazolinilo, un grupo oxazolinilo, un grupo tiazolinilo, un grupo dihidropiridilo o un grupo tetrahidropiridilo, por ejemplo, y es preferentemente un grupo heterocíclico parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros, y más preferentemente un grupo heterocíclico parcialmente insaturado de 3 a 5 miembros.

En la fórmula general (I), el "grupo halógeno-alquilo C₁-C₆" es el grupo alquilo C₁-C₆ anterior sustituido con 1 a 7 grupos halógeno que se describen más adelante. El grupo puede ser un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo diclorometilo, un grupo dibromometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2-bromoetilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo 2-yodoetilo, un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo tricloroetilo, un grupo pentafluoroetilo, un grupo 3-fluoropropilo, un grupo 3-cloropropilo, un grupo 4-fluorobutilo, un grupo 5-fluoropentilo o un grupo 6-fluorohexilo, por ejemplo. El grupo es preferentemente un grupo halógeno-alquilo C₁-C₄, y más preferentemente un grupo halógeno-alquilo C₁-C₂ (en el que el grupo o grupos halógeno son 1 a 5 grupos seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo flúor y un grupo cloro).

En la fórmula general (I), el "grupo halógeno-(alcoxi C₁-C₆)" es el grupo alcoxi C₁-C₆ anterior sustituido con 1 a 7 grupos halógeno que se describen más adelante. El grupo puede ser un grupo fluorometoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo diclorometoxi, un grupo dibromometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo triclorometoxi, un grupo 2-fluoroetoxi, un grupo 2-bromoetoxi, un grupo 2-cloroetoxi, un grupo 2-yodoetoxi, un grupo 2,2-difluoroetoxi, un grupo 2,2,2-trifluoroetoxi, un grupo tricloroetoxi, un grupo pentafluoroetoxi, un grupo 3-fluoropropoxi, un grupo 3-cloropropoxi, un grupo 4-fluorobutoxi, un grupo 5-fluoropentiloxi o un grupo 6-fluorohexiloxi, por ejemplo, y es preferentemente un grupo halógeno-(alcoxi C₁-C₄), más preferentemente un grupo halógeno-(alcoxi C₁-C₂) (en el que el grupo o grupos halógeno o son de 1 a 5 grupos seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo flúor y un grupo cloro), y aun más preferentemente un grupo difluorometoxi o un grupo trifluorometoxi.

En la fórmula general (I), el "grupo (alquil C₁-C₆)carbonilamino" es un grupo amino sustituido con un grupo (alquil C₁-C₆)carbonilo que se ha descrito anteriormente. El grupo puede ser un grupo metilcarbonilamino, un grupo etilcarbonilamino, un grupo 1-propilcarbonilamino, un grupo 2-propilcarbonilamino, un grupo 1-butilcarbonilamino, un grupo 2-butilcarbonilamino, un grupo 2-metil-1-propilcarbonilamino, un grupo 2-metil-2-propilcarbonilamino, un grupo 1-pentilcarbonilamino, un grupo 2-pentilcarbonilamino, un grupo 3-pentilcarbonilamino, un grupo 2-metil-2-butilcarbonilamino, un grupo 3-metil-2-butilcarbonilamino, un grupo 1-hexilcarbonilamino, un grupo 2-hexilcarbonilamino, un grupo 3-hexilcarbonilamino, un grupo 2-metil-1-pentilcarbonilamino, un grupo 3-metil-1-pentilcarbonilamino, un grupo 2-etil-1-butil-carbonilamino un grupo, un grupo 2,2-dimetil-1-butilcarbonilamino o un grupo 2,3-dimetil-1-butilcarbonilamino, por ejemplo, y es preferentemente un grupo (alquil C₁-C₄)carbonilamino, y más preferentemente un grupo (alquil C₁-C₂)carbonilamino.

En la fórmula general (I), el "grupo (alquilamino C₁-C₆)carbonilo" es un grupo carbonilo sustituido con un grupo alquilamino C₁-C₆ que se ha descrito anteriormente. El grupo puede ser un grupo metilaminocarbonilo, un grupo etilaminocarbonilo, un grupo 1-propilaminocarbonilo, un grupo 2-propilaminocarbonilo, un grupo 1-butilaminocarbonilo, un grupo 2-butilaminocarbonilo, un grupo 2-metil-1-propilaminocarbonilo, un grupo 2-metil-2-propilaminocarbonilo, un grupo 1-pentilaminocarbonilo, un grupo 2-pentilaminocarbonilo, un grupo 3-pentilaminocarbonilo, un grupo 1-hexilaminocarbonilo, un grupo 2-hexilaminocarbonilo o un grupo 3-hexilaminocarbonilo, por ejemplo, y es preferentemente un grupo (alquilamino C₁-C₄)carbonilo, y más preferentemente un grupo (alquilamino C₁-C₂)carbonilo.

En la fórmula general (I), el "grupo di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo" es un grupo carbonilo sustituido con un grupo di(alquil C₁-C₆)amino que se ha descrito anteriormente. El grupo puede ser un grupo dimetilaminocarbonilo, un grupo metiletilaminocarbonilo, un grupo metilpropilaminocarbonilo [tal como un grupo N-metil-N-(1-propil)aminocarbonilo], un grupo metilbutilaminocarbonilo [tal como un grupo N-(1-butil)-N-metilaminocarbonilo], un grupo metilpentilaminocarbonilo, un grupo metilhexilaminocarbonilo, un grupo dietilaminocarbonilo, un grupo etilpropilaminocarbonilo [tal como un grupo N-etil-N-(1-propil)aminocarbonilo], un grupo etilbutilaminocarbonilo, un grupo dipropilaminocarbonilo, un grupo propilbutilaminocarbonilo, un grupo dibutilaminocarbonilo, un grupo dipentilaminocarbonilo o un grupo dihexilaminocarbonilo, por ejemplo, y es preferentemente un grupo di(alquil C₁-C₄)aminocarbonilo, y más preferentemente un grupo di(alquil C₁-C₂)aminocarbonilo.

En la fórmula general (I), el "grupo (alquilamino C₁-C₆)sulfonilo" es un grupo sulfonilo (-SO₂-) sustituido con un grupo alquilamino C₁-C₆ que se ha descrito anteriormente. El grupo puede ser un grupo (metilamino)sulfonilo, un grupo (etilamino)sulfonilo, un grupo (1-propilamino)sulfonilo, un grupo (2-propilamino)sulfonilo, un grupo (1-butilamino)sulfonilo, un grupo (2-butilamino)sulfonilo, un grupo (2-metil-1-propilamino)sulfonilo, un grupo (2-metil-2-propilamino)sulfonilo, un grupo (1-pentilamino)sulfonilo, un grupo (2-pentilamino)sulfonilo, un grupo (3-pentilamino)sulfonilo, un grupo (1-hexilamino)sulfonilo, un grupo (2-hexilamino)sulfonilo un grupo o un grupo (3-hexilamino)sulfonilo, por ejemplo, y es preferentemente un grupo (alquilamino C₁-C₄)sulfonilo, y más preferentemente un grupo (alquilamino C₁-C₂)sulfonilo.

En la fórmula general (I), el "grupo di(alquil C₁-C₆)aminosulfonilo " es un grupo sulfonilo (-SO₂-), el átomo de azufre del mismo está sustituido con un grupo di(alquil C₁-C₆)amino que se ha descrito anteriormente. El grupo puede ser un grupo (dimetilamino)sulfonilo, un grupo (metiletilamino)sulfonilo, un grupo (metilpropilamino)sulfonilo [tal como un grupo [N-metil-N-(1-propil)amino]sulfonilo], un grupo (metilbutilamino)sulfonilo [tal como un grupo [N-(1-butil)-N-metilamino]sulfonilo], un grupo (metilpentilamino)sulfonilo, un grupo (metilhexilamino)sulfonilo, un grupo (dietilamino)sulfonilo, un grupo (etilpropilamino)sulfonilo [tal como un grupo [N-etil-N-(1-propil)amino]sulfonilo], un grupo (etilbutilamino)sulfonilo, un grupo (dipropilamino)sulfonilo, un grupo (propilbutilamino)sulfonilo, un grupo (dibutilamino)sulfonilo, un grupo (dipentilamino)sulfonilo o un grupo (dihexilamino)sulfonilo, por ejemplo, y es preferentemente un grupo di(alquil C₁-C₄)aminosulfonilo, y más preferentemente un grupo di(alquil C₁-C₂)aminosulfonilo.

En la fórmula general (I), el "grupo halógeno" puede ser un grupo flúor, un grupo cloro, un grupo bromo o un grupo yodo, y es preferentemente un grupo flúor, un grupo cloro o un grupo bromo, y más preferentemente un grupo flúor o un grupo cloro.

En la fórmula general (I), el "grupo arilo C₆-C₁₀" es un grupo hidrocarburo aromático de 6 a 10 miembros. El grupo puede ser un grupo fenilo o un grupo naftilo, por ejemplo, y es preferentemente un grupo fenilo.

En la fórmula general (I), el "grupo (alcoxi C₁-C₆)imino " es un grupo hidroxiimino (=N-OH), el átomo de oxígeno del mismo está sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ que se ha descrito anteriormente. El grupo puede ser un grupo metoxiimino, un grupo etoxiimino, un grupo 1-propoxiimino, un grupo 2-propoxiimino, un grupo 1-butoxiimino, un grupo 1-pentiloxiimino o un grupo 1-hexiloxiimino, por ejemplo, y es preferentemente un grupo (alcoxi C₁-C₄)imino, y más preferentemente un grupo (alcoxi C₁-C₂)imino.

En la fórmula general (I), el "grupo alquilsulfonilo C₁-C₆" es un grupo sulfonilo (-SO₂-) sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ que se ha descrito anteriormente. El grupo puede ser un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo 1-propilsulfonilo, un grupo 2-propilsulfonilo, un grupo 1-butilsulfonilo, un grupo 2-butilsulfonilo, un grupo 2-metil-1-propilsulfonilo, un grupo 2-metil-2-propilsulfonilo, un grupo 1-pentilsulfonilo, un grupo 2-pentilsulfonilo, un grupo 3-pentilsulfonilo, un grupo 2-metil-2-butilsulfonilo, un grupo 3-metil-2-butilsulfonilo, un grupo 1-hexilsulfonilo, un grupo 2-hexilsulfonilo, un grupo 3-hexilsulfonilo, un grupo 2-metil-1-pentilsulfonilo, un grupo 3-metil-1-pentilsulfonilo, un grupo 2-etil-1-butilsulfonilo, un grupo 2,2-dimetil-1-butil-sulfonilo o un grupo 2,3-dimetil-1-butilsulfonilo, por ejemplo, y es preferentemente un grupo alquilsulfonilo C₁-C₄, y más preferentemente un grupo alquilsulfonilo C₁-C₂.

En la fórmula general (I), el "grupo alquilsulfonilo C₁-C₆ " es un grupo sulfonilo (-SO₂-) sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ que se ha descrito anteriormente. El grupo puede ser un grupo metanosulfonilo, un grupo etanosulfonilo, un grupo 1-propanosulfonilo, un grupo 2-propanosulfonilo, un grupo 1-butanosulfonilo, un grupo 2-butanosulfonilo, un grupo 2-metil-1-propanosulfonilo, un grupo 2-metil-2-propanosulfonilo, un grupo 1-pentanosulfonilo, un grupo 2-pentanosulfonilo, un grupo 3-pentanosulfonilo, un grupo 2-metil-2-butanosulfonilo, un grupo 3-metil-2-butanosulfonilo, un grupo 1-hexanosulfonilo, un grupo 2-hexanosulfonilo, un grupo 3-hexanosulfonilo, un grupo 2-metil-1-pentanosulfonilo, un grupo 3-metil-1-pentanosulfonilo, un grupo 2-etil-1-butanosulfonilo, un grupo 2,2-dimetil-1-butanosulfonilo o un grupo 2,3-dietil-1-butanosulfonilo, por ejemplo, y es preferentemente un grupo alquilsulfonilo C₁-C₄ y más preferentemente un grupo alquilsulfonilo C₁-C₂.

En la fórmula general (I), el "grupo (alquil C₁-C₆)sulfonilamino " es un grupo amino sustituido con un grupo alquilsulfonilo C₁-C₆ que se ha descrito anteriormente. El grupo puede ser un grupo metanosulfonilamino, un grupo etanosulfonilamino, un grupo 1-propanosulfonilamino, un grupo 2-propanosulfonilamino, un grupo 1-butanosulfonilamino, un grupo 2-butanosulfonilamino, un grupo 2-metil-1-propanosulfonilamino, un grupo 2-metil-2-propanosulfonilamino, un grupo 1-pentanosulfonilamino, un grupo 2-pentanosulfonilamino, un grupo 3-pentanosulfonilamino, un grupo 2-metil-2-butanosulfonilamino, un grupo 3-metil-2-butanosulfonilamino, un grupo 1-hexanosulfonilamino, un grupo 2-hexanosulfonilamino, un grupo 3-hexanosulfonilamino, un grupo 2-metil-1-pentanosulfonilamino, un grupo 3-metil-1-pentanosulfonilamino, un grupo 2-etil-1-butanosulfonilamino, un grupo 2,2-dimetil-1-butanosulfonilamino o un grupo 2,3-dimetil-1-butanosulfonilamino, por ejemplo, y es preferentemente un grupo (alquil C₁-C₄)sulfonilamino, y más preferentemente un grupo (alquil C₁-C₂)sulfonilamino.

En la fórmula general (I), el "grupo (alquilamino C₁-C₆)carbonilamino" es un grupo amino sustituido con un grupo (alquilamino C₁-C₆)carbonilo que se ha descrito anteriormente. El grupo puede ser un grupo (metilamino)carbonilamino, un grupo (etilamino)carbonilamino, un grupo (1-propilamino)carbonilamino, un grupo (2-propilamino)carbonilamino, un grupo (1-butilamino)carbonilamino, un grupo (2-butilamino)carbonilamino, un grupo (2-metil-1-propilamino)carbonilamino, un grupo (2-metil-2-propilamino)carbonilamino, un grupo (1-pentilamino)carbonilamino, un grupo (2-pentilamino)carbonilamino, un grupo (3-pentilamino)carbonilamino, un grupo (1-hexilamino)carbonilamino, un grupo (2-hexilamino)carbonilamino o un grupo (3-hexilamino)carbonilamino, por ejemplo, y es preferentemente un grupo (alquilamino C₁-C₄)carbonilamino, y más preferentemente un grupo (alquilamino C₁-C₂)carbonilamino.

En la fórmula general (I), el "grupo di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilamino " es un grupo amino sustituido con un grupo di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo que se ha descrito anteriormente. El grupo puede ser un grupo (dimetilamino)carbonilamino, un grupo (metiletilamino)carbonilamino, un grupo (metilpropilamino)carbonilamino [tal

como un grupo [N-metil-N-(1-propil)amino]carbonilamino], un grupo (metilbutilamino)carbonilamino [tal como un grupo [N-(1-butil)-N-metilamino]carbonilamino], un grupo (metilpentilamino)carbonilamino, un grupo (metilhexilamino)carbonilamino, un grupo (dietilamino)carbonilamino, un grupo (etilpropilamino)carbonilamino [tal como un grupo [N-etil-N-(1-propil)amino]carbonilamino], un grupo (etilbutilamino)carbonilamino, un grupo (dipropilamino)carbonilamino, un grupo (propilbutilamino)carbonilamino, un grupo (dibutilamino)carbonilamino, un grupo (dipentilamino)carbonilamino o un grupo (dihexilamino)carbonilamino, por ejemplo, y es preferentemente un grupo di(alquil C₁-C₄)aminocarbonilamino, y más preferentemente un grupo di(alquil C₁-C₂)aminocarbonilamino.

En la fórmula general (I), el "grupo (alquilamino C₁-C₆)sulfonilamino " es un grupo sulfonilamino (-SO₂NH-), el átomo de azufre del mismo está sustituido con un grupo alquilamino C₁-C₆ que se ha descrito anteriormente. El grupo puede ser un grupo (metilamino)sulfonilamino, un grupo (etilamino)sulfonilamino, un grupo (1-propilamino)sulfonilamino, un grupo (2-propilamino)sulfonilamino, un grupo (1-butilamino)sulfonilamino, un grupo (2-butilamino)sulfonilamino, un grupo (2-metil-1-propilamino)sulfonilamino, un grupo (2-metil-2-propilamino)sulfonilamino, un grupo (1-pentilamino)sulfonilamino, un grupo (2-pentilamino)sulfonilamino, un grupo (3-pentilamino)sulfonilamino, un grupo (1-hexilamino)sulfonilamino, un grupo (2-hexilamino)sulfonilamino o un grupo (3-hexilamino)sulfonilamino, por ejemplo, y es preferentemente un grupo (alquilamino C₁-C₄)sulfonilamino, y más preferentemente un grupo (alquilamino C₁-C₂)sulfonilamino.

En la fórmula general (I), el " grupo di(alquil C₁-C₆)aminosulfonilamino " es un grupo sulfonilamino (-SO₂NH-), el átomo de azufre del mismo está sustituido con un grupo di(alquil C₁-C₆)amino que se ha descrito anteriormente. El grupo puede ser un grupo (dimetilamino)sulfonilamino, un grupo (metiletilamino)sulfonilamino, un grupo (metilpropilamino)sulfonilamino [tal como un grupo [N-metil-N-(1-propil)amino]sulfonilamino], un grupo (metilbutilamino)sulfonilamino [tal como un grupo [N-(1-butil)-N-metilamino]sulfonilamino], un grupo (metilpentilamino)sulfonilamino, un grupo (metilhexilamino)sulfonilamino, un grupo (dietilamino)sulfonilamino, un grupo (etilpropilamino)sulfonilamino [tal como un grupo [N-etil-N-(1-propil)amino]sulfonilamino], un grupo (etilbutilamino)sulfonilamino, un grupo (dipropilamino)sulfonilamino, un grupo (propilbutilamino)sulfonilamino, un grupo (dibutilamino)sulfonilamino, un grupo (dipentilamino)sulfonilamino o un grupo (dihexilamino)sulfonilamino, por ejemplo, y es preferentemente un grupo di(alquil C₁-C₄)aminosulfonilamino, y más preferentemente un grupo di(alquil C₁-C₂)aminosulfonilamino.

En la fórmula general (I), a y b preferentemente representen independientemente un número entero de 0 a 3, más preferentemente un número entero de 0 a 2, y lo más preferido de 0 ó 1. En la fórmula general (I), X forma una parte de A, y cada grupo cíclico definido por A contiene X como parte del mismo. A es preferentemente un grupo que tiene la fórmula A^a, A^b o A^e que se muestra más adelante, más preferentemente un grupo que tiene la fórmula A^a o A^b, y lo más preferido un grupo que tiene la fórmula A^b.

El compuesto representado por la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención puede formar una sal de adición de ácidos, y la sal de adición de ácidos se incluye dentro de la presente invención. Las sales de adición de ácidos pueden ser clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos, acetatos, oxalatos, malonatos, fumaratos, maleatos, ácido L-málico, ácido D-málico, ácido L-tartárico, ácido D-tartárico, ftalatos, trifluoroacetatos, metanosulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos, 2,4-dimetilbencenosulfonatos, 2,4,6-trimetilbencenosulfonatos, 4-etilbencenosulfonatos o naftalenosulfonatos, por ejemplo. El compuesto representado por la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención puede formar una sal de adición de ácidos con un ácido en cualquier proporción. Cada una de las sales de adición de ácidos (tal como una sal de monoácido, una sal de diácido y una sal de semiácido (sal de 1/2 ácido)) o una mezcla de las mismas, se incluye en la presente invención.

El compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención puede formar un hidrato o un solvato. Cada uno de los hidratos y los solvatos o una mezcla de los mismos está incluido en la presente invención.

Cuando el compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención tiene al menos un centro asimétrico, puede haber asimetría axial, doble enlace carbono-carbono, grupo amidino o similar, isómeros ópticos (incluidos enantiómeros y diaestereómeros), isómeros geométricos, tautómeros y rotámeros. Estos isómeros y mezclas de los mismos se describen mediante una fórmula sencilla como la fórmula (I). La presente invención incluye cada uno de estos isómeros y mezclas de los mismos en cualquier proporción (incluidos racematos).

En la presente invención, la hipertensión incluye formas habituales de la hipertensión e incluye hipertensión esencial, e hipertensión secundaria tal como hipertensión renal, hipertensión endocrina o hipertensión neurogénica, por ejemplo.

El compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención tiene excelentes propiedades en términos de actividad de inhibición de la renina, solubilidad, permeabilidad de la membrana celular, absorción oral, concentración en sangre, estabilidad metabólica, distribución tisular, biodisponibilidad (en lo sucesivo en el presente documento denominada BD), actividad in vitro, actividad in vivo, un inicio rápido del efecto del fármaco, un efecto duradero del fármaco, estabilidad física, interacción farmacológica, toxicidad y similares, y es útil como medicamento [en concreto, un medicamento para el tratamiento o la prevención

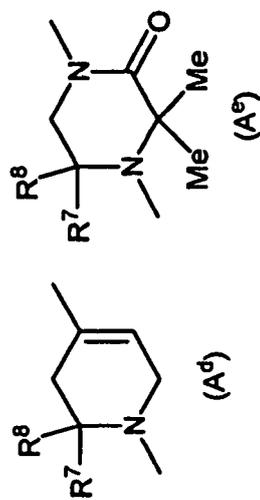
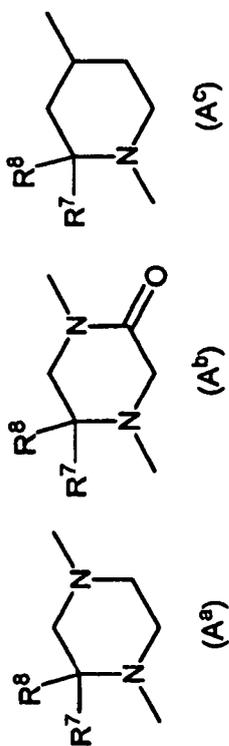
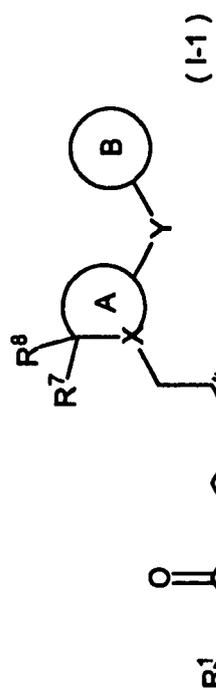
(preferentemente tratamiento) de la hipertensión].

Los compuestos preferidos representados por la fórmula general (I) pueden ser compuestos que se muestran en las siguientes Tablas 1 a 3. Sin embargo, el compuesto de la presente invención no se limita a estos compuestos.

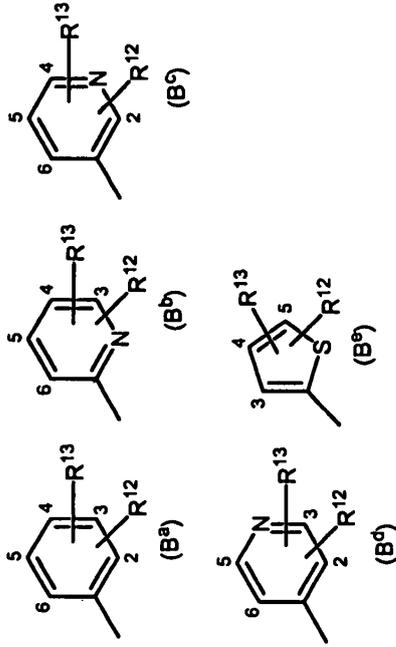
Las siguientes abreviaturas se usan en las siguientes Tablas 1 a 3.

- 5 (S)Bu-Me: (S)-2-Metil-1-butilo
(S)Bu-OH: (S)-1-Hidroxi-3-metil-2-butil
cHx: Ciclohexilo
cPn: Ciclopentilo
cPr: Ciclopropilo
10 diF-cHx: 4,4-Difluoro-1-ciclohexilo
Et: Etilo
iBu: 2-Metil-1-propilo
iPr: 2-Propilo
Me: Metilo
15 nBu: 1-Butil
Py: Piridilo
Thp: Tetrahidropirano

[Tabla 1]



(continuación)



Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-1	iPr	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-2	iPr	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-3	nBu	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-4	nBu	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-OCH ₂ OMe
1-5	nBu	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₂ OMe
1-6	nBu	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-7	nBu	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-
1-8	nBu	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-9	nBu	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-
1-10	nBu	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-11	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-12	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-OCH ₂ OMe
1-13	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	3-OCH ₂ OMe

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-14	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₂ OMe
1-15	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	3-O(CH ₂) ₂ OMe
1-16	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-17	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	3-O(CH ₂) ₃ OMe
1-18	nBu	A ^c	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-
1-19	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-Me	-
1-20	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-CF ₃	-
1-21	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-CF ₃	-
1-22	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OH	-
1-23	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-OH	-
1-24	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-25	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-OMe	-
1-26	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-SH	-
1-27	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-SH	-
1-28	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-SMe	-
1-29	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-SMe	-
1-30	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-NH ₂	-
1-31	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-NHMe	-
1-32	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-NMe ₂	-
1-33	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-NHCHO	-
1-34	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-NHCOME	-

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-35	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-CO ₂ H	-
1-36	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-CO ₂ Me	-
1-37	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-CONH ₂	-
1-38	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-CONHMe	-
1-39	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-CONMe ₂	-
1-40	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-CN	-
1-41	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-CN	-
1-42	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-NO ₂	-
1-43	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-NO ₂	-
1-44	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-
1-45	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-F	-
1-46	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-47	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-Cl	-
1-48	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,3-di-Me	-
1-49	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,5-di-Me	-
1-50	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,6-di-Me	-
1-51	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-3-OMe	-
1-52	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-5-OMe	-
1-53	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-6-OMe	-
1-54	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-3-F	-
1-55	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-5-F	-
1-56	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-6-F	-

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-57	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-3-Cl	-
1-58	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-5-Cl	-
1-59	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-6-Cl	-
1-60	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,3-di-OMe	-
1-61	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,5-di-OMe	-
1-62	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,6-di-OMe	-
1-63	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-3-Me	-
1-64	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-5-Me	-
1-65	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-3-F	-
1-66	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-5-F	-
1-67	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-6-F	-
1-68	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-3-Cl	-
1-69	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-5-Cl	-
1-70	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-6-Cl	-
1-71	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,3-di-F	-
1-72	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,5-di-F	-
1-73	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,6-di-F	-
1-74	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-3-Me	-
1-75	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-5-Me	-
1-76	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-3-OMe	-
1-77	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-5-OMe	-
1-78	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-3-Cl	-

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-79	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-5-Cl	-
1-80	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-6-Cl	-
1-81	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,3-di-Cl	-
1-82	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,5-di-Cl	-
1-83	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,6-di-Cl	-
1-84	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-3-Me	-
1-85	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-5-Me	-
1-86	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-3-OMe	-
1-87	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-5-OMe	-
1-88	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-3-F	-
1-89	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-5-F	-
1-90	nBu	A ^b	Me	Me	CH ₂	B ^a	-	-
1-91	nBu	A ^b	Me	Me	CO	B ^a	-	-
1-92	nBu	A ^b		-(CH ₂) ₂ -	enlace	B ^a	-	-
1-93	nBu	A ^b		-(CH ₂) ₂ -	enlace	B ^a	2-Me	-
1-94	nBu	A ^b		-(CH ₂) ₂ -	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-95	nBu	A ^b		-(CH ₂) ₂ -	enlace	B ^a	2-F	-
1-96	nBu	A ^b		-(CH ₂) ₂ -	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-97	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^b	-	-
1-98	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^c	-	-
1-99	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^c	6-Me	-
1-100	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^c	6-OMe	-

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-101	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^c	6-F	-
1-102	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^c	6-Cl	-
1-103	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^d	-	-
1-104	nBu	A ^c	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-105	nBu	A ^c	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-OCH ₂ OMe
1-106	nBu	A ^c	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₂ OMe
1-107	nBu	A ^c	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-108	nBu	A ^c	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-
1-109	nBu	A ^c	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-110	nBu	A ^c	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-
1-111	nBu	A ^c	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-112	nBu	A ^d	Me	Me	enlace	B ^e	-	-
1-113	nBu	A ^d	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-OCH ₂ OMe
1-114	nBu	A ^d	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₂ OMe
1-115	nBu	A ^d	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-116	nBu	A ^d	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-
1-117	nBu	A ^d	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-118	nBu	A ^d	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-
1-119	nBu	A ^d	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-120	iBu	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-121	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-122	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-123	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-124	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-
1-125	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-126	nPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-127	(S)Bu-Me	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-128	(S)Bu-Me	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-OCH ₂ OMe
1-129	(S)Bu-Me	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₂ OMe
1-130	(S)Bu-Me	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-131	(S)Bu-Me	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-
1-132	(S)Bu-Me	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-133	(S)Bu-Me	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-
1-134	(S)Bu-Me	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-135	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-136	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-OCH ₂ OMe
1-137	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	3-OCH ₂ OMe
1-138	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₂ OMe
1-139	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	3-O(CH ₂) ₂ OMe
1-140	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-141	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	3-O(CH ₂) ₃ OMe
1-142	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-
1-143	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-Me	-
1-144	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-CF ₃	-

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-145	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-CF3	-
1-146	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OH	-
1-147	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-OH	-
1-148	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-149	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-OMe	-
1-150	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-SH	-
1-151	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-SH	-
1-152	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-SMe	-
1-153	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-SMe	-
1-154	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-NH ₂	-
1-155	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-NHMe	-
1-156	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-NMe ₂	-
1-157	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-NHCHO	-
1-158	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-NHCOMe	-
1-159	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-CO ₂ H	-
1-160	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-CO ₂ Me	-
1-161	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-CONH ₂	-
1-162	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-CONHMe	-
1-163	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-CONMe ₂	-
1-164	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-CN	-
1-165	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-CN	-
1-166	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-NO ₂	-

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-167	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-NO ₂	-
1-168	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-
1-169	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-F	-
1-170	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-171	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-Cl	-
1-172	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,3-di-Me	-
1-173	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,5-di-Me	-
1-174	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,6-di-Me	-
1-175	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-3-OMe	-
1-176	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-S-OMe	-
1-177	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-6-OMe	-
1-178	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-3-F	-
1-179	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-5-F	-
1-180	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-6-F	-
1-181	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-3-Cl	-
1-182	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-5-Cl	-
1-183	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-6-Cl	-
1-184	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,3-di-OMe	-
1-185	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,5-di-OMe	-
1-186	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,6-di-OMe	-
1-187	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-3-Me	-
1-188	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-5-Me	-

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-189	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-3-F	-
1-190	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-5-F	-
1-191	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-6-F	-
1-192	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-3-Cl	-
1-193	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-5-Cl	-
1-194	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-6-Cl	-
1-195	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,3-di-F	-
1-196	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,5-di-F	-
1-197	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,6-di-F	-
1-198	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-3-Me	-
1-199	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-5-Me	-
1-200	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-3-OMe	-
1-201	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-5-OMe	-
1-202	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-3-Cl	-
1-203	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-5-Cl	-
1-204	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-6-Cl	-
1-205	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,3-di-Cl	-
1-206	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,5-di-Cl	-
1-207	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,6-di-Cl	-
1-208	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-3-Me	-
1-209	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-5-Me	-
1-210	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-3-OMe	-

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-211	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-5-OMe	-
1-212	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-3-F	-
1-213	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-5-F	-
1-214	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	CH ₂	B ^a	-	-
1-215	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	CO	B ^a	-	-
1-216	(S)Bu-Me	A ^b		-(CH ₂) ₂ -	enlace	B ^a	-	-
1-217	(S)Bu-Me	A ^b		-(CH ₂) ₂ -	enlace	B ^a	2-Me	-
1-218	(S)Bu-Me	A ^b		-(CH ₂) ₂ -	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-219	(S)Bu-Me	A ^b		-(CH ₂) ₂ -	enlace	B ^a	2-F	-
1-220	(S)Bu-Me	A ^b		-(CH ₂) ₂ -	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-221	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-222	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^c	-	-
1-223	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^c	6-Me	-
1-224	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^c	6-OMe	-
1-225	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^c	6-F	-
1-226	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^c	6-Cl	-
1-227	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^d	-	-
1-228	(S)Bu-Me	A ^c	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-229	(S)Bu-Me	A ^c	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-OCH ₂ OMe
1-230	(S)Bu-Me	A ^c	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₂ OMe
1-231	(S)Bu-Me	A ^c	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-232	(S)Bu-Me	A ^c	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-233	(S)Bu-Me	A ^c	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-234	(S)Bu-Me	A ^c	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-
1-235	(S)Bu-Me	A ^c	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-236	(S)Bu-Me	A ^d	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-237	(S)Bu-Me	A ^d	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-OCH ₂ OMe
1-238	(S)Bu-Me	A ^d	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₂ OMe
1-239	(S)Bu-Me	A ^d	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₃ NOMe
1-240	(S)Bu-Me	A ^d	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-
1-241	(S)Bu-Me	A ^d	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-242	(S)Bu-Me	A ^d	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-
1-243	(S)Bu-Me	A ^d	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-244	(S)Bu-OH	A ^d	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-245	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-246	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-OCH ₂ OMe
1-247	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₂ OMe
1-248	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-249	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-
1-250	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-251	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-
1-252	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-253	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-254	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-OCH ₂ OMe

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-255	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	3-OCH ₂ OMe
1-256	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₂ OMe
1-257	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	3-O(CH ₂) ₂ OMe
1-258	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-259	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	3-O(CH ₂) ₃ NOMe
1-260	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-
1-261	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-Me	-
1-262	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-CF ₃	-
1-263	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-CF ₃	-
1-264	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OH	-
1-265	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-OH	-
1-266	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-267	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-OMe	-
1-268	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-SH	-
1-269	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-SH	-
1-270	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-SMe	-
1-271	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-SMe	-
1-272	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-NH ₂	-
1-273	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-NHMe	-
1-274	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-NMe ₂	-
1-275	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-NHCHO	-
1-276	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-NHCOMe	-

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-277	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-CO ₂ H	-
1-278	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-CO ₂ Me	-
1-279	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-CONH ₂	-
1-280	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^e	Me	Me	enlace	B ^a	2-CONHMe	-
1-281	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-CONMe ₂	-
1-282	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-CN	-
1-283	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-CN	-
1-284	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-NOi	-
1-285	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-NO ₂	-
1-286	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-
1-287	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-F	-
1-288	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-289	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-Cl	-
1-290	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,3-di-Me	-
1-291	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,5-di-Me	-
1-292	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,6-di-Me	-
1-293	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-3-OMe	-
1-294	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-5-OMe	-
1-295	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-6-OMe	-
1-296	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-3-F	-
1-297	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-5-F	-
1-298	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-6-F	-

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-299	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-3-Cl	-
1-300	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-5-Cl	-
1-301	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-6-Cl	-
1-302	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,3-di-OMe	-
1-303	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,5-di-OMe	-
1-304	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,6-di-OMe	-
1-305	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-3-Me	-
1-306	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-5-Me	-
1-307	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-3-F	-
1-308	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-5-F	-
1-309	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-6-F	-
1-310	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-3-Cl	-
1-311	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-5-Cl	-
1-312	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-6-Cl	-
1-313	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,3-di-F	-
1-314	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,5-di-F	-
1-315	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,6-di-F	-
1-316	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-3-Me	-
1-317	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-5-Me	-
1-318	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-3-OMe	-
1-319	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-5-OMe	-
1-320	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-3-Cl	-

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-321	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-5-Cl	-
1-322	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-6-Cl	-
1-323	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,3-di-Cl	-
1-324	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,5-di-Cl	-
1-325	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,6-di-Cl	-
1-326	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-3-Me	-
1-327	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-5-Me	-
1-328	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-3-OMe	-
1-329	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-5-OMe	-
1-330	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-3-F	-
1-331	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-5-F	-
1-332	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	CH ₂	B ^a	-	-
1-333	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	CO	B ^a	-	-
1-334	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b		-(CH ₂) ₂ -	enlace	B ^a	-	-
1-335	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b		-(CH ₂) ₂ -	enlace	B ^a	2-Me	-
1-336	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b		-(CH ₂) ₂ -	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-337	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b		-(CH ₂) ₂ -	enlace	B ^a	2-F	-
1-338	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b		-(CH ₂) ₂ -	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-339	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^b	-	-
1-340	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^c	-	-
1-341	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^c	2-Me	-
1-342	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^c	2-OMe	-

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-343	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^c	2-F	-
1-344	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^c	2-Cl	-
1-345	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^d	-	-
1-346	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^c	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-347	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^c	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-OCH ₂ OMe
1-348	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^c	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₂ OMe
1-349	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^c	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-350	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^c	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-
1-351	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^c	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-352	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^c	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-
1-353	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^c	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-354	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^d	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-355	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^d	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-OCH ₂ OMe
1-356	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^d	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₂ OMe
1-357	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^d	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-358	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^d	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-
1-359	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^d	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-360	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^d	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-
1-361	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	A ^d	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-362	CH ₂ (1-CH ₂ OH-CPr)	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-363	CH ₂ (1-CH ₂ OH-CPr)	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-364	CH ₂ (1-CH ₂ OH-CPr)	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-365	CH ₂ (l-CH ₂ OH-CPr)	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-366	CH ₂ (l-CH ₂ OH-CPr)	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-
1-367	CH ₂ (l-CH ₂ OH-CPr)	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-368	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OMe	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-369	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OMe	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-370	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OMe	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-
1-371	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OMe	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-372	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OMe	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-
1-373	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OMe	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-374	CH ₂ C(Me) ₂ SOMe	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-375	CH ₂ C(Me) ₂ SOMe	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-376	CH ₂ C(Me) ₂ SOMe	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-
1-377	CH ₂ C(Me) ₂ SOMe	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-378	CH ₂ C(Me) ₂ SOMe	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-
1-379	CH ₂ C(Me) ₂ SOMe	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-380	CH ₂ (l-SOMe-CPr)	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-381	CH ₂ (l-SOMe-CPr)	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-382	CH ₂ (l-SOMe-CPr)	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-
1-383	CH ₂ (l-SOMe-CPr)	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-384	CH ₂ (l-SOMe-CPr)	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-
1-385	CH ₂ (l-SOMe-CPr)	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-386	CH ₂ C(Me) ₂ SO ₂ Me	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	-

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-387	CH ₂ C(Me) ₂ SO ₂ Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-388	CH ₂ C(Me) ₂ SO ₂ Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-
1-389	CH ₂ C(Me) ₂ SO ₂ Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-390	CH ₂ C(Me) ₂ SO ₂ Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-
1-391	CH ₂ C(Me) ₂ SO ₂ Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-392	CH ₂ (l-SO ₂ Me-CPr)	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-393	CH ₂ (l-SO ₂ Me-CPr)	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-394	CH ₂ (l-SO ₂ Me-CPr)	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-
1-395	CH ₂ (l-SO ₂ Me-CPr)	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-396	CH ₂ (l-SO ₂ Me-CPr)	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-
1-397	CH ₂ (l-SO ₂ Me-CPr)	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-398	CH ₂ C(Me) ₂ CO ₂ Me	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-399	CH ₂ C(Me) ₂ CO ₂ Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-400	CH ₂ C(Me) ₂ CO ₂ Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-
1-401	CH ₂ C(Me) ₂ CO ₂ Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-402	CH ₂ C(Me) ₂ CO ₂ Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-
1-403	CH ₂ C(Me) ₂ CO ₂ Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-404	CH ₂ (l-CO ₂ Me-CPr)	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-405	CH ₂ (l-CO ₂ Me-CPr)	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-406	CH ₂ (l-CO ₂ Me-CPr)	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-
1-407	CH ₂ (l-CO ₂ Me-CPr)	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-408	CH ₂ (l-CO ₂ Me-CPr)	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-409	CH ₂ (1-CO ₂ Me-cPr)	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-410	CH ₂ C(Me) ₂ CONHMe	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-411	CH ₂ C(Me) ₂ CONHMe	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-412	CH ₂ C(Me) ₂ CONHMe	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-
1-413	CH ₂ C(Me) ₂ CONHMe	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-414	CH ₂ C(Me) ₂ CONHMe	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-
1-415	CH ₂ C(Me) ₂ CONHMe	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-416	CH ₂ (1-CONHMe-cPr)	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-417	CH ₂ (1-CONHMe-cPr)	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-418	CH ₂ (1-CONHMe-cPr)	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-
1-419	CH ₂ (1-CONHMe-cPr)	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-420	CH ₂ (1-CONHMe-cPr)	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-
1-421	CH ₂ (1-CONHMe-cPr)	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-422	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-423	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-OCH ₂ OMe
1-424	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₂ OMe
1-425	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-426	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	3-O(CH ₂) ₃ OMe
1-427	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-
1-428	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-429	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	3-OMe	-
1-430	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-431	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-432	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	3-Cl	-
1-433	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-434	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-OCH ₂ OMe
1-435	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	3-OCH ₂ OMe
1-436	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₂ OMe
1-437	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	3-O(CH ₂) ₂ OMe
1-438	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-439	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	3-O(CH ₂) ₃ OMe
1-440	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-
1-441	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-Me	-
1-442	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-CF ₃	-
1-443	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-CF ₃	-
1-444	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OH	-
1-445	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-OH	-
1-446	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-447	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-OMe	-
1-448	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-SH	-
1-449	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-SH	-
1-450	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-SMe	-
1-451	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-SMe	-
1-452	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-NH ₂	-

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-453	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-NHMe	-
1-454	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-NMe ₂	-
1-455	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-NHCHO	-
1-456	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-NHCOMe	-
1-457	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-CO ₂ H	-
1-458	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-CO ₂ Me	-
1-459	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-CONH ₂	-
1-460	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-CONHMe	-
1-461	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-CONMe ₂	-
1-462	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-CN	-
1-463	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-CN	-
1-464	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-NO ₂	-
1-465	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-NO ₂	-
1-466	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-
1-467	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-F	-
1-468	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-469	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-Cl	-
1-470	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,3-di-Me	-
1-471	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,5-di-Me	-
1-472	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,6-di-Me	-
1-473	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-3-OMe	-
1-474	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-5-OMe	-

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-475	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-6-OMe	-
1-476	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-3-F	-
1-477	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-5-F	-
1-478	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-6-F	-
1-479	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-3-Cl	-
1-480	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-5-Cl	-
1-481	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-6-Cl	-
1-482	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,3-di-OMe	-
1-483	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,5-di-OMe	-
1-484	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,6-di-OMe	-
1-485	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-3-Me	-
1-486	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-5-Me	-
1-487	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-3-F	-
1-488	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-5-F	-
1-489	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-6-F	-
1-490	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-3-Cl	-
1-491	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-5-Cl	-
1-492	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-6-Cl	-
1-493	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,3-di-F	-
1-494	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,5-di-F	-
1-495	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,6-di-F	-
1-496	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3,5-di-F	-

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-497	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-3-Me	-
1-498	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-5-Me	-
1-499	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-3-OMe	-
1-500	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-5-OMe	-
1-501	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-3-Cl	-
1-502	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-5-Cl	-
1-503	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-6-Cl	-
1-504	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,3-di-Cl	-
1-505	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,5-di-Cl	-
1-506	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,6-di-Cl	-
1-507	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-3-Me	-
1-508	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-5-Me	-
1-509	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-3-OMe	-
1-510	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-5-OMe	-
1-511	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-3-F	-
1-512	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-5-F	-
1-513	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	CH ₂	B ^a	-	-
1-514	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	CO	B ^a	-	-
1-515	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b		-(CH ₂) ₂ -	enlace	B ^a	-	-
1-516	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b		-(CH ₂) ₂ -	enlace	B ^a	2-Me	-
1-517	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b		-(CH ₂) ₂ -	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-518	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b		-(CH ₂) ₂ -	enlace	B ^a	2-F	-

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-519	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b		-(CH ₂) ₂ -	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-520	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^b	-	-
1-521	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^c	-	-
1-522	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^c	6-Me	-
1-523	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^c	6-OMe	-
1-524	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^c	6-F	-
1-525	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^c	6-Cl	-
1-526	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^d	-	-
1-527	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^c	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-528	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^c	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-OCH ₂ OMe
1-529	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^c	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₂ OMe
1-530	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^c	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-531	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^c	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-
1-532	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^c	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-533	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^c	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-
1-534	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^c	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-535	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^d	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-536	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^d	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-OCH ₂ OMe
1-537	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^d	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₂ OMe
1-538	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^d	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-539	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^d	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-
1-540	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^d	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-541	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^d	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-
1-542	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	A ^d	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-543	CH ₂ (l-CONH ₂ -CPr)	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-544	CH ₂ (l-CONH ₂ -CPr)	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-545	CH ₂ (l-CONH ₂ -CPr)	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-
1-546	CH ₂ (l-CONH ₂ -CPr)	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-547	CH ₂ (l-CONH ₂ -CPr)	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-
1-548	CH ₂ (l-CONH ₂ -CPr)	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-549	CH ₂ C(Me) ₂ SO ₂ NH ₂	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-551	CH ₂ C(Me) ₂ SO ₂ NH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-550	CH ₂ C(Me) ₂ SO ₂ NH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-
1-552	CH ₂ C(Me) ₂ SO ₂ NH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-553	CH ₂ C(Me) ₂ SO ₂ NH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-
1-554	CH ₂ C(Me) ₂ SO ₂ NH ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-555	CH ₂ (l-SO ₂ NH ₂ -CPr)	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-556	CH ₂ (l-SO ₂ NH ₂ -CPr)	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-557	CH ₂ (l-SO ₂ NH ₂ -CPr)	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-
1-558	CH ₂ (l-SO ₂ NH ₂ -CPr)	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-559	CH ₂ (l-SO ₂ NH ₂ -CPr)	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-
1-560	CH ₂ (l-SO ₂ NH ₂ -CPr)	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-561	CH ₂ C(Me) ₂ SO ₂ NHMe	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-562	CH ₂ C(Me) ₂ SO ₂ NHMe	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	-

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-563	CH ₂ C(Me) ₂ SO ₂ NHMe	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-
1-564	CH ₂ C(Me) ₂ SO ₂ NHMe	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-565	CH ₂ C(Me) ₂ SO ₂ NHMe	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-
1-566	CH ₂ C(Me) ₂ SO ₂ NHMe	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-567	CH ₂ (l-SO ₂ NHMe-CPr)	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-568	CH ₂ (l-SO ₂ NHMe-CPr)	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-569	CH ₂ (l-SO ₂ NHMe-CPr)	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-
1-570	CH ₂ (l-SO ₂ NHMe-CPr)	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-571	CH ₂ (l-SO ₂ NHMe-CPr)	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-
1-572	CH ₂ (l-SO ₂ NHMe-CPr)	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-573	CH ₂ CF ₃	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-574	CH ₂ CF ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-575	CH ₂ CF ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-
1-576	CH ₂ CF ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-577	CH ₂ CF ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-
1-578	CH ₂ CF ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-579	(CH ₂) ₂ CF ₃	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-580	(CH ₂) ₂ CF ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-581	(CH ₂) ₂ CF ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-
1-582	(CH ₂) ₂ CF ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-583	(CH ₂) ₂ CF ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-
1-584	(CH ₂) ₂ CF ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-585	(CH ₂) ₃ CF ₃	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-586	(CH ₂) ₃ CF ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-587	(CH ₂) ₃ CF ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-
1-588	(CH ₂) ₃ CF ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-589	(CH ₂) ₃ CF ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-
1-590	(CH ₂) ₃ CF ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-591	(CH ₂) ₂ CF ₂ CH ₃	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-592	(CH ₂) ₂ CF ₂ CH ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-593	(CH ₂) ₂ CF ₂ CH ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-
1-594	(CH ₂) ₂ CF ₂ CH ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-595	(CH ₂) ₂ CF ₂ CH ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-
1-596	(CH ₂) ₂ CF ₂ CH ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-597	CH ₂ (CF ₂) ₂ CH ₃	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-598	CH ₂ (CF ₂) ₂ CH ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-599	CH ₂ (CF ₂) ₂ CH ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-
1-600	CH ₂ (CF ₂) ₂ CH ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-601	CH ₂ (CF ₂) ₂ CH ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-
1-602	CH ₂ (CF ₂) ₂ CH ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-603	cPr	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-604	cPn	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-605	cPn	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-OCH ₂ OMe
1-606	cPn	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₂ OMe

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-607	cPn	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-608	cPn	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-
1-609	cPn	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-610	cPn	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-
1-611	cPn	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-612	cPn	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-613	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-OCH ₂ OMe
1-614	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	3-OCH ₂ OMe
1-615	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₂ OMe
1-616	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	3-O(CH ₂) ₂ OMe
1-617	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-618	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	3-O(CH ₂) ₃ OMe
1-619	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-
1-620	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-Me	-
1-621	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-CF ₃	-
1-622	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-CF ₃	-
1-623	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OH	-
1-624	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-OH	-
1-625	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-626	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-OMe	-
1-627	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-SH	-
1-628	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-SH	-

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-629	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-SMe	-
1-630	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-SMe	-
1-631	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-NH ₂	-
1-632	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-NHMe	-
1-633	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-NMe ₂	-
1-634	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-NHCHO	-
1-635	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-NHCOMe	-
1-636	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-CO ₂ H	-
1-637	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-CO ₂ Me	-
1-638	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-CONH ₂	-
1-639	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-CONHMe	-
1-640	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-CONMe ₂	-
1-641	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-CN	-
1-642	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-CN	-
1-643	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-NO ₂	-
1-644	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-NO ₂	-
1-645	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-
1-646	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-F	-
1-647	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-648	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-Cl	-
1-649	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,3-di-Me	-
1-650	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,5-di-Me	-

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-651	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,6-di-Me	-
1-652	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-3-OMe	-
1-653	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-5-OMe	-
1-654	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-6-OMe	-
1-655	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-3-F	-
1-656	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-5-F	-
1-657	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-6-F	-
1-658	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-3-Cl	-
1-659	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-5-Cl	-
1-660	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-6-Cl	-
1-661	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,3-di-OMe	-
1-662	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,5-di-OMe	-
1-663	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,6-di-OMe	-
1-664	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-3-Me	-
1-665	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-5-Me	-
1-666	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-3-F	-
1-667	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-5-F	-
1-668	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-6-F	-
1-669	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-3-Cl	-
1-670	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-5-Cl	-
1-671	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-6-Cl	-
1-672	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,3-di-F	-

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-673	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,5-di-F	-
1-674	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,6-di-F	-
1-675	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-3-Me	-
1-676	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-5-Me	-
1-677	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-3-OMe	-
1-678	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-5-OMe	-
1-679	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-3-Cl	-
1-680	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-5-Cl	-
1-681	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-6-Cl	-
1-682	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,3-di-Cl	-
1-683	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,5-di-Cl	-
1-684	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,6-di-Cl	-
1-685	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-3-Me	-
1-686	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-5-Me	-
1-687	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-3-OMe	-
1-688	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-5-OMe	-
1-689	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-3-F	-
1-690	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-5-F	-
1-691	cPn	A ^b	Me	Me	CH ₂	B ^a	-	-
1-692	cPn	A ^b	Me	Me	CO	B ^a	-	-
1-693	cPn	A ^b		-(CH ₂) ₂ -	enlace	B ^a	-	-
1-694	cPn	A ^b		-(CH ₂) ₂ -	enlace	B ^a	2-Me	-

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-695	cPn	A ^b		-(CH ₂) ₂ -	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-696	cPn	A ^b		-(CH ₂) ₂ -	enlace	B ^a	2-F	-
1-697	cPn	A ^b		-(CH ₂) ₂ -	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-698	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^b	-	-
1-699	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^c	-	-
1-700	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^c	6-Me	-
1-701	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^c	6-OMe	-
1-702	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^c	6-F	-
1-703	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	B ^c	6-Cl	-
1-704	cPn	A ^b	Me	Me	enlace	Bd	-	-
1-705	cPn	A ^c	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-706	cPn	A ^c	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-OCH ₂ OMe
1-707	cPn	A ^c	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₂ OMe
1-708	cPn	A ^c	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-709	cPn	A ^c	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-
1-710	cPn	A ^c	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-711	cPn	A ^c	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-
1-712	cPn	A ^c	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-713	cPn	Ad	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-714	cPn	Ad	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-OCH ₂ OMe
1-715	cPn	A ^d	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₂ OMe
1-716	cPn	A ^d	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₃ OMe

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-717	cPn	Ad	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-
1-718	cPn	Ad	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-719	cPn	Ad	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-
1-720	cPn	Ad	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-721	cHx	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-722	cHx	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-723	cHx	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-
1-724	cHx	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-725	cHx	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-
1-726	cHx	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-727	4-Thp	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-728	4-Thp	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-729	4-Thp	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-
1-730	4-Thp	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-731	4-Thp	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-
1-732	4-Thp	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-733	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,3-di-Me	-
1-734	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,5-di-Me	-
1-735	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,6-di-Me	-
1-736	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-3-OMe	-
1-737	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-5-OMe	-
1-738	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-6-OMe	-

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-739	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-3-F	-
1-740	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-5-F	-
1-741	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-6-F	-
1-742	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-3-Cl	-
1-743	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-5-Cl	-
1-744	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-6-Cl	-
1-745	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,3-di-OMe	-
1-746	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,5-di-OMe	-
1-747	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,6-di-OMe	-
1-748	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-3-Me	-
1-749	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-5-Me	-
1-750	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-3-F	-
1-751	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-5-F	-
1-752	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-6-F	-
1-753	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-3-Cl	-
1-754	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-S-Cl	-
1-755	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-6-Cl	-
1-756	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,3-di-F	-
1-757	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,5-di-F	-
1-758	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,6-di-F	-
1-759	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-3-Me	-
1-760	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-S-Me	-

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-761	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-3-OMe	-
1-762	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-5-OMe	-
1-763	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-3-Cl	-
1-764	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-5-Cl	-
1-765	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-6-Cl	-
1-766	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,3-di-Cl	-
1-767	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,5-di-Cl	-
1-768	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,6-di-Cl	-
1-769	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-3-Me	-
1-770	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-5-Me	-
1-771	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-3-OMe	-
1-772	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-5-OMe	-
1-773	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-3-F	-
1-774	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-5-F	-
1-775	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	-
1-776	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-
1-777	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-Me	-
1-778	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-779	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-OMe	-
1-780	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-
1-781	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-F	-
1-782	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-783	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-Cl	-
1-784	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,3-di-Me	-
1-785	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,5-di-Me	-
1-786	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,6-di-Me	-
1-787	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-3-OMe	-
1-788	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-5-OMe	-
1-789	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-6-OMe	-
1-790	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-3-F	-
1-791	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-5-F	-
1-792	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-6-F	-
1-793	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-3-Cl	-
1-794	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-5-Cl	-
1-795	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-6-Cl	-
1-796	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,3-di-OMe	-
1-797	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,5-di-OMe	-
1-798	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,6-di-OMe	-
1-799	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-3-Me	-
1-800	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-5-Me	-
1-801	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-3-F	-
1-802	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-5-F	-
1-803	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-6-F	-
1-804	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-3-Cl	-

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-805	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-5-Cl	-
1-806	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-6-Cl	-
1-807	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,3-di-F	-
1-808	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,5-di-F	-
1-809	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,6-di-F	-
1-810	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-3-Me	-
1-811	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-5-Me	-
1-812	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-3-OMe	-
1-813	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-5-OMe	-
1-814	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-3-Cl	-
1-815	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-5-Cl	-
1-816	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-6-Cl	-
1-817	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,3-di-Cl	-
1-818	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,5-di-Cl	-
1-819	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,6-di-Cl	-
1-820	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-3-Me	-
1-821	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-5-Me	-
1-822	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-3-OMe	-
1-823	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-5-OMe	-
1-824	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-3-F	-
1-825	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-5-F	-
1-826	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	-

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-827	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-
1-828	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-Me	-
1-829	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-830	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-OMe	-
1-831	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-
1-832	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-F	-
1-833	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-834	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-Cl	-
1-835	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,3-di-Me	-
1-836	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,5-di-Me	-
1-837	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,6-di-Me	-
1-838	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-3-OMe	-
1-839	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-5-OMe	-
1-840	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-6-OMe	-
1-841	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-3-F	-
1-842	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-5-F	-
1-843	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-6-F	-
1-844	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-3-Cl	-
1-845	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-5-Cl	-
1-846	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-6-Cl	-
1-847	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,3-di-OMe	-
1-848	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,5-di-OMe	-

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-849	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,6-di-OMe	-
1-850	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-3-Me	-
1-851	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-5-Me	-
1-852	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-3-F	-
1-853	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-5-F	-
1-854	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-6-F	-
1-855	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-3-Cl	-
1-856	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-5-Cl	-
1-857	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-6-Cl	-
1-858	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,3-di-F	-
1-859	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,5-di-F	-
1-860	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,6-di-F	-
1-861	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-3-Me	-
1-862	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-5-Me	-
1-863	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-3-OMe	-
1-864	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-5-OMe	-
1-865	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-3-Cl	-
1-866	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-5-Cl	-
1-867	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-6-Cl	-
1-868	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,3-di-Cl	-
1-869	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,5-di-Cl	-
1-870	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,6-di-Cl	-

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-871	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-3-Me	-
1-872	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-5-Me	-
1-873	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-3-OMe	-
1-874	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-5-OMe	-
1-875	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-3-F	-
1-876	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-5-F	-
1-877	CHX	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,3-di-Me	-
1-878	CHX	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,5-di-Me	-
1-879	CHX	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,6-di-Me	-
1-880	CHX	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-3-OMe	-
1-881	CHX	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-5-OMe	-
1-882	CHX	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-6-OMe	-
1-883	CHX	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-3-F	-
1-884	CHX	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-5-F	-
1-885	CHX	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-6-F	-
1-886	CHX	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-3-Cl	-
1-887	CHX	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-5-Cl	-
1-888	CHX	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-6-Cl	-
1-889	CHX	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,3-di-OMe	-
1-890	CHX	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,5-di-OMe	-
1-891	CHX	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,6-di-OMe	-
1-892	CHX	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-3-Me	-

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-893	CHX	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-5-Me	-
1-894	CHX	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-3-F	-
1-895	CHX	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-5-F	-
1-896	CHX	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-6-F	-
1-897	CHX	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-3-Cl	-
1-898	CHX	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-5-Cl	-
1-899	CHX	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-6-Cl	-
1-900	CHX	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,3-di-F	-
1-901	CHX	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,5-di-F	-
1-902	CHX	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,6-di-F	-
1-903	CHX	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-3-Me	-
1-904	CHX	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-5-Me	-
1-905	CHX	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-3-OMe	-
1-906	CHX	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-5-OMe	-
1-907	CHX	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-3-Cl	-
1-908	CHX	A ^d	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-5-Cl	-
1-909	CHX	A ⁿ	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-6-Cl	-
1-910	CHX	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,3-di-Cl	-
1-911	CHX	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,5-di-Cl	-
1-912	CHX	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,6-di-Cl	-
1-913	CHX	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-3-Me	-
1-914	CHX	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-5-Me	-

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-915	cHx	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-3-OMe	-
1-916	cHx	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-5-OMe	-
1-917	cHx	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-3-F	-
1-918	cHx	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-5-F	-
1-919	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a		-
1-920	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-
1-921	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-Me	-
1-922	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe	-
1-923	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-OMe	-
1-924	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F	-
1-925	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-F	-
1-926	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-927	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	3-Cl	-
1-928	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,3-di-Me	-
1-929	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,5-di-Me	-
1-930	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,6-di-Me	-
1-931	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-3-OMe	-
1-932	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-5-OMe	-
1-933	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-6-OMe	-
1-934	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-3-F	-
1-935	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-S-F	-
1-936	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-6-F	-

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-937	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-3-Cl	-
1-938	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-5-Cl	-
1-939	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-6-Cl	-
1-940	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,3-di-OMe	-
1-941	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,5-di-OMe	-
1-942	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,6-di-OMe	-
1-943	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-3-Me	-
1-944	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-5-Me	-
1-945	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-3-F	-
1-946	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-5-F	-
1-947	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-6-F	-
1-948	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-3-Cl	-
1-949	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-5-Cl	-
1-950	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-OMe-6-Ci	-
1-951	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,3-di-F	-
1-952	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,5-di-F	-
1-953	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,6-di-F	-
1-954	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-3-Me	-
1-955	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-5-Me	-
1-956	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-3-OMe	-
1-957	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-5-OMe	-
1-958	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-3-Cl	-

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-959	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-5-Cl	-
1-960	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-F-6-Cl	-
1-961	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,3-di-Cl	-
1-962	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,5-di-Cl	-
1-963	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,6-di-Cl	-
1-964	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-3-Me	-
1-965	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-5-Me	-
1-966	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-3-OMe	-
1-967	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-5-OMe	-
1-968	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-3-F	-
1-969	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-5-F	-
1-970	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	4-OMe	-
1-971	nBu	A ^a	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-5-OMe	-
1-972	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	5-Cl	-
1-973	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,4-di-F	-
1-974	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	4-F	-
1-975	(CH ₂) ₃ OMe	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-976	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,3,5-tri-F	-
1-977	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,3,5-tri-F	-
1-978	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-979	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-4-F	-
1-980	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-4-F	-

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-981	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,4-di-F	-
1-982	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-4-F	-
1-983	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-4-F	-
1-984	CH ₂ CFg	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-5-F	-
1-985	(S)Bu-Me	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	4-F	-
1-986	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	4-F	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-987	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	4-F	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-988	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	5-F	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-989	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	5-F	2-O(CH ₂) ₃ OMe
1-990	CH ₂ CF ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,6-di-F	-
1-991	CH ₂ CF ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-5-F	-
1-992	CH ₂ CF ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-4-F	-
1-993	4-Thp	A ^c	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-5-F	-
1-994	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	-	2-O(CH ₂) ₂ OMe
1-995	Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-996	Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-5-F	-
1-997	chX	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2,4-di-F	-
1-998	chX	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-4-F	-
1-999	2-Py	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-5-F	-
1-1000	4-F-Ph	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-4-F	-
1-1001	diF-chX	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-5-F	-
1-1002	diF-chX	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-5-F	-

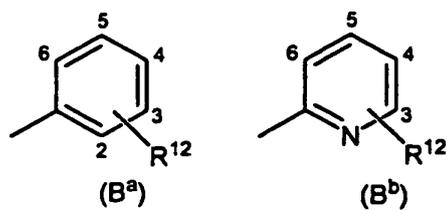
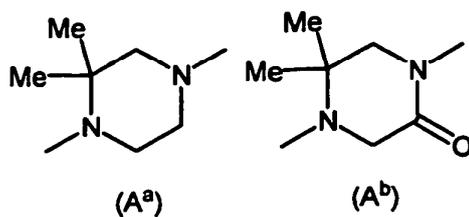
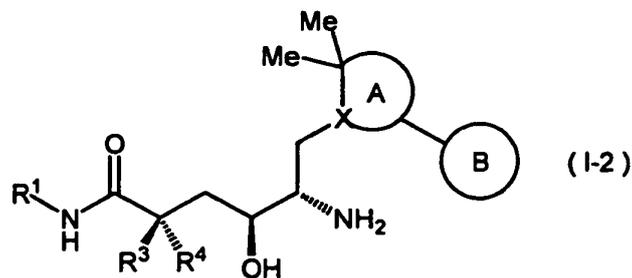
(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-1003	(CH ₂) ₂ CHMe ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-5-F	-
1-1004	(CH ₂) ₂ CMe ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-1005	2-Py	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-1006	(CH ₂) ₂ CHMe ₂	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-5-F	-
1-1007	2-Py	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-5-F	-
1-1008	2-Py	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-
1-1009	5-Cl-2-Py	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-1010	(CH ₂) ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-5-F	-
1-1011	6-Me-2-Py	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-1012	5-Me-2-Py	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-1013	3-Py	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-1014	4-Py	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-1015	3-Py	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-5-F	-
1-1016	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-CF ₃	-
1-1017	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-CF ₃	-
1-1018	3-Me-2-Py	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-1019	4-Py	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-5-F	-
1-1020	6-Me-3-Py	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-1021	iBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Et	-
1-1022	CH ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Et	-
1-1023	(CH ₂) ₂ CMe ₃	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-1024	5-F-2-Py	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	A	R ⁷	R ⁸	Y	B	R ¹²	R ¹³
1-1025	CH ₂ (1-Me-cPr)	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-1026	CH ₂ CMe ₂ CH ₂ CH)	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-1027	2-Me-3-Py	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-1028	(CH ₂) ₂ (CPr)	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-5-F	-
1-1029	CH ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Et	-
1-1030	CH ₂ C(CH ₂ CH ₃) ₂ (OH)	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-1031	(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-1032	(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-5-F	-
1-1033	(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-5-F	-
1-1034	(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me	-
1-1035	(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Et	-
1-1036	CH ₂ C(CH ₂ CH ₃) ₂ (OH)	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-5-F	-
1-1037	(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-CF ₃	-
1-1038	trAns-4-HO-cHx	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl	-
1-1039	trAns-4-HO-cHx	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-5-F	-
1-1040	trAns-4-HO-cHx	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-5-F	-
1-1041	trAns-4-HO-cHx	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Me-3-F	-
1-1042	nBu	A ^b	Me	Me	enlace	B ^a	2-Cl-5-F	-

[Tabla 2]



Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	R ³	R ⁴	A	B	R ¹²
2-1	nBu	Et	H	A ^a	B ^a	-
2-2	nBu	Et	H	A ^b	B ^a	-
2-3	nBu	Et	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-4	nBu	Et	H	A ^b	B ^a	2-OMe
2-5	nBu	Et	H	A ^b	B ^a	2-F
2-6	nBu	Et	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-7	nBu	Et	H	A ^b	B ^b	-
2-8	nBu	CMe ₂ (OH)	H	A ^a	B ^a	-
2-9	nBu	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	-
2-10	nBu	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-11	nBu	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	2-OMe
2-12	nBu	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	2-F
2-13	nBu	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-14	nBu	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^b	-
2-15	nBu	cPr	H	A ^a	B ^a	-

(Continuación)						
Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	R ³	R ⁴	A	B	R ¹²
2-16	nBu	cPr	H	A ^b	B ^a	-
2-17	nBu	cPr	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-18	nBu	cPr	H	A ^b	B ^a	2-OMe
2-19	nBu	cPr	H	A ^b	B ^a	2-F
2-20	nBu	cPr	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-21	nBu	cPr	H	A ^b	B ^b	-
2-22	nBu	Me	Me	A ^a	B ^a	-
2-23	nBu	Me	Me	A ^b	B ^a	-
2-24	nBu	Me	Me	A ^b	B ^a	2-Me
2-25	nBu	Me	Me	A ^b	B ^a	2-OMe
2-26	nBu	Me	Me	A ^b	B ^a	2-F
2-27	nBu	Me	Me	A ^b	B ^a	2-Cl
2-28	nBu	Me	Me	A ^b	B ^b	-
2-29	(S)Bu-Me	Et	H	A ^a	B ^a	-
2-30	(S)Bu-Me	Et	H	A ^b	B ^a	-
2-31	(S)Bu-Me	Et	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-32	(S)Bu-Me	Et	H	A ^b	B ^a	2-OMe
2-33	(S)Bu-Me	Et	H	A ^b	B ^a	2-F
2-34	(S)Bu-Me	Et	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-35	(S)Bu-Me	Et	H	A ^b	B ^b	-
2-36	(S)Bu-Me	CMe ₂ (OH)	H	A ^a	B ^a	-
2-37	(S)Bu-Me	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	-
2-38	(S)Bu-Me	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-39	(S)Bu-Me	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	2-OMe
2-40	(S)Bu-Me	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	2-F
2-41	(S)Bu-Me	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-42	(S)Bu-Me	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^b	-
2-43	(S)Bu-Me	cPr	H	A ^a	B ^a	-
2-44	(S)Bu-Me	cPr	H	A ^b	B ^a	-
2-45	(S)Bu-Me	cPr	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-46	(S)Bu-Me	cPr	H	A ^b	B ^a	2-OMe
2-47	(S)Bu-Me	cPr	H	A ^b	B ^a	2-F
2-48	(S)Bu-Me	cPr	H	A ^b	B ^a	2-Cl

ES 2 382 572 T3

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	R ³	R ⁴	A	B	R ¹²
2-49	(S)Bu-Me	cPr	H	A ^b	B ^b	-
2-50	(S)Bu-Me	Me	Me	A ^a	B ^a	-
2-51	(S)Bu-Me	Me	Me	A ^b	B ^a	-
2-52	(S)Bu-Me	Me	Me	A ^b	B ^a	2-Me
2-53	(S)Bu-Me	Me	Me	A ^b	B ^a	2-OMe
2-54	(S)Bu-Me	Me	Me	A ^b	B ^a	2-F
2-55	(S)Bu-Me	Me	Me	A ^b	B ^a	2-Cl
2-56	(S)Bu-Me	Me	Me	A ^b	B ^b	-
2-57	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	Et	H	A ^a	B ^a	-
2-58	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	Et	H	A ^b	B ^a	-
2-59	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	Et	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-60	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	Et	H	A ^b	B ^a	2-OMe
2-61	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	Et	H	A ^b	B ^a	2-F
2-62	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	Et	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-63	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	Et	H	A ^b	B ^b	-
2-64	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	CMe ₂ (OH)	H	A ^a	B ^a	-
2-65	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	-
2-66	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-67	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	2-OMe
2-68	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	2-F
2-69	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-70	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^b	-
2-71	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	cPr	H	A ^a	B ^a	-
2-72	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	cPr	H	A ^b	B ^a	-
2-73	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	cPr	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-74	CH ₂ C(Me)CH ₂ OH	cPr	H	A ^b	B ^a	2-OMe
2-75	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	cPr	H	A ^b	B ^a	2-F
2-76	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	cPr	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-77	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	cPr	H	A ^b	B ^b	-
2-78	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	Me	Me	A ^a	B ^a	-
2-79	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	Me	Me	A ^b	B ^a	-
2-80	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	Me	Me	A ^b	B ^a	2-Me
2-81	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	Me	Me	A ^b	B ^a	2-OMe
2-82	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	Me	Me	A ^b	B ^a	2-F

ES 2 382 572 T3

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	R ³	R ⁴	A	B	R ¹²
2-83	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	Me	Me	A ^b	B ^a	2-Cl
2-84	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	Me	Me	A ^b	B ^b	-
2-85	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	Et	H	A ^a	B ^a	-
2-86	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	Et	H	A ^b	B ^a	-
2-87	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	Et	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-88	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	Et	H	A ^b	B ^a	2-OMe
2-89	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	Et	H	A ^b	B ^a	2-F
2-90	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	Et	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-91	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	Et	H	A ^b	B ^b	-
2-92	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	CMe ₂ (OH)	H	A ^a	B ^a	-
2-93	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	-
2-94	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-95	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	2-OMe
2-96	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	2-F
2-97	CH ₂ C(Me)CONH ₂	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-98	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^b	-
2-99	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	cPr	H	A ^a	B ^a	-
2-100	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	cPr	H	A ^b	B ^a	-
2-101	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	cPr	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-102	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	cPr	H	A ^b	B ^a	2-OMe
2-103	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	cPr	H	A ^b	B ^a	2-F
2-104	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	cPr	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-105	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	cPr	H	A ^b	B ^b	-
2-106	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	Me	Me	A ^a	B ^a	-
2-107	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	Me	Me	A ^b	B ^a	-
2-108	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	Me	Me	A ^b	B ^a	2-Me
2-109	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	Me	Me	A ^b	B ^a	2-OMe
2-110	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	Me	Me	A ^b	B ^a	2-F
2-111	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	Me	Me	A ^b	B ^a	2-Cl
2-112	CH ₂ C(Me) ₂ CONH ₂	Me	Me	A ^b	B ^b	-
2-113	cPn	Et	H	A ^a	B ^a	-
2-114	cPn	Et	H	A ^b	B ^a	-
2-115	cPn	Et	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-116	cPn	Et	H	A ^b	B ^a	2-OMe

ES 2 382 572 T3

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	R ³	R ⁴	A	B	R ¹²
2-117	cPn	Et	H	A ^b	B ^a	2-F
2-118	cPn	Et	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-119	cPn	Et	H	A ^b	B ^b	-
2-120	cPn	CMe ₂ (OH)	H	A ^a	B ^a	-
2-121	cPn	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	-
2-122	cPn	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-123	cPn	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	2-OMe
2-124	cPn	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	2-F
2-125	cPn	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-126	cPn	CMe ₂ (OH)	H	A ^b	B ^b	-
2-127	cPn	cPr	H	A ^a	B ^a	-
2-128	cPn	cPr	H	A ^b	B ^a	-
2-129	cPn	cPr	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-130	cPn	cPr	H	A ^b	B ^a	2-OMe
2-131	cPn	cPr	H	A ^b	B ^a	2-F
2-132	cPn	cPr	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-133	cPn	cPr	H	A ^b	B ^b	-
2-134	cPn	Me	Me	A ^a	B ^a	-
2-135	cPn	Me	Me	A ^b	B ^a	-
2-136	cPn	Me	Me	A ^b	B ^a	2-Me
2-137	cPn	Me	Me	A ^b	B ^a	2-OMe
2-138	cPn	Me	Me	A ^b	B ^a	2-F
2-139	cPn	Me	Me	A ^b	B ^a	2-Cl
2-140	cPn	Me	Me	A ^b	B ^b	-
2-141	nBu	Et	H	A ^b	B ^a	2-Me-3-F
2-142	nBu	Et	H	A ^b	B ^a	2-Me-5-F
2-143	nBu	Et	H	A ^b	B ^a	2-Cl-5-F
2-144	nBu	Me	H	A ^b	B ^a	-
2-145	nBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-146	nBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-F
2-147	nBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-148	nBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me-3-F
2-149	nBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me-5-F
2-150	nBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-Cl-5-F

ES 2 382 572 T3

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	R ³	R ⁴	A	B	R ¹²
2-151	iBu	Me	H	A ^b	B ^a	-
2-152	iBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-153	iBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-F
2-154	iBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-155	iBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me-3-F
2-156	iBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me-5-F
2-157	iBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-Cl-5-F
2-158	iBu	Et	H	A ^b	B ^a	-
2-159	iBu	Et	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-160	iBu	Et	H	A ^b	B ^a	2-F
2-161	iBu	Et	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-162	iBu	Et	H	A ^b	B ^a	2-Me-3-F
2-163	iBu	Et	H	A ^b	B ^a	2-Me-5-F
2-164	iBu	Et	H	A ^b	B ^a	2-Cl-5-F
2-165	CH ₂ CMe ₂ OH	Me	H	A ^b	B ^a	-
2-166	CH ₂ CMe ₂ OH	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-167	CH ₂ CMe ₂ OH	Me	H	A ^b	B ^a	2-F
2-168	CH ₂ CMe ₂ OH	Me	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-169	CH ₂ CMe ₂ OH	Me	H		B	2-Me-3-F
2-170	CH ₂ CMe ₂ OH	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me-5-F
2-171	CH ₂ CMe ₂ OH	Me	H	A ^b	B ^a	2-Cl-5-F
2-172	CH ₂ CMe ₂ OH	Et	H	A ^b	B ^a	-
2-173	CH ₂ CMe ₂ OH	Et	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-174	CH ₂ CMe ₂ OH	Et	H	A ^b	B ^a	2-F
2-175	CH ₂ CMe ₂ OH	Et	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-176	CH ₂ CMe ₂ OH	Et	H	A ^b	B ^a	2-Me-3-F
2-177	CH ₂ CMe ₂ OH	Et	H	A ^b	B ^a	2-Me-5-F
2-178	CH ₂ CMe ₂ OH	Et	H	A ^b	B ^a	2-Cl-5-F
2-179	CH ₂ CMe ₃	Me	H	A ^b	B ^a	-
2-180	CH ₂ CMe ₃	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-181	CH ₂ CMe ₃	Me	H	A ^b	B ^a	2-F
2-182	CH ₂ CMe ₃	Me	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-183	CH ₂ CMe ₃	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me-3-F
2-184	CH ₂ CMe ₃	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me-5-F

ES 2 382 572 T3

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	R ³	R ⁴	A	B	R ¹²
2-185	CH ₂ CMe ₃	Me	H	A ^b	B ^a	2-Cl-5-F
2-186	CH ₂ CMe ₃	Et	H	A ^b	B ^a	-
2-187	CH ₂ CMe ₃	Et	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-188	CH ₂ CMe ₃	Et	H	A ^b	B ^a	2-F
2-189	CH ₂ CMe ₃	Et	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-190	CH ₂ CMe ₃	Et	H	A ^b	B ^a	2-Me-3-F
2-191	CH ₂ CMe ₃	Et	H	A ^b	B ^a	2-Me-5-F
2-192	CH ₂ CMe ₃	Et	H	A ^b	B ^a	2-Cl-5-F
2-193	CH ₂ CMe ₂ OH	Et	H	A ^b	B ^a	2-Et
2-194	CH ₂ CMe ₂ OH	nPr	H	A ^b	B ^a	2-Me-5-F
2-195	CH ₂ CMe ₂ OH	nPr	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-196	CH ₂ CMe ₃	nPr	H	A ^b	B ^a	2-Me-5-F
2-197	(CH ₂)CMe ₂ OH	Me	H	A ^b	B ^a	2-Et
2-198	CH ₂ CMe ₃	Me	H	A ^b	B ^a	2-Et
2-199	CH ₂ CMe ₃	Et	H	A ^b	B ^a	2-Et
2-200	CH ₂ CMe ₃	nPr	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-201	(CH ₂)CMe ₂ OH	Et	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-202	(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	Et	H	A ^b	B ^a	2-Me-5-F
2-203	(CH ₂)CMe ₂ OH	Me	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-204	(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me-5-F
2-205	(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	Et	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-206	(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	Et	H	A ^b	B ^a	2-Cl-5-F
2-207	(CH ₂)CMe ₂ OH	Et	H	A ^b	B ^a	2-Et
2-208	CH ₂ CMe ₃	cPr	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2,209	CH ₂ CMe ₃	cPr	H	A ^b	B ^a	2-Cl-5-F
2-210	(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	Me	H	A ^b	B ^a	2-Cl-5-F
2-211	iBu	nPr	H	A ^b	B ^a	2-Me-5-F
2-212	iBu	cPr	H	A ^b	B ^a	2-Cl-5-F
2-213	CH ₂ CMe ₃	nPr	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-214	CH ₂ CMe ₃	nPr	H	A ^b	B ^a	2-Me-3-F
2-215	iBu	nPr	H	A ^b	B ^a	2-Me-3-F
2-216	iBu	nPr	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-217	CH ₂ CMe ₃	nPr	H	A ^b	B ^a	2-Cl-5-F
2-218	iBu	nPr	H	A ^b	B ^a	2-Cl

ES 2 382 572 T3

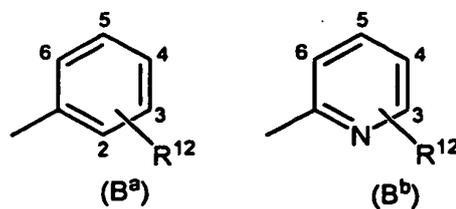
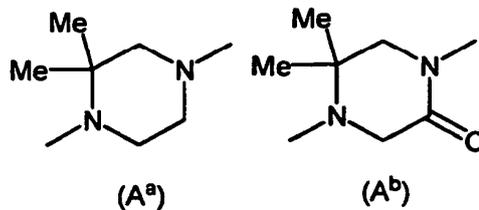
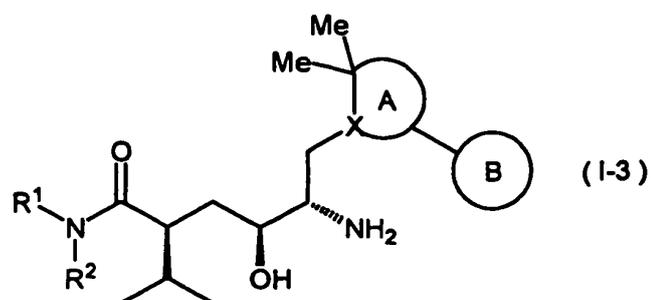
(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	R ³	R ⁴	A	B	R ¹²
2-219	CH ₂ CMe ₃	cPr	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-220	iBu	cPr	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-221	iBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-Et
2-222	4-F-Ph	Et	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-223	4-F-Ph	Et	H	A ^b	B ^a	2-Cl-5-F
2-224	iBu	nPr	H	A ^b	B ^a	2-Cl-5-F
2-225	iBu	cPr	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-226	CH ₂ CMe ₃	cPr	H	A ^b	B ^a	2-Me-3-F
2-227	iBu	iBu	H	A ^b	B ^a	2-Me-5-F
2-228	CH ₂ CMe ₃	iBu	H	A ^b	B ^a	2-Me-5-F
2-229	CH ₂ CMe ₃	iBu	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-230	iBu	iBu	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-231	iBu	cPr	H	A ^b	B ^a	2-Me-3-F
2-232	CH ₂ CMe ₃	iBu	H	A ^b	B ^a	2-Cl-5-F
2-233	cHx	Me	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-234	iBu	iBu	H	A ^b	B ^a	2-Cl-5-F
2-235	4-F-Ph	Me	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-236	CH ₂ CMe ₃	Me	H	A ^b	B ^a	2,3-di-F
2-237	CH ₂ CMe ₃	Me	H	A ^b	B ^a	2,6-di-F
2-238	cPn	Me	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-239	iBu	CMe ₂ OH	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-240	CH ₂ CMe ₃	CMe ₂ OH	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-241	CH ₂ CMe ₃	Me	H	A ^b	B ^a	2-CF ₃
2-242	CH ₂ CMe ₃	Me	H	A ^b	B ^a	2-Cl-4-F
2-243	CH ₂ CMe ₃	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me-4-F
2-244	CH ₂ CMe ₃	Me	H	A ^b	B ^a	2,5-di-F
2-245	cHx	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me
2-246	cHx	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me-5-F
2-247	(S)Bu-Me	Me	H	A ^b	B ^a	2-Cl
2-248	cHx	Me	H	A ^b	B ^a	2,3-di-F
2-249	cHx	Me	H	A ^b	B ^a	2,6-di-F
2-250	cPn	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me-5-F
2-251	(S)Bu-Me	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me-5-F
2-252	cPn	Me	H	A ^b	B ^a	2,3-di-F

(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	R ³	R ⁴	A	B	R ¹²
2-253	cPn	Me	H	A ^b	B ^a	2,6-di-F

[Tabla 3]



Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	R ²	R ⁴	A	B	R ¹²
3-1	nBu	Me	H	A ^b	B ^a	-
3-2	nBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me
3-3	nBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-F
3-4	nBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-Cl
3-5	nBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me-3-F
3-6	nBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me-5-F
3-7	nBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-Cl-5-F
3-8	nBu	Et	H	A ^b	B ^a	-
3-9	nBu	Et	H	A ^b	B ^a	2-Me
3-10	nBu	Et	H	A ^b	B ^a	2-F
3-11	nBu	Et	H	A ^b	B ^a	2-Cl
3-12	nBu	Et	H	A ^b	B ^a	2-Me-3-F
3-13	nBu	Et	H	A ^b	B ^a	2-Me-5-F

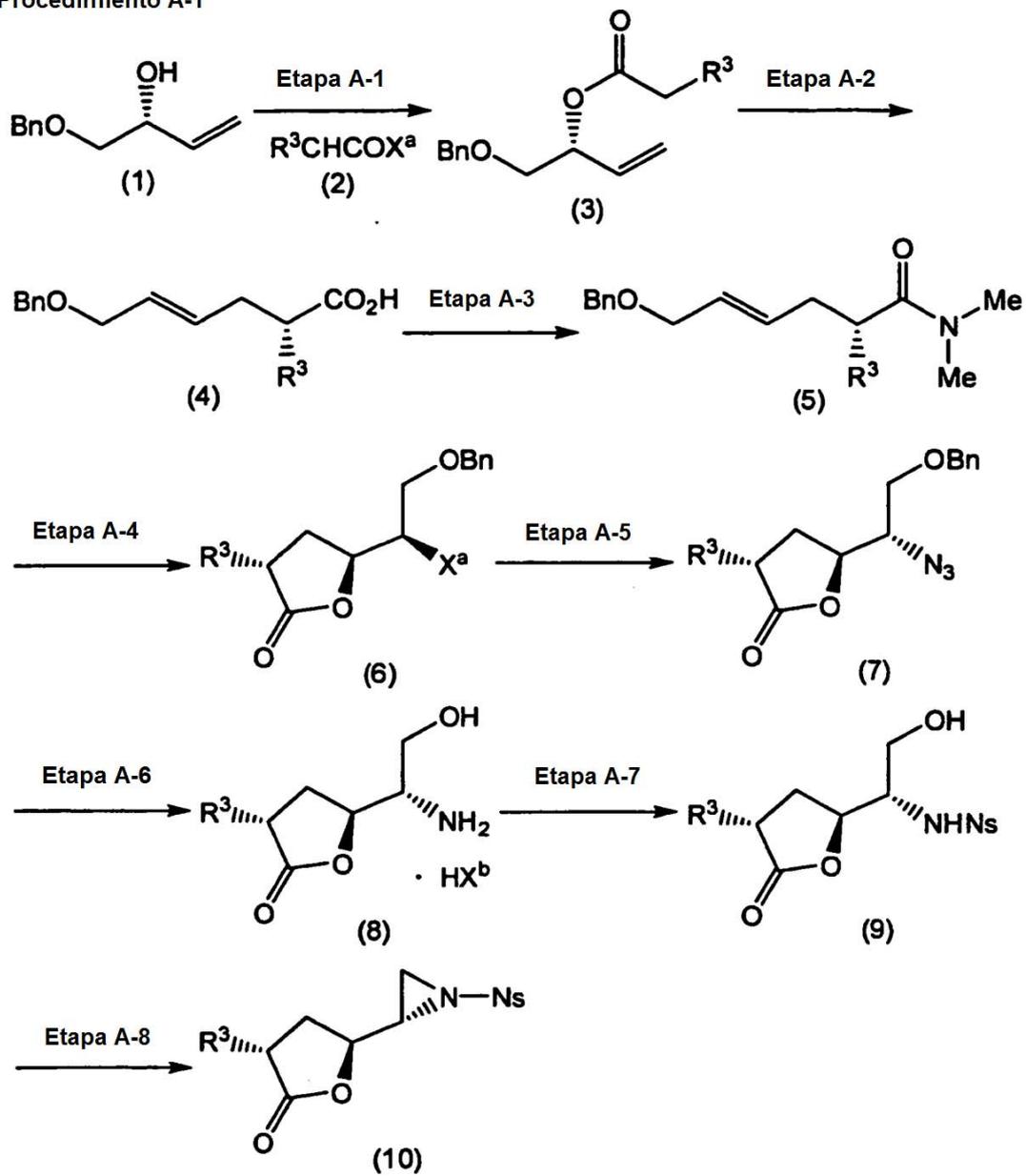
(Continuación)

Nº de Compuesto Ejemplar	R ¹	R ²	R ⁴	A	B	R ¹²
3-14	nBu	Et	H	A ^b	B ^a	2-Cl-5-F
3-15	iBu	Me	H	A ^b	B ^a	-
3-16	iBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me
3-17	iBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-F
3-18	iBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-Cl
3-19	iBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me-3-F
3-20	iBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-Me-5-F
3-21	iBu	Me	H	A ^b	B ^a	2-Cl-5-F

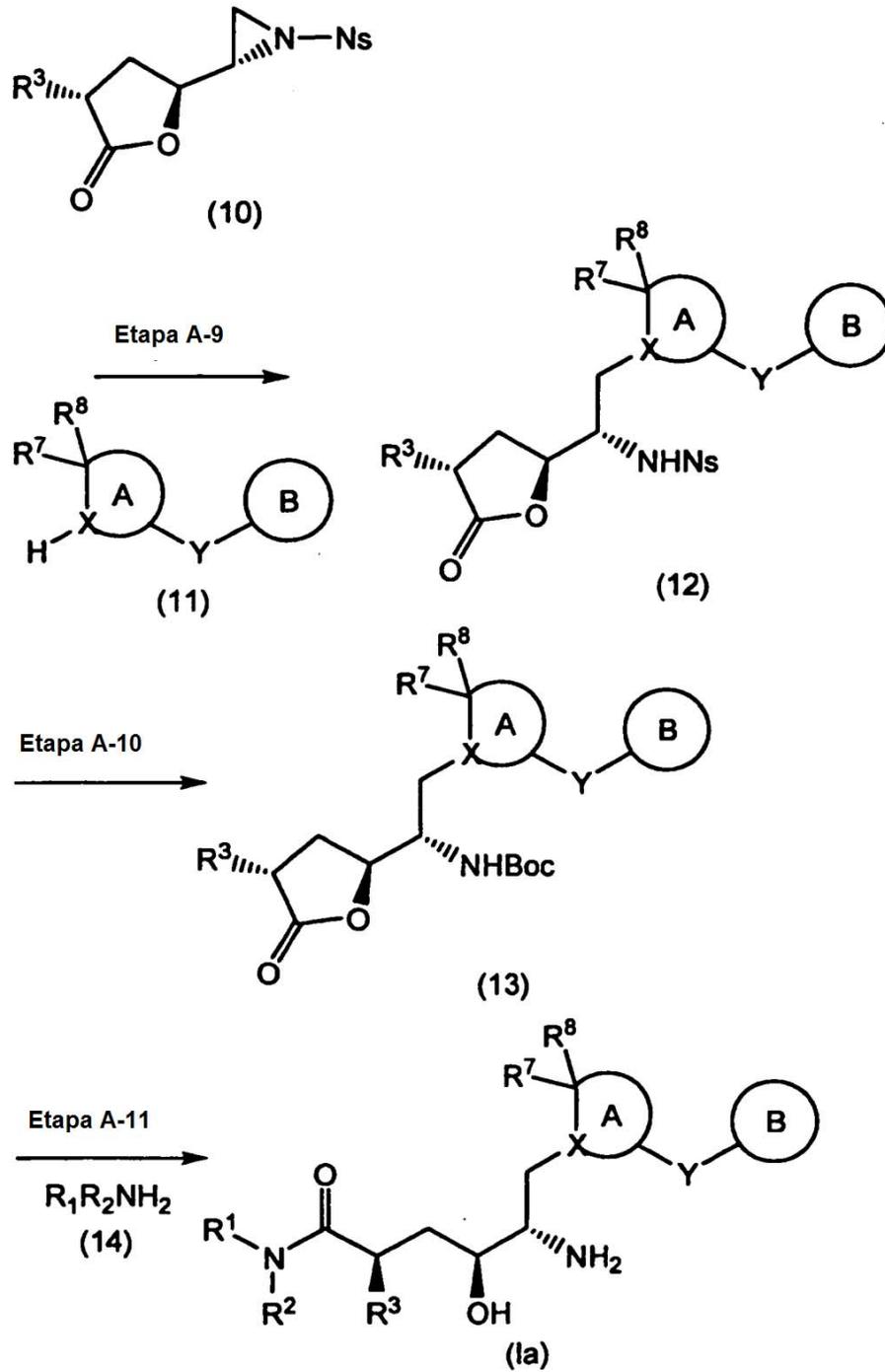
- Entre los compuestos que se muestran en las Tablas 1 a 3 anteriores, un compuesto preferido es un compuesto de N° de Compuesto Ejemplar 1-2, 1-11, 1-14, 1-16, 1-18, 1-24, 1-44, 1-45, 1-46, 1-47, 1-49, 1-54, 1-55, 1-71, 1-72, 1-73, 1-75, 1-79, 1-82, 1-85, 1-87, 1-89, 1-121, 1-122, 1-135, 1-142, 1-168, 1-170, 1-179, 1-195, 1-197, 1-211, 1-213, 1-244, 1-288, 1-403, 1-423, 1-426, 1-429, 1-432, 1-433, 1-434, 1-436, 1-438, 1-440, 1-446, 1-447, 1-466, 1-467, 1-468, 1-469, 1-491, 1-493, 1-494, 1-495, 1-496, 1-502, 1-505, 1-510, 1-512, 1-578, 1-612, 1-619, 1-645, 1-647, 1-656, 1-672, 1-674, 1-690, 1-726, 1-1041, , 1-732, 1-734, 1-739, 1-740, 1-756, 1-757, 1-758, 1-760, 1-770, 1-774, 1-776, 1-782, 1-791, 1-825, 1-826, 1-827, 1-833, 1-841, 1-842, 1-872, 1-876, 1-884, 1-900, 1-918, 1-920, 1-926, 1-935, 1-969, 1-970, 1-971, 1-972, 1-973, 1-974, 1-975, 1-976, 1-977, 1-978, 1-979, 1-980, 1-981, 1-982, 1-983, 1-984, 1-985, 1-986, 1-987, 1-988, 1-989, 1-990, 1-991, 1-992, 1-993, 1-994, 1-995, 1-996, 1-997, 1-998, 1-999, 1-1000, 1-1001, 1-1002, 1-1003, 1-1004, 1-1005, 1-1006, 1-1007, 1-1008, 1-1009, 1-1010, 1-1011, 1-1012, 1-1013, 1-1014, 1-1015, 1-1016, 1-1017, 1-1018, 1-1019, 1-1020, 1-1021, 1-1022, 1-1023, 1-1024, 1-1025, 1-1026, 1-1027, 1-1028, 1-1029, 1-1030, 1-1031, 1-1032, 1-1033, 1-1034, 1-1035, 1-1036, 1-1037, 1-1038, 1-1039, 1-1040, 1-1042, 1-1042, 2-147, 2-154, 2-156, 2-157, 2-161, 2-162, 2-163, 2-164, 2-168, 2-170, 2-171, 2-173, 2-175, 2-177, 2-178, 2-179, 2-180, 2-182, 2-183, 2-184, 2-185, 2-187, 2-189, 2-191, 2-192, 2-193, 2-194, 2-195, 2-196, 2-197, 2-198, 2-199, 2-200, 2-201, 2-202, 2-203, 2-204, 2-205, 2-206, 2-207, 2-208, 2-209, 2-210, 2-211, 2-212, 2-213, 2-214, 2-215, 2-216, 2-217, 2-218, 2-219, 2-220, 2-221, 2-222, 2-223, 2-224, 2-225, 2-226, 2-227, 2-228, 2-229, 2-230, 2-231, 2-232, 2-233, 2-234, 2-235, 2-236, 2-237, 2-238, 2-239, 2-240, 2-241, 2-242, 2-243, 2-244, 2-245, 2-246, 2-247, 2-248, 2-249, 2-250, 2-251, 2-252, 2-253, 3-4 ó 3-18,
- un compuesto más preferido es un compuesto de N° de Compuesto Ejemplar 1-2, 1-16, 1-44, 1-45, 1-46, 1-89, 1-122, 1-170, 1-244, 1-288, 1-403, 1-423, 1-426, 1-429, 1-433, 1-434, 1-436, 1-438, 1-440, 1-446, 1-447, 1-466, 1-467, 1-468, 1-469, 1-491, 1-493, 1-494, 1-495, 1-496, 1-502, 1-505, 1-510, 1-512, 1-578, 1-647, 1-726, 1-732, 1-734, 1-739, 1-740, 1-756, 1-757, 1-758, 1-774, 1-782, 1-791, 1-826, 1-827, 1-833, 1-841, 1-842, 1-876, 1-884, 1-918, 1-926, 1-969, 1-974, 1-975, 1-977, 1-981, 1-982, 1-983, 1-994, 1-995, 1-1004, 1-1005, 1-1013, 1-1014, 1-1017, 1-1022, 1-1023, 1-1031, 1-1038, 2-147, 2-154, 2-156, 2-157, 2-161, 2-162, 2-163, 2-168, 2-175, 2-179, 2-180, 2-182, 2-183, 2-184, 2-185, 2-187, 2-189, 2-191, 2-192, 2-198, 2-199, 2-200, 2-208, 2-209, 2-211, 2-213, 2-217, 2-218, 2-222, 2-229, 2-230, 2-233, 2-235, 2-236, 2-237, 2-238, 2-241, 2-242, 2-243, 2-244, 2-245, 2-246, 2-247, 2-248, 2-249, 2-250, 2-251, 2-252 ó 2-253,
- un compuesto aun más preferido es un compuesto de N° de Compuesto Ejemplar 1-46, 1-89, 1-170, 1-647, 1-740, 1-826, 1-827, 1-833, 1-841, 1-842, 1-876, 1-1017, 1-1022, 2-161, 2-162, 2-163, 2-179, 2-180, 2-182, 2-183, 2-184, 2-185, 2-187, 2-189, 2-191, 2-192, 2-198, 2-199, 2-200, 2-229, 2-233, 2-236, 2-237, 2-241, 2-242, 2-243, 2-244, 2-245, 2-246, 2-248, 2-249, 2-250, 2-251, 2-252 ó 2-253, y
- un compuesto más preferido todavía es un compuesto de N° de Compuesto Ejemplar 1-46: butilamida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico,
- N° de Compuesto Ejemplar 1-89: butilamida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico,
- N° de Compuesto Ejemplar 1-170: [(S)-2-metilbutil]amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico,
- N° de Compuesto Ejemplar 1-647: ciclopentilamida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico,
- N° de Compuesto Ejemplar 1-740: isobutilamida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico,
- N° de Compuesto Ejemplar 1-842: (2,2-dimetilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico,
- N° de Compuesto Ejemplar 2-182: (2,2-dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico,

- Nº de Compuesto Ejemplar 2-184: (2,2-dimetilpropil)amida del ácido
(2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico,
Nº de Compuesto Ejemplar 2-185: (2,2-dimetilpropil)amida del ácido
(2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico,
- 5 N° de Compuesto Ejemplar 2-187: (2,2-dimetilpropil)amida del ácido
(2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-2-etil-4-hidroxihexanoico,
N° de Compuesto Ejemplar 2-189: (2,2-dimetilpropil)amida del ácido
(2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-2-etil-4-hidroxihexanoico,
N° de Compuesto Ejemplar 2-200: (2,2-dimetilpropil)amida del ácido
10 (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-propilhexanoico,
N° de Compuesto Ejemplar 2-245: ciclohexilamida del ácido
(2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico,
N° de Compuesto Ejemplar 2-246: ciclohexilamida del ácido
(2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico,
- 15 N° de Compuesto Ejemplar 2-249: (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-
hidroxi-2-metilhexanoico ciclohexilamida del ácido,
N° de Compuesto Ejemplar 2-250: ciclopentilamida del ácido
(2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico,
N° de Compuesto Ejemplar 2-251: [(S)-2-metilbutil]amida del ácido
20 (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico,
N° de Compuesto Ejemplar 2-252: ciclopentilamida del ácido
(2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,3-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico o
N° de Compuesto Ejemplar 2-253: ciclopentilamida del ácido
(2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico.
- 25 El compuesto representado por la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención puede prepararse de
acuerdo con los Sigüientes Procedimientos A a D.

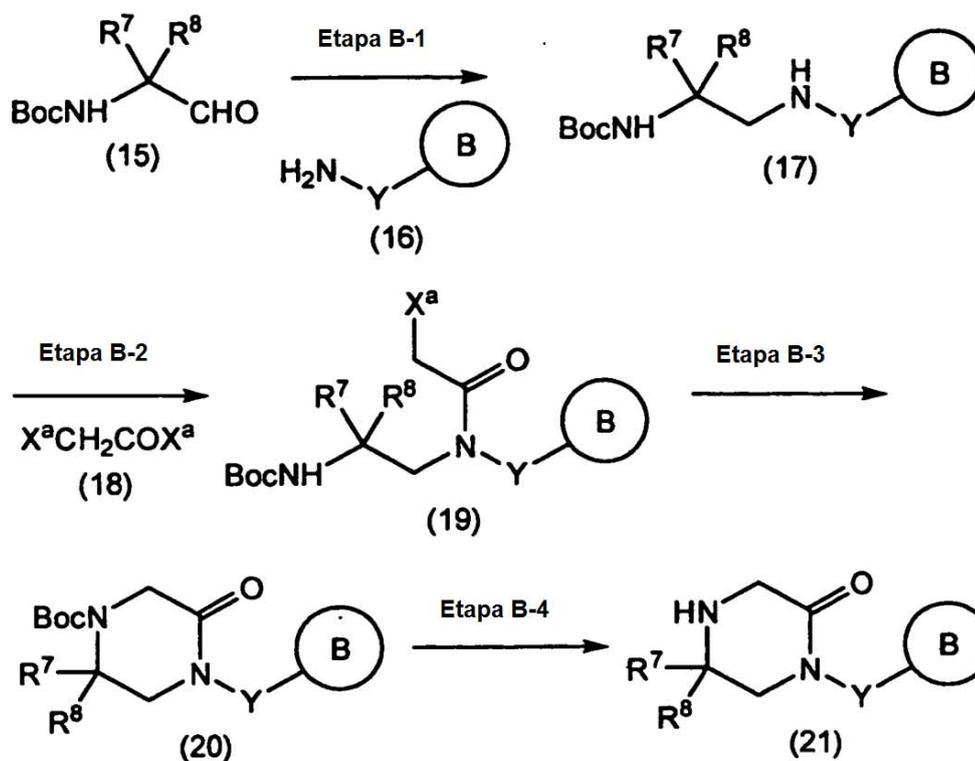
Procedimiento A-1



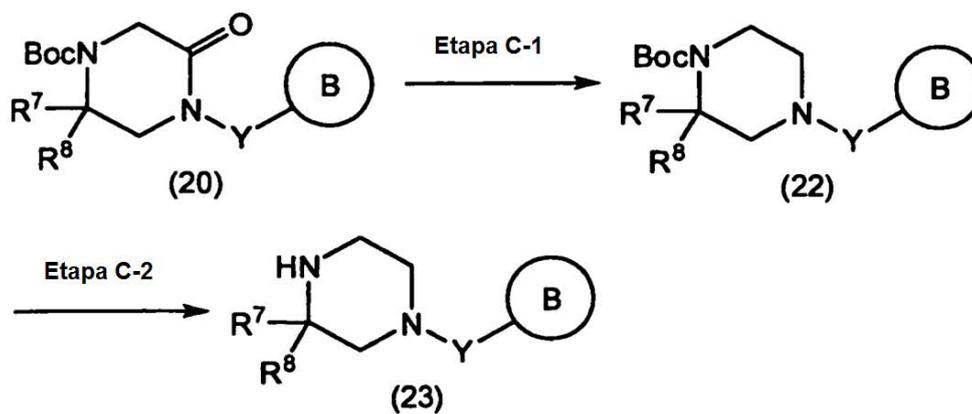
Procedimiento A-2



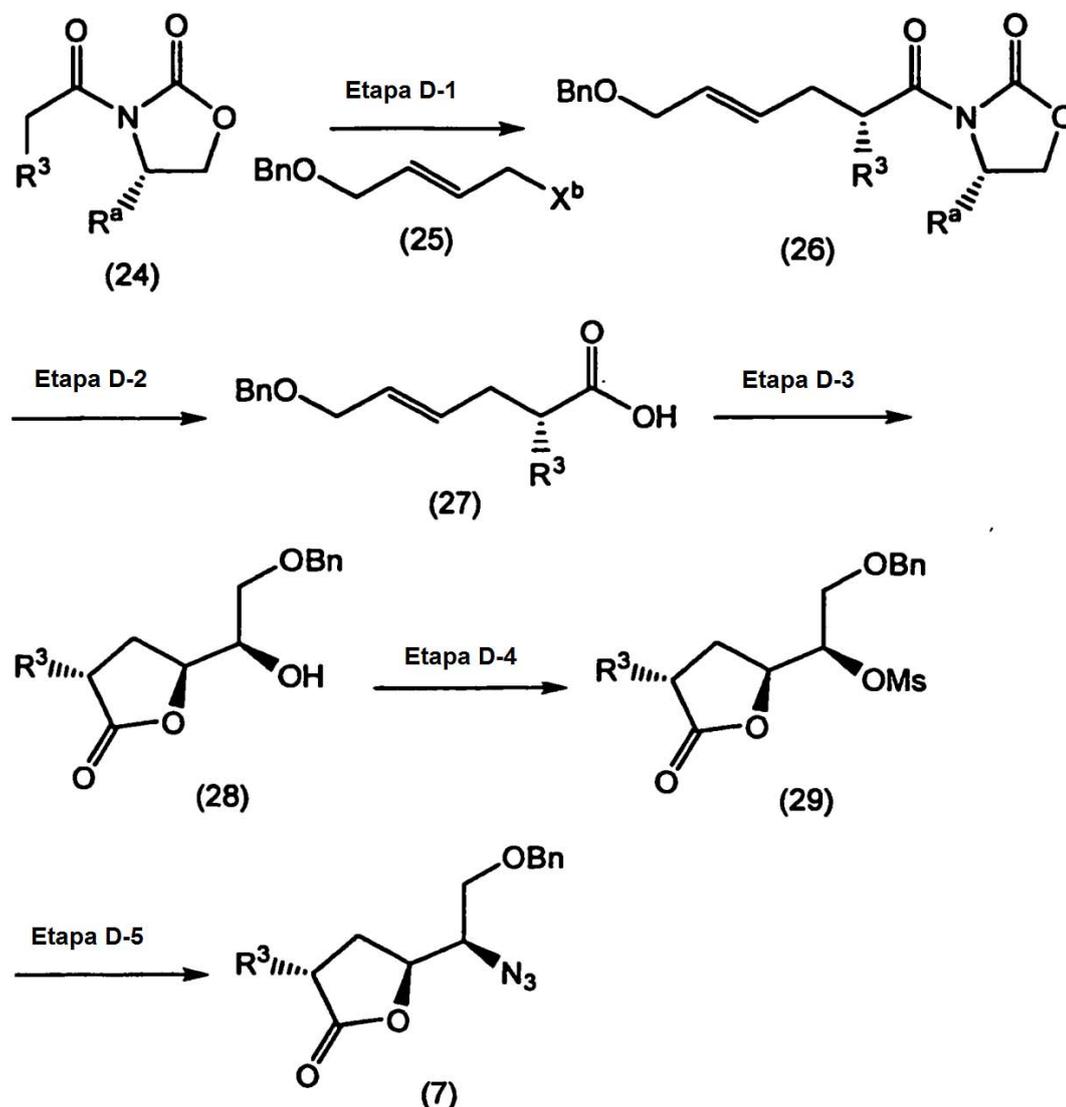
Procedimiento B



Procedimiento C



Procedimiento D



En las fórmulas estructurales anteriores de los compuestos de acuerdo con los Procedimientos A a D, R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^8 , A, B, X e Y son como se han definido para la fórmula (I), R^a representa un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, X^a representa un grupo cloro, un grupo bromo o un grupo yodo, X^b representa un grupo cloro, un grupo bromo, un grupo yodo o un grupo metanosulfonilo, Boc representa un grupo terc-butoxicarbonilo, y Ns representa un grupo o-nitrobenzenosulfonilo.

En la reacción en cada una de las siguientes etapas de los Procedimientos A a D, cuando el compuesto, como un sustrato de reacción, tiene un grupo que inhibe la reacción pretendida, tal como un grupo amino, un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo, es posible introducir adecuadamente un grupo protector en el grupo y eliminar el grupo protector introducido cuando sea necesario. Dicho grupo protector no está particularmente limitado siempre y cuando sea un grupo protector de uso común, y pueden describirse grupos protectores, por ejemplo, en T. W. Greene, P. G. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis. Tercera Edición, 1999, John Wiley & Sons, Inc. Las reacciones para introducir y eliminar el grupo protector pueden realizarse de acuerdo un procedimiento habitual, tal como un procedimiento que se describe en la referencia anterior.

El disolvente usado en la reacción en cada una de las siguientes etapas de los Procedimientos A a D no está particularmente limitado, siempre y cuando no inhiba la reacción y disuelva el material de partida de alguna manera. El disolvente se selecciona, por ejemplo, entre el siguiente grupo de disolventes. El grupo de disolventes consiste en hidrocarburos alifáticos, tales como hexano, pentano, éter de petróleo y ciclohexano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno y diclorobenceno; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahydrofurano, dioxano, dimetoxietano y dimetil éter de dietilenglicol; cetonas, tales como acetona, metil etil cetona,

metil isobutil cetona y ciclohexanona; ésteres, tales como acetato de etilo, acetato de propilo y acetato de butilo; nitrilos, tales como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo e isobutironitrilo; ácidos carboxílicos, tales como ácido acético y ácido propiónico; alcoholes, tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2- propanol, 1-butanol, 2-butanol, 2-metil-1-propanol y 2-metil-2-propanol; amidas, tales como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona y triamida hexametilfosforica; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido y sulfolano; agua; y mezclas de los mismos.

El ácido usado en la reacción en cada una de las siguientes etapas de los Procedimientos A a D no está particularmente limitado, siempre y cuando no inhiba la reacción. El ácido se selecciona entre el siguiente grupo de ácidos. El grupo de ácidos consisten en ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido nítrico; ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético y ácido pentafluoropropiónico; y ácido sulfónicos orgánico, tales como ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido canforsulfónico.

La base usada en la reacción en cada una de las siguientes etapas de los Procedimientos A a D no está particularmente limitada, siempre y cuando no inhiba la reacción. La base se selecciona entre el siguiente grupo de bases. El grupo de bases consiste en carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato potásico y carbonato de cesio; bicarbonatos de metales alcalinos, tales como bicarbonato de litio, bicarbonato sódico y bicarbonato potásico; hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de litio, hidróxido sódico e hidróxido potásico; hidróxidos de metales alcalinotérreos, tales como hidróxido de calcio e hidróxido de bario; hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro de litio, hidruro sódico e hidruro potásico; amidas de metales alcalinos, tales como amida de litio, amida de sodio y amida de potasio; alcóxidos de metales alcalinos, tales como metóxido de litio, metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido sódico y terc-butóxido potásico; alquilamidas de litio, tales como diisopropilamida de litio; sililamidas, tales como bistrimetilsililamida de litio y bistrimetilsililamida de sodio; alquilitios, tales como n-butillitio, sec-butillitio y terc-butillitio; haluros de alquilmagnesio, tales como cloruro de metilmagnesio, bromuro de metilmagnesio, yoduro de metilmagnesio, cloruro de etilmagnesio, bromuro de etilmagnesio, cloruro de isopropilmagnesio, bromuro de isopropilmagnesio y cloruro de isobutilmagnesio; y aminas orgánicas, tales como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, N-etilmorfolina, piridina, picolina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, 4-pirrolidinopiridina, 2,6-di(terc-butil)-4-metilpiridina, quinolina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU).

En la reacción en cada una de las siguientes etapas de los Procedimientos A a D, la temperatura de reacción varía dependiendo del disolvente, del material de partida, del reactivo y similares, y el tiempo de reacción varía dependiendo del disolvente, del material de partida, del reactivo, la temperatura de reacción y similares.

En la reacción en cada una de las siguientes etapas de los Procedimientos A a D, el compuesto deseado en cada etapa se aísla de la mezcla de reacción de acuerdo con un procedimiento habitual después de que se complete la reacción. El compuesto deseado se obtiene mediante (i) eliminación del material insoluble, tal como un catalizador por filtración según sea necesaria, (ii) adición de agua y un disolvente inmiscible con agua (tal como cloruro de metileno, éter dietílico o acetato de etilo) a la mezcla de reacción para extraer el compuesto deseado, (iii) lavado de la fase orgánica con agua y secado de la fase sobre un agente de secado, tal como sulfato de magnesio anhidro, y (iv) evaporación del disolvente, por ejemplo. El compuesto deseado resultante puede purificarse adicionalmente según sea necesario por un procedimiento habitual, tal como recristalización, reprecipitación o cromatografía en columna sobre gel de sílice. El compuesto deseado en cada etapa también puede usarse para la siguiente reacción según está, sin purificación.

En cada etapa, pueden separarse isómeros ópticos por cristalización fraccionada usando una amina ópticamente activa, tal como deshidroabietilamina o por separación, usando una columna ópticamente activa.

La reacción en cada etapa de los Procedimientos A a D se describe a continuación.

(Procedimiento A)

El Procedimiento A consiste en el Procedimiento A-1 y el Procedimiento A-2 y es un procedimiento para preparar un compuesto que tiene la fórmula (Ia) incluida en la fórmula (I).

(Etapa A-1)

La Etapa A-1 es una etapa de hacer reaccionar un compuesto (1) con un compuesto (2) en presencia de una base. El compuesto (1) puede prepararse de acuerdo con el procedimiento descrito en Tetrahedron Lett., 1989, vol. 28, p. 6497. El compuesto (2) es conocido o se prepara fácilmente a partir de un compuesto conocido.

Preferentemente, la base usada es un bicarbonato de metal alcalino, un hidróxido de metal alcalino, un hidruro de metal alcalino, una amida de metal alcalino, un alcóxido de metal alcalino, una alquilamida de litio, una sililamida, un alquilitio, un haluro de alquilmagnesio o una amina orgánica, más preferentemente un haluro de alquilmagnesio o una amina orgánica, y lo más preferido bromuro de etilmagnesio, trietilamina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina o a combinación de los mismos.

Preferentemente, el disolvente usado es un hidrocarburo alifático, un hidrocarburo aromático, un hidrocarburo halogenado, un éter o un éster, más preferentemente un éter o un hidrocarburo halogenado, y lo más preferido tetrahidrofurano o cloruro de metileno.

Preferentemente, la temperatura de reacción es de -78 a 150 °C, y más preferentemente de -30 a 40 °C.

- 5 Preferentemente, el tiempo de reacción es de cinco minutos a 96 horas, y más preferentemente de 15 minutos a 48 horas.

(Etapa A-2)

La Etapa A-2 es una etapa de un tratamiento de un compuesto (3) obtenido en la Etapa A-1 con un reactivo de sililación y una base.

- 10 El reactivo de sililación usado puede ser un clorosilano, tal como clorotrimetilsilano, clorotrietilsilano o t-butildimetilclorosilano, o un triflato de sililo, tal como triflato de trimetilsililo, triflato de trietilsililo o triflato de t-butildimetilsililo, por ejemplo, y es preferentemente un clorosilano, y lo más preferido clorotrimetilsilano.

Preferentemente, la base usada es una alquilamida de litio, una sililamida o un alquillitio, más preferentemente una alquilamida de litio, y lo más preferido diisopropilamida de litio.

- 15 Preferentemente, el disolvente usado es un hidrocarburo alifático, un hidrocarburo aromático o un éter, más preferentemente un éter, y lo más preferido tetrahidrofurano.

Preferentemente, la temperatura de reacción es de -78 a 100 °C, y más preferentemente de -78 a 40 °C.

Preferentemente, el tiempo de reacción es de 30 minutos a 96 horas, y más preferentemente de 1 a 24 horas.

(Etapa A-3),

- 20 La Etapa A-3 consiste en

(Etapa A-3a): una etapa de hacer reaccionar un compuesto (4) obtenido en la Etapa A-2 con un reactivo de halogenación; y

(Etapa A-3b): una etapa de hacer reaccionar un compuesto obtenido en la Etapa A-3a con dimetilamina en presencia de una base.

- 25 (Etapa A-3a)

El reactivo de halogenación usado puede ser cloruro de tionilo; un haluro fosforoso, tal como tricloruro fosforoso, oxitricloruro fosforoso, pentacloruro de fósforo, tribromuro fosforoso o pentabromuro fosforoso; cloruro de oxalilo; o una combinación de un reactivo seleccionado entre el grupo que consiste en tetracloruro de carbono, tetrabromuro de carbono, hexacloroetano, N-clorosuccinimida, ácido N-bromosuccínico y trifenilfosfina, por ejemplo, y es preferentemente cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, y lo más preferido cloruro de oxalilo. Se prefiere más una combinación del reactivo de halogenación anterior y N,N-dimetilformamida.

- 30

Preferentemente, el disolvente usado es un hidrocarburo alifático, un hidrocarburo aromático, un hidrocarburo halogenado, un éter, un éster o un nitrilo, más preferentemente un hidrocarburo aromático o un hidrocarburo halogenado, y lo más preferido cloruro de metileno. Esta etapa también puede realizarse en ausencia de un disolvente.

- 35 Preferentemente, la temperatura de reacción es de -78 a 150 °C, y más preferentemente de 0 a 80 °C.

Preferentemente, el tiempo de reacción es de 30 minutos a 96 horas, y más preferentemente de 60 minutos a seis horas.

(Etapa A-3b)

- 40 Preferentemente, la base usadas es un bicarbonato de metal alcalino, un hidróxido de metal alcalino, un hidruro de metal alcalino, una amida de metal alcalino, un alcóxido de metal alcalino, una alquilamida de litio, una sililamida, un alquillitio o una amina orgánica, más preferentemente una amina orgánica, y lo más preferido dimetilamina. En esta etapa, se usa preferentemente una solución de dimetilamina en un alcohol o agua, y se usa más preferentemente una solución de dimetilamina en agua.

El disolvente usado es el mismo que en la Etapa A-3a.

- 45 Preferentemente, la temperatura de reacción es de -78 a 150 °C, y más preferentemente de -30 a 40 °C.

Preferentemente, el tiempo de reacción es de cinco minutos a 96 horas, y más preferentemente de cinco minutos a 24 horas.

En la Etapa A-3, el compuesto (4) también puede hacerse reaccionar con dimetilamina en presencia de un agente de condensación.

El agente de condensación usado no está particularmente limitado, siempre y cuando se use para una reacción de aminación. El agente de condensación puede ser un agente de condensación descrito en R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations. Segunda Edición, 1999, John Wiley & Sons, Inc., o similares. Por ejemplo, el agente de condensación usado puede ser

(i) una combinación de un fosfoéster, tal como cianuro de dietilfosforilo y la base siguiente;

(ii) una carbodiimida, tal como 1,3-diciclohexilcarbodiimida, 1,3-diisopropilcarbodiimida o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC); una combinación de la carbodiimida anterior y la base anterior; una combinación de la carbodiimida anterior y un compuesto de N-hidroxi, tal como N-hidroxisuccinimida; o

(iii) un compuesto de imidazol, tal como N,N'-carbonildiimidazol (CDI).

(Etapa A-4)

La Etapa A-4 es una etapa de un tratamiento de un compuesto (5) obtenido en la Etapa A-3 con un reactivo de halogenación.

El reactivo de halogenación puede ser un halógeno, tal como cloro, bromo o yodo; una N-halogenoamida, tal como N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida o 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina; o una α -haloacetona, tal como 5,5-dibromo-ácido de Meldrum, y es preferentemente una N-halogenoamida, y lo más preferido N-bromosuccinimida. En esta etapa, el reactivo de halogenación es preferentemente un reactivo de brominación. En esta etapa, puede usarse adecuadamente un aditivo según sea necesario. Preferentemente, el aditivo usado es ácido acético o fosfato ácido de sodio, y lo más preferido ácido acético.

Preferentemente, el disolvente usado es un hidrocarburo alifático, un hidrocarburo aromático, un hidrocarburo halogenado, un éter, un éster, un nitrilo, una amida, agua o una mezcla de los mismos, más preferentemente una mezcla de un éter y agua, y lo más preferido una mezcla de tetrahydrofurano y agua.

Preferentemente, la temperatura de reacción es de -78 a 150 °C, y más preferentemente de -30 a 40 °C.

Preferentemente, el tiempo de reacción es de cinco minutos a 96 horas, y más preferentemente de 30 minutos a 24 horas.

(Etapa A-5)

La Etapa A-5 es una etapa de un tratamiento de un compuesto (6) obtenido en la Etapa A-4 con un reactivo de azidación.

El reactivo de azidación usado puede ser una azida metálica, tal como azida de litio o azida sódica; una azida de amonio, tal como azida de tetra-n-butilamonio; o una azida de sililo, tal como trimetilsililazida, por ejemplo, y es preferentemente una azida metálica, y lo más preferido azida sódica. En esta etapa, el reactivo de azidación puede usarse adecuadamente junto con un aditivo según sea necesario. Preferentemente, el aditivo usado es un catalizador de transferencia de fase, tal como bromuro de tetra-n-butilamonio, cloruro de benciltrietilamonio, Aliquat 336 (marca comercial), 15-corona-5-éter o 18-corona-6-éter.

Preferentemente, el disolvente usado es un hidrocarburo alifático, un hidrocarburo aromático, un hidrocarburo halogenado, un éter, un éster, un nitrilo, una amida, un sulfóxido, agua o una mezcla de los mismos, más preferentemente una amida, un sulfóxido o una mezcla de un hidrocarburo aromático y agua, y lo más preferido N,N'-dimetilpropilourea.

Preferentemente, la temperatura de reacción es de 0 a 150 °C, más preferentemente de 20 a 100 °C, y lo más preferido de 40 a 60 °C.

Preferentemente, el tiempo de reacción es de cinco minutos a siete días, y más preferentemente de 30 minutos a 96 horas.

(Etapa A-6)

La Etapa A-6 es una etapa de reducción de un compuesto (7) obtenido en la Etapa A-5.

Preferentemente, esta etapa se realiza por reducción catalítica. El catalizador usado para la reducción catalítica puede ser un compuesto de paladio, tal como paladio-carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio o paladio-sulfato de bario; un compuesto de platino, tal como óxido de platino o negro de platino; un compuesto de rodio, tal como rodio-óxido de aluminio o trifenilfosfin-cloruro de rodio; o un compuesto de níquel, tal como níquel Raney, por ejemplo, y es preferentemente un compuesto de paladio, y lo más preferido paladio-carbono.

La presión de hidrógeno en la reducción catalítica es preferentemente de 1 a 10 atm, y más preferentemente 1 atm.

5 Preferentemente, el disolvente usado es un hidrocarburo alifático, un hidrocarburo aromático, un hidrocarburo halogenado, un éter, un éster, un nitrilo, un alcohol, una amida, agua o una mezcla de los mismos, más preferentemente un éter o un alcohol, y lo más preferido etanol. En esta etapa, puede usarse adecuadamente un ácido según sea necesario. El ácido usado puede ser ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico, por ejemplo, y más preferentemente es ácido clorhídrico.

Preferentemente, la temperatura de reacción es de -20 a 200 °C, y más preferentemente de 0 a 100 °C.

Preferentemente, el tiempo de reacción es de cinco minutos a 96 horas, y más preferentemente 15 minutos a 24 horas.

(Etapa A-7)

10 La Etapa A-7 es una etapa de hacer reaccionar un compuesto (8) obtenido en la Etapa A-6 con cloruro de o-nitrobenzenosulfonilo en presencia de una base.

Preferentemente, la base usadas es un bicarbonato de metal alcalino, un hidróxido de metal alcalino, un alcóxido metálico o una amina orgánica, más preferentemente una amina orgánica, y lo más preferido trietilamina.

15 Preferentemente, el disolvente usado es un hidrocarburo alifático, un hidrocarburo aromático, un hidrocarburo halogenado, un éter, un éster, un nitrilo, un alcohol, una amida, agua o una mezcla de los mismos, más preferentemente una mezcla de un éter y agua, y lo más preferido una mezcla de tetrahidrofurano y agua.

Preferentemente, la temperatura de reacción es de -78 a 130 °C, y más preferentemente de -30 a 40 °C.

Preferentemente, el tiempo de reacción es de cinco minutos a 96 horas, y más preferentemente de cinco minutos a 24 horas.

20 (Etapa A-8)

La Etapa A-8 es una etapa de un tratamiento de un compuesto (9) obtenido en la Etapa A-7 con un agente de condensación por deshidratación.

25 Preferentemente, el agente de condensación por deshidratación usado es una combinación de un compuesto de ácido azodicarboxílico, tal como azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo, dimetilamida del ácido azodicarboxílico o dipiperidinamida del ácido azodicarboxílico y una fosfina, tal como trifenilfosfina o un vehículo de difenilfosfinopoliestireno, y lo más preferido una combinación de azodicarboxilato de dietilo y trifenilfosfina.

Preferentemente, el disolvente usado es un hidrocarburo alifático, un hidrocarburo aromático, un hidrocarburo halogenado, un éter, un éster, un nitrilo o una amida, más preferentemente un hidrocarburo aromático o un éter y lo más preferido tetrahidrofurano.

30 Preferentemente, la temperatura de reacción es de -78 a 150 °C, y más preferentemente de 0 a 60 °C.

Preferentemente, el tiempo de reacción es de un minuto a 24 horas, y más preferentemente un minuto a una hora.

(Etapa A-9)

35 La Etapa A-9 es una etapa de hacer reaccionar un compuesto (10) obtenido en la Etapa A-8 con un compuesto (11). El compuesto (11) es conocido, se prepara fácilmente a partir de un compuesto conocido o se prepara por el Procedimiento B o C.

Preferentemente, el disolvente usado es un hidrocarburo alifático, un hidrocarburo aromático, un hidrocarburo halogenado, un éter, un éster, un nitrilo o una amida, más preferentemente un hidrocarburo aromático o un éter, y lo más preferido tolueno.

Preferentemente, la temperatura de reacción es de 0 a 200 °C, y más preferentemente de 20 a 150 °C.

40 Preferentemente, el tiempo de reacción es de cinco minutos a 96 horas, y más preferentemente de 15 minutos a 24 horas.

(Etapa A-10)

La Etapa A-10 consiste en

45 (Etapa A-10a): una etapa de tratar un compuesto (12) obtenido en la Etapa A-9 con un reactivo de desprotección en presencia de una base; y

(Etapa A-10b): una etapa de hacer reaccionar un compuesto obtenido en la Etapa A-10a con dicarbonato de

di-terc-butilo en presencia de una base.

(Etapa A-10a)

5 El reactivo de desprotección usado puede ser una amina primaria o secundaria, tal como metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, n-propilamina, n-butilamina, pirrol, piperidina, morfolina, piperazina, N-metilpiperazina, hidrazina o N,N-dimetilhidrazina; o un tiol, tal como metanotiol, etanotiol, n-propanotiol, n-butanotiol, tiofenol o ácido tioglicólico, por ejemplo, y es preferentemente un tiol, y lo más preferido tiofenol.

Preferentemente, el disolvente usado es un hidrocarburo alifático, un hidrocarburo aromático, un hidrocarburo halogenado, un éster, un nitrilo, una amida o una mezcla de los mismos, más preferentemente un nitrilo o una amida, y lo más preferido N,N-dimetilformamida. En esta etapa, también puede usarse una amina orgánica como disolvente.

10 Preferentemente, la base usada es un carbonato de metal alcalino, un bicarbonato de metal alcalino, un hidruro de metal alcalino, una amida de metal alcalino, un alcóxido de metal alcalino, una alquilamida de litio, una sililamida, un alquilitio o una amina orgánica, más preferentemente un carbonato de metal alcalino, y lo más preferido carbonato de cesio.

Preferentemente, la temperatura de reacción es de -78 a 200 °C, y más preferentemente de 0 a 100 °C.

15 Preferentemente, el tiempo de reacción es de cinco minutos a 96 horas, y más preferentemente de 15 minutos a 24 horas.

(Etapa A-10b)

20 Preferentemente, la base usada es un carbonato de metal alcalino, un bicarbonato de metal alcalino, un hidruro de metal alcalino, un alcóxido metálico o una amina orgánica, más preferentemente una amina orgánica, y lo más preferido trietilamina.

Preferentemente, el disolvente usado es un hidrocarburo alifático, un hidrocarburo aromático, un hidrocarburo halogenado, un éster, un nitrilo, una amida, agua o una mezcla de los mismos, más preferentemente a un hidrocarburo halogenado, y lo más preferido cloruro de metileno. En esta etapa, también puede usarse una amina orgánica como disolvente.

25 Preferentemente, la temperatura de reacción es de -78 a 150 °C, y más preferentemente de 0 a 100 °C.

Preferentemente, el tiempo de reacción es de cinco minutos a 96 horas, y más preferentemente de 30 minutos a 48 horas.

30 En esta etapa, puede usarse un grupo protector conocido generalmente en el campo de la química de síntesis orgánica para un grupo amino (T. W. Greene, P. G. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Tercera Edición, 1999, John Wiley & Sons, Inc., por ejemplo). Los ejemplos preferidos del grupo protector pueden incluir grupos acilo tales como un grupo formilo, un grupo acetilo, un grupo cloroacetilo, un grupo pivaloilo y un grupo benzoilo; grupos alcóxicarbonilo, tales como un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo terc-butoxicarbonilo y un grupo benciloxicarbonilo; grupos alquilo sustituidos, tales como un grupo metoximetilo, un grupo 2-(trimetilsilil)etoximetilo, un grupo benciloximetilo, un grupo alilo y un grupo bencilo; y grupos sulfonilo, tales como un grupo metanosulfonilo, un grupo bencenosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo o-nitrobencenosulfonilo y un grupo o,p-dinitrobencenosulfonilo. El grupo protector es más preferentemente un grupo terc-butoxicarbonilo.

(Etapa A-11)

La Etapa A-11 consiste en

40 (Etapa A-11a): una etapa de hacer reaccionar un compuesto (13) obtenido en la Etapa A-10 con un compuesto (14) en presencia de un reactivo; y

(Etapa A-11b): una etapa de eliminación de un grupo terc-butoxicarbonilo de un compuesto obtenido en la Etapa A-11a en presencia de un ácido.

45 El compuesto (14) es conocido o puede prepararse fácilmente a partir de un compuesto conocido. La Etapa A-11a también puede realizarse de acuerdo con un procedimiento conocido generalmente en el campo de la síntesis de química orgánica (Comprehensive Organic Transformations, Segunda Edición, 1999, John Wiley & Sons, Inc., p. 1973-1976, por ejemplo).

(Etapa A-11a)

50 El reactivo usado puede ser un compuesto de ciano, tal como cianuro sódico, cianuro potásico o cianuro de tetra-n-butilamonio; un compuesto de organoaluminio, tal como trimetilaluminio; un compuesto de haluro de organomagnesio, tal como bromuro de metilmagnesio, yoduro de metilmagnesio, bromuro de etilmagnesio o cloruro de

isopropilmagnesio; un ácido orgánico, tal como ácido acético; o un compuesto anfótero orgánico, tal como 2-hidroxipiridina, por ejemplo, y es preferentemente un compuesto anfótero orgánico, y lo más preferido 2-hidroxipiridina.

5 Preferentemente, el disolvente usado es un hidrocarburo alifático, un hidrocarburo aromático, un hidrocarburo halogenado, una amida o una mezcla de los mismos. El disolvente usado en esta etapa es más preferentemente una amina orgánica, y lo más preferido trietilamina. Esta etapa también puede realizarse usando un exceso del compuesto (13) en ausencia de un disolvente.

Preferentemente, la temperatura de reacción es de -78 a 200 °C, y más preferentemente de 0 a 150 °C.

10 Preferentemente, el tiempo de reacción es de cinco minutos a 96 horas, y más preferentemente de 30 minutos a 24 horas.

(Etapa A-11b)

15 Preferentemente, el ácido usado puede ser ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico, y es más preferentemente ácido clorhídrico (en particular, ácido clorhídrico-1,4-dioxano) o ácido trifluoroacético, y lo más preferido ácido trifluoroacético.

Preferentemente, el disolvente usado es un hidrocarburo alifático, un hidrocarburo halogenado, un éster, un alcohol o una amida, más preferentemente un hidrocarburo halogenado, y lo más preferido cloruro de metileno.

Preferentemente, la temperatura de reacción es de -78 a 150 °C, más preferentemente de -30 a 80 °C, y aun más preferentemente de 0 a 50 °C.

20 Preferentemente, el tiempo de reacción es de cinco minutos a 96 horas, y más preferentemente de cinco minutos a 12 horas.

25 Cuando se usa como grupo protector un grupo protector distinto de un grupo terc-butoxicarbonilo para un grupo amino en la Etapa A-10b, el grupo protector también puede eliminarse en la Etapa A-11b de acuerdo con un procedimiento conocido generalmente en el campo de la síntesis de química orgánica (T. W. Greene, P. G. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis. Tercera Edición, 1999, John Wiley & Sons, Inc., por ejemplo).

30 En el Procedimiento A, el compuesto racémico (1a) puede prepararse usando el compuesto racémico (1) como material de partida. El compuesto (1) que tiene R³ y R⁴ puede prepararse usando un compuesto que tiene la fórmula R³R⁴CCOX^a como el compuesto (2). Pueden introducirse R³ y R⁶ en un grupo amino de acuerdo con un procedimiento conocido generalmente en el campo de la síntesis de química orgánica (Comprehensive Organic Transformations, Segunda Edición, 1999, John Wiley & Sons, Inc., por ejemplo).

(Procedimiento B)

El Procedimiento B es un procedimiento para la preparación de un compuesto (21) incluido en el compuesto (11) usado en la Etapa A-9.

(Etapa B-1)

35 La Etapa B-1 es una etapa de hacer reaccionar un compuesto (15) con un compuesto (16) en presencia de un agente reductor. Los compuestos (15) y (16) son conocidos o se preparan fácilmente a partir de un compuesto conocido. Esta etapa también puede realizarse de acuerdo con un procedimiento conocido generalmente en el campo de la síntesis de química orgánica (Comprehensive Organic Transformations, Segunda Edición, 1999, John Wiley & Sons, Inc., p. 835-846, por ejemplo).

40 El agente de reducción usado puede ser un compuesto de hidruro de boro, tal como un complejo borano-tetrahidrofurano, un complejo borano-sulfuro de dimetilo, un complejo borano-dimetilamina, un complejo borano-piridina, borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, cianoborohidruro de tetra-n-butilamonio o triacetoxiborohidruro sódico; un compuesto de hidruro de aluminio, tal como hidruro de litio y aluminio, hidruro de aluminio o hidruro de diisobutilaluminio; o hidrógeno, por ejemplo, y es preferentemente un compuesto de hidruro de boro, y lo más preferido cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico. En esta etapa, un ácido, tal como ácido clorhídrico, ácido fórmico, ácido acético o ácido trifluoroacético (preferentemente ácido acético) se usa preferentemente junto con el agente de reducción anterior.

50 Preferentemente, el disolvente usado es un hidrocarburo alifático, un hidrocarburo aromático, un hidrocarburo halogenado, un éter, un éster, un nitrilo, un alcohol, una amida o agua, más preferentemente un hidrocarburo halogenado o un alcohol, y lo más preferido diclorometano o metanol.

Preferentemente, la temperatura de reacción es de -78 a 150 °C, y más preferentemente de 0 a 100 °C.

Preferentemente, el tiempo de reacción es de cinco minutos a 96 horas, y más preferentemente de 30 minutos a 48 horas.

(Etapa B-2)

5 La Etapa B-2 es una etapa de hacer reaccionar un compuesto (17) obtenido en la Etapa B-1 con un compuesto (18) en presencia de una base. El compuesto (18) es conocido o se prepara fácilmente a partir de un compuesto conocido.

Preferentemente, la base usada es un carbonato de metal alcalino, un bicarbonato de metal alcalino, un hidruro de metal alcalino, un alcóxido de metal alcalino o una amina orgánica, más preferentemente un bicarbonato de metal alcalino, y lo más preferido bicarbonato sódico.

10 Preferentemente, el disolvente usado es un hidrocarburo alifático, un hidrocarburo aromático, un hidrocarburo halogenado, un éster, un nitrilo, una amida, agua o una mezcla de los mismos, preferentemente una mezcla de un éster y agua, o una amida, y lo más preferido una mezcla de acetato de etilo y agua, o N,N-dimetilacetamida. En esta etapa, también puede usarse una amina orgánica como disolvente.

Preferentemente, la temperatura de reacción es de -78 a 150 °C, y más preferentemente de 0 a 100 °C.

15 Preferentemente, el tiempo de reacción es de cinco minutos a 96 horas, y más preferentemente de 10 minutos a 24 horas.

(Etapa B-3)

La Etapa B-3 es una etapa de un tratamiento de un compuesto (19) obtenido en la Etapa B-2 con una base.

20 Preferentemente, la base usada es un carbonato de metal alcalino, un bicarbonato de metal alcalino, un hidruro de metal alcalino, una amida de metal alcalino, un alcóxido de metal alcalino, una alquilamida de litio, una sililamida o una amina orgánica, más preferentemente un alcóxido metálico o un carbonato de metal alcalino, y lo más preferido carbonato de cesio o terc-butóxido potásico.

Preferentemente, la temperatura de reacción es de -78 a 200 °C, más preferentemente de -78 a 80 °C, y todavía más preferentemente de -78 a 20 °C.

25 Preferentemente, el tiempo de reacción es de cinco minutos a 96 horas, más preferentemente de cinco minutos a 24 horas, y aun más preferentemente de cinco minutos a seis horas.

(Etapa B-4)

La Etapa B-4 es una etapa de eliminación de un grupo terc-butoxicarbonilo de un compuesto (21) obtenido en la Etapa B-3 en presencia de un ácido.

La Etapa B-4 puede realizarse de acuerdo con un procedimiento similar a la Etapa A-11b.

30 (Procedimiento C)

El Procedimiento C es un procedimiento para la preparación de un compuesto (23) incluido en el compuesto (11) usado en la Etapa A-9.

(Etapa C-1)

35 La Etapa C-1 es una etapa de tratamiento de un compuesto (20) obtenido en la Etapa B-3 con un agente reductor. Esta etapa también puede realizarse de acuerdo con un procedimiento conocido generalmente en el campo de la síntesis de química orgánica (Comprehensive Organic Transformations, Segunda Edición, 1999, John Wiley & Sons, Inc., p. 869-871, por ejemplo).

40 El agente de reducción usado puede ser un compuesto de hidruro de boro, tal como un complejo borano-tetrahidrofurano, un complejo borano-sulfuro de dimetilo, un complejo borano-dimetilamina, un complejo borano-piridina, borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, cianoborohidruro de tetra-n-butilamonio o triacetoxiborohidruro sódico; o un compuesto de hidruro de aluminio, tal como hidruro de litio y aluminio, hidruro de aluminio o hidruro de diisobutilaluminio, por ejemplo, y es preferentemente un compuesto de hidruro de boro, y lo más preferido un complejo borano-tetrahidrofurano.

45 Preferentemente, el disolvente usado es un hidrocarburo alifático, un hidrocarburo aromático, un hidrocarburo halogenado o un éter, más preferentemente un éter, y lo más preferido tetrahidrofurano.

Preferentemente, la temperatura de reacción es de -78 a 150 °C, y más preferentemente de -30 a 60 °C.

Preferentemente, el tiempo de reacción es de cinco minutos a 96 horas, y más preferentemente de cinco minutos a 12 horas.

(Etapa C-2)

La Etapa C-2 es una etapa de eliminación de un grupo terc-butoxicarbonilo de un compuesto (22) obtenido en la Etapa C-1 en presencia de un ácido.

La Etapa C-2 puede realizarse de acuerdo con un procedimiento similar a la Etapa A-11b.

5 (Procedimiento D)

El procedimiento D es un procedimiento para preparar el compuesto (7) usado en la Etapa A-6.

(Etapa D-1)

La Etapa D-1 es una etapa de hacer reaccionar un compuesto (24) con un compuesto (25) en presencia de una base. Los compuestos (24) y (25) son conocidos o se preparan fácilmente a partir de un compuesto conocido.

10 Preferentemente, la base usada es una alquilamida de litio, una sililamida, un alquillitio o una amina orgánica, más preferentemente una sililamida, y lo más preferido bistrimetilsililamida sódica.

En esta etapa, puede usarse un aditivo según sea necesario. Cuando se usa una alquilamida de litio o una sililamida como base, el aditivo usado puede ser una fosforamida, tal como hexametilfosforamida (HMPA); o una urea cíclica, tal como N,N-dimetilpropilenoúrea, por ejemplo. Cuando se usa una amina orgánica como base, el aditivo usado es un ácido de Lewis, tal como triflato de dibutilboro o cloruro de titanio (IV), por ejemplo.

15 Preferentemente, el disolvente usado es un hidrocarburo alifático, un hidrocarburo aromático, un hidrocarburo halogenado o un éter, más preferentemente un éter, y lo más preferido tetrahidrofurano.

Preferentemente, la temperatura de reacción es de -78 a 60 °C, y más preferentemente de -40 a -20 °C.

20 Preferentemente, el tiempo de reacción es de cinco minutos a 96 horas, y más preferentemente de 15 minutos a 24 horas.

(Etapa D-2)

La Etapa D-2 es una etapa de hidrolización de un compuesto (26) obtenido en la Etapa D-1 en presencia de una base.

25 La base usada es un carbonato de metal alcalino, un bicarbonato de metal alcalino, un hidróxido de metal alcalino, un hidróxido de metal alcalinotérreo, una combinación de un hidróxido de metal alcalino y una solución de peróxido de hidrógeno, o una combinación de un hidróxido de metal alcalinotérreo y una solución de peróxido de hidrógeno, preferentemente una combinación de un hidróxido de metal alcalino y una solución de peróxido de hidrógeno, y lo más preferido una combinación de hidróxido de litio y una solución de peróxido de hidrógeno.

30 Preferentemente, el disolvente usado es un hidrocarburo alifático, un hidrocarburo aromático, un éter, un alcohol, agua o una mezcla de los mismos, más preferentemente una mezcla de un éter y agua, y lo más preferido una mezcla de tetrahidrofurano y agua.

Preferentemente, la temperatura de reacción es de -78 a 100 °C, y más preferentemente de -30 a 40 °C.

Preferentemente, el tiempo de reacción es de 30 minutos a 96 horas, y más preferentemente de 60 minutos a 24 horas.

35 Puede separarse un isómero deseado de un compuesto (27) obtenido en la Etapa D-2 o un compuesto obtenido en otra etapa mediante purificación por cristalización fraccionada usando una amina ópticamente activa, tal como deshidroabietilamina, por ejemplo.

(Etapa D-3)

40 La Etapa D-3 es una etapa de oxidación asimétrica y ciclación del compuesto (27) obtenido en la Etapa D-2. También puede realizarse oxidación asimétrica en la Etapa D-3 por un procedimiento conocido generalmente en el campo de la química de síntesis orgánica (Acc. Chem. Res., 2004, vol. 37, p. 488, por ejemplo). Se prefiere un procedimiento que usa combinación de un compuesto de cetona ópticamente activo preparado en dos etapas a partir de D-fructosa y un agente de oxidación, tal como Oxone (marca comercial).

El agente de oxidación usado es Oxone o una solución de peróxido de hidrógeno, por ejemplo, y preferentemente Oxone. El agente de oxidación puede usarse junto con un aditivo, tal como bisulfato de tetra-n-butilamonio. Se prefiere una combinación Oxone y bisulfato de tetra-n-butilamonio.

45 Preferentemente, el disolvente usado es un éter, un nitrilo, agua o una mezcla de los mismos, y más preferentemente una mezcla de dimetoximetano, acetonitrilo y agua.

Preferentemente, la temperatura de reacción es de 0 a 20 °C.

Preferentemente, el tiempo de reacción es de 4 a 12 horas.

(Etapa D-4)

La Etapa D-4 es una etapa de hacer reaccionar un compuesto (28) obtenido en la Etapa D-3 con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base.

- 5 Preferentemente, la base usada es un hidruro de metal alcalino, una alquilamida de litio, una sililamida o una amina orgánica, más preferentemente una amina orgánica, y lo más preferido trietilamina.

Preferentemente, el disolvente usado es un hidrocarburo alifático, un hidrocarburo aromático, un hidrocarburo halogenado, un éter, un éster, un nitrilo o una amida, más preferentemente un hidrocarburo halogenado, y lo más preferido cloruro de metileno.

- 10 Preferentemente, la temperatura de reacción es de -78 a 150 °C, y más preferentemente de -30 a 40 °C.

Preferentemente, el tiempo de reacción es de cinco minutos a 96 horas, y más preferentemente de 10 minutos a 24 horas.

(Etapa D-5)

- 15 La Etapa D-5 es una etapa de un tratamiento de un compuesto (29) obtenido en la Etapa D-4 con un reactivo de azidación.

La Etapa D-5 puede realizarse de acuerdo con un procedimiento similar a la Etapa A-5.

- 20 Cuando el compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención se usa como medicamento, puede administrarse como está (a granel), o puede administrarse por vía oral en una mezcla con un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable en forma de una formulación, tal como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos o jarabe, o por vía parental en forma de una formulación, tal como una inyección o supositorio (preferentemente por vía oral).

Estas formulaciones se preparan por un procedimiento conocido generalmente, usando aditivos, tales como un excipiente, un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un emulsificador, un estabilizador, un corrector, un diluyente y un disolvente de inyección.

- 25 El excipiente puede ser un excipiente orgánico o un excipiente inorgánico, por ejemplo. Los ejemplos de excipientes orgánicos pueden incluir derivados de azúcar, tales como lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y sorbitol; derivados de almidón, tales como almidón de maíz, almidón de patata, α -almidón, dextrina y carboximetil almidón; derivados de celulosa, tales como celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa inferior sustituida, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica y carboximetilcelulosa sódica reticulada internamente; goma arábica; dextrano; y pululano. Los ejemplos de excipientes inorgánicos pueden incluir derivados de silicato, tales como ácido silícico anhidro ligero, silicato de aluminio sintético, silicato cálcico y aluminometasilicato de magnesio; fosfatos, tales como cálcico; carbonatos, tales como carbonato cálcico; y sulfatos, tales como sulfato cálcico.

Los ejemplos de aglutinantes pueden incluir los excipientes anteriores; gelatina; polivinilpirrolidona; y polietilenglicol.

- 35 Los ejemplos de desintegrantes pueden incluir los excipientes anteriores; almidón modificado químicamente o derivados de celulosa, tales como croscarmelosa sódica y carboximetilalmidón sódico; y polivinilpirrolidona reticulada.

- 40 Los ejemplos de lubricantes pueden incluir talco; ácido esteárico; estearatos metálicos, tales como estearato cálcico y estearato de magnesio; sílice coloidal; ceras, tales como cera de perla y esperma de ballena; ácido bórico; glicol; D, L-leucina; ácidos carboxílicos, tales como ácido fumárico y ácido adípico; carboxilatos sódicos, tales como benzoato sódico; sulfatos, tales como sulfato sódico; lauril sulfatos, tales como laurilsulfato sódico y laurilsulfato de magnesio; ácidos silícicos, tales como ácido silícico anhidro y ácido silícico hidrato; y los derivados de almidón en los excipientes anteriores.

- 45 Los ejemplos de emulsificadores pueden incluir arcillas coloidales, tales como bentonita y Veegum; hidróxidos metálicos, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; tensioactivos aniónicos, tales como laurilsulfato sódico y estearato cálcico; tensioactivos catiónicos, tales como cloruro de benzalconio; y tensioactivos no iónicos, tales como alquil éter de polioxietileno, éster de ácido graso de polioxietileno sorbitán y éster de ácido graso de sacarosa.

Los ejemplos de estabilizadores pueden incluir ésteres de ácido p-hidroxibenzoico, tales como metilparaben y propilparaben; alcoholes, tales como clorobutanol, alcohol bencílico y alcohol feniletilo; cloruro de benzalconio; fenoles, tales como fenol y cresol; Thimerosal; ácido deshidroacético; y ácido sórbico.

Los ejemplos de correctores pueden incluir edulcorantes, acidulantes y saborizantes de uso común.

- 50 Los ejemplos de diluyentes pueden incluir agua, etanol, propilenglicol, isostearil alcohol etoxilado y éster de ácido

graso de polioxietilen sorbitán.

Los ejemplos de disolventes de inyección pueden incluir agua, etanol y glicerol.

La dosis del compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos que es el principio activo de la presente invención varía dependiendo de los síntomas, edad y similares, del paciente.

5 El principio activo puede administrarse por vía oral a 0,02 mg/kg (preferentemente 0,1 mg/kg) por dosis como límite inferior, a 100 mg/kg (preferentemente 10 mg/kg) por dosis como límite superior, o por vía parental a 0,002 mg/kg (preferentemente 0,01 mg/kg) por dosis como límite inferior a 10 mg/kg (preferentemente 1 mg/kg) por dosis como límite superior, a un ser humano adulto en una a seis dosis por día de acuerdo con los síntomas.

10 El compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención tiene excelentes propiedades en términos de actividad inhibidora de renina, solubilidad, permeabilidad de la membrana celular, absorción oral, concentración en sangre, estabilidad metabólica, distribución en tejidos, biodisponibilidad, actividad *in vitro*, actividad *in vivo*, un comienzo de acción rápido del efecto del fármaco, un efecto duradero del fármaco, estabilidad física, interacción con fármacos, toxicidad y similares, y es útil como medicamento [en particular, un medicamento para el tratamiento o prevención (preferentemente tratamiento) de hipertensión].

15

Mejor Modo de Realizar la Invención

La presente invención se explica con mayor detalle a continuación con referencia a Ejemplos, Ejemplos de Ensayo y Ejemplos de Formulación; sin embargo, el alcance de la invención no se limita a los mismos. Cada uno de los N° de Compuesto Ejemplar en los Ejemplos representa la estructura de la forma libre correspondiente del compuesto. Por ejemplo, se muestra en el Ejemplo 1 que la forma libre correspondiente del compuesto es un compuesto de N° de Compuesto Ejemplar 1-468 y el compuesto preparado en el Ejemplo 1 es un, hemifumarato (1/2 fumarato) del compuesto del N° de Compuesto Ejemplar 1-468.

20

Ejemplos

(Ejemplo 1)

25 (2-carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (N° de Compuesto Ejemplar 1-468)

(1a) (1R)-1-[(Benciloxi)metil]prop-2-en-1-il éster del ácido 3-metilbutanoico

30 Una solución de 19,9 ml de i cloruro de ácido isobutírico (163 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) se añadió a una solución de 24,29 g de (2R)-1-(benciloxi)but-3-en-2-ol obtenida en el Ejemplo de Referencia (1d) (136 mmol), 28,5 ml de trietilamina (205 mmol) y 1,65 g de N,N-dimetilaminopiridina (13,6 mmol) en cloruro de metileno (250 ml) en refrigeración con hielo durante 10 minutos, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. Se añadieron 0,75 ml de agua (42 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con 150 ml de agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: n-hexano/acetato de etilo = 9/1) para obtener 34,96 g del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 95%).

40 Líquido de color amarillo.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,36-7,27 (m, 5H), 5,84 (ddd, 1H, J = 17,2 Hz, 10,6 Hz, 5,9 Hz), 5,54-5,49 (1H, m), 5,33 (dt, 1H, J = 17,2 Hz, 1,2 Hz), 5,24 (dt, 1H, J = 10,6 Hz, 1,2 Hz), 4,58 (d, 1H, J = 12,5 Hz), 4,54 (d, 1H, J = 12,5 Hz), 3,58 (dd, 1H, J = 11,0 Hz, 5,9 Hz), 3,56 (dd, 1H, J = 11,0 Hz, 4,7 Hz), 2,23 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 2,17-2,07 (m, 1H), 0,96 (d, 6H, J = 6,6 Hz). Espectro de masas (FAB⁺), m/z: 263 ((M+H)⁺).

45 (1b) Ácido (2S,4E)-6-(benciloxi)-2-isopropilhex-4-enoico

Se añadieron 94 ml de una solución de n-butillitio en n-hexano (1,57 mol/l) (148 mmol) a una solución de 23 ml de diisopropilamina (163 mmol) en tetrahidrofurano. (265 ml) en una atmósfera de nitrógeno y en refrigeración con hielo durante 45 minutos. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos para preparar una solución de litio diisopropilamida en tetrahidrofurano. Una solución de 34,95 g de (1R)-1-[(benciloxi)metil]prop-2-en-1-il éster del ácido 3-metilbutanoico obtenida en el Ejemplo (1a) (133 mmol) en tetrahidrofurano (70 ml) se añadió a la solución anterior en refrigeración en un baño de hielo seco-acetona durante 40 minutos, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Después, se añadieron 39 ml de cloruro de trimetilsililo (307 mmol) a la mezcla de reacción durante 20 minutos. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos y después se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante tres horas. Después de enfriar en un baño de hielo, se añadieron 27 ml de metanol (667 mmol) a la mezcla de reacción de manera que la temperatura no excedió 20 °C. La mezcla se agitó

55

adicionalmente a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con 270 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, seguido de extracción con t- butil metil éter. Después, la fase orgánica se lavó con 68 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico. Todas las fases acuosas se combinaron y se hicieron ácidas con 78 ml de ácido clorhídrico 6 M, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 19,03 g del compuesto del título en bruto.

El ácido (2S,4E)-6-(benciloxi)-2-isopropilhex-4-enoico resultante se convirtió en el éster metílico correspondiente por tratamiento con trimetilsilildiazometano en metanol. Después, se determinó la pureza óptica usando una columna de HPLC analítica ópticamente activa [ChiralCel OD-H (0,46 cm x 25 cm), fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd., disolvente de elusión: n-hexano/2-propanol = 90/10, caudal: 0,5 ml/min]. El isómero 2S deseado tuvo un tiempo de retención de 14,7 minutos y el isómero 2R correspondiente tuvo un tiempo de retención de 16,2 minutos. La pureza óptica fue 91% ee.

Líquido de color amarillo.

Rotación óptica, $[\alpha]_D^{25} = -9,9^\circ$ (c = 1,07, CHCl_3).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,38-7,27 (m, 5H), 5,72-5,62 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,99-3,91 (m, 2H), 2,40-2,20 (m, 3H), 1,96-1,88 (m, 1H), 0,98 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,97 (d, 3H, J = 6,6 Hz).

(1c) Dimetilamida del ácido (2S,4E)-6-(benciloxi)-2-isopropilhex-4-enoico

Se añadieron 7,75 ml de cloruro de oxalilo (87 mmol) y 0,11 ml de N,N-dimetilformamida (1,4 mmol) a una solución de 19,02 g de ácido (2S,4E)-6-(benciloxi)-2-isopropilhex-4-enoico obtenida en el Ejemplo (1b) (72,5 mmol) en cloruro de metileno (180 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora para preparar una solución de cloruro de ácido (2S,4E)-6-(benciloxi)-2-isopropilhex-4-enoico en cloruro de metileno. La solución de cloruro de ácido en cloruro de metileno anterior se añadió a una solución de 76 ml de una solución acuosa al 50% de dimetilamina (725 mmol) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (180 ml) y t-butanol en refrigeración con hielo durante una hora, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a aproximadamente 1/5 del volumen y se diluyó con 150 ml de agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 21,20 g del compuesto del título en bruto.

Líquido de color amarillo.

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 7,40-7,27 (m, 5H), 5,86-5,60 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,97-3,91 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,51-2,47 (m, 1H), 2,43-2,38 (m, 1H), 2,29-2,25 (m, 1H), 1,94-1,87 (m, 1H), 0,95 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,90 (d, 3H, J = 6,9 Hz).

(1d) (3S,5S)-5-[(1R)-2-Benciloxi-1-bromoetil]-3-isopropildihidrofuran-2-ona

Se añadieron 25,81 g de N-bromosuccinimida (145 mmol) a una solución de 21,20 g de dimetilamida del ácido (2S,4E)-6-(benciloxi)-2-isopropilhex-4-enoico obtenida en el Ejemplo (1c) (72,5 mmol) y 8,3 ml de ácido acético (145 mmol) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (290 ml) y agua (145 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante tres horas. Se añadieron 100 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y 100 ml de una solución acuosa 1,5 M de sulfito sódico a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a aproximadamente 2/3 del volumen, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: n-hexano/acetato de etilo = 6/1 - 5/1) para obtener 22,73 g del compuesto del título (rendimiento total en tres etapas: 50%).

Líquido incoloro.

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 7,38-7,30 (m, 5H), 4,75-4,71 (m, 1H), 4,61 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 4,56 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 4,22 (c, 1H, J = 5,9 Hz), 3,84 (dd, 1H, J = 10,7 Hz, 5,4 Hz), 3,78 (dd, 1H, J = 10,7 Hz, 6,4 Hz), 2,67-2,63 (m, 1H), 2,27-2,22 (m, 1H), 2,20-2,11 (m, 2H), 1,02 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 0,94 (d, 3H, J = 6,8 Hz).

(1e) (3S,5S)-5-[(S)-1-Azido-2-benciloxietil]-3-isopropildihidrofuran-2-ona

Se añadieron 5,10 g de azida sódica (78,5 mmol) a una solución de 22,33 g de (3S,5S)-5-[(1R)-2-benciloxi-1-bromoetil]-3-isopropildihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (1d) (65,4 mmol) en N,N'-dimetilpropileno urea (130 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 40 °C durante tres días. La mezcla de reacción se enfrió y después se vertió en agua enfriada con hielo, seguido de la extracción con éter dietílico. Después, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: n-hexano/acetato de etilo = 6/1) para obtener 10,19 g del compuesto del título (rendimiento: 51%).

Líquido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz), δ: 7,38-7,29 (m, 5H), 4,61-4,53 (m, 3H), 3,79-3,73 (m, 2H), 3,66-3,63 (m, 1H), 2,75-2,70 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 3H), 1,02 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 0,92 (d, 3H, J = 6,8 Hz).

(1f) N-((S)-2-Hidroxi-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofurano-2-il]etil)-2-nitrobenzenosulfonamida

5 Una suspensión de 10,12 g de (3S,5S)-5-[(S)-1-azido-2-benciloxietil]-3-isopropildihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (1e) (33,5 mmol), 16,7 ml de una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano (66,8 mmol) y 3,57 g de paladio al 10%-carbono (50% húmedo) en etanol (170 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante seis horas. El hidrógeno en el recipiente de reacción se reemplazó por nitrógeno, y después la mezcla de reacción se diluyó con 170 ml de etanol. El paladio-carbono se separó por filtración y se lavó con etanol. El disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para obtener 8:50 g de clorhidrato de
10 (3S,5S)-5-[(S)-1-amino-2-hidroxi-etil]-3-isopropildihidrofuran-2-ona en bruto.

Se añadieron 14 ml de trietilamina (101 mmol) y 11,12 g de cloruro de O-nitrobenzenosulfonilo (50,1 mmol) a una solución de 8,50 g de clorhidrato de (3S,5S)-5-[(S)-1-amino-2-hidroxi-etil]-3-isopropildihidrofuran-2-ona obtenida en la reacción anterior (33,5 mmol) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (170 ml) y agua (17 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: acetato de etilo). Además, se añadieron 110 ml de éter diisopropílico y 11 ml de acetato de etilo, y el sólido precipitado se recogió por filtración para obtener 8,78 g del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 70%).
15
20

La pureza óptica de la N-((S)-2-hidroxi-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofurano-2-il]etil)-2-nitrobenzenosulfonamida resultante se determinó usando una columna de HPLC analítica ópticamente activa [Chiralpak AD-H (0,46 cm x 25 cm), fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd., disolvente de elusión: n-hexano/etanol = 30/70, caudal: 1,0 ml/min]. El isómero [(S), (2S,4S)] deseado tuvo un tiempo de retención de 5,7 minutos y el isómero [(R), (2R,4R)] correspondiente tuvo un tiempo de retención de 9,0 minutos. La pureza óptica fue 90% ee.
25

Sólido incoloro.

Rotación óptica, [α]^D + 26,9° (c = 1,00, MeOH).

30 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz), δ: 8,15-8,11 (m, 1H), 7,92-7,88 (m, 1H), 7,77-7,74 (m, 2H), 5,85 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 4,64-4,61 (m, 1H), 3,71-3,62 (m, 3H), 2,69 (ddd, 1H, J = 10,3 Hz, 6,8 Hz, 5,4 Hz), 2,41 (ddd, 1H, J = 13,7 Hz, 10,7 Hz, 5,4 Hz), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,99 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 1,00 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 0,93 (d, 3H, J = 6,8 Hz). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 373 ((M+H)⁺).

(1 g) (3S,5S)-3-Isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona

35 Se añadieron 5,9 ml de una solución de azodicarboxilato de dietilo en tolueno (40%) (12,9 mmol) a una solución de 4,00 g de N-((S)-2-hidroxi-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofurano-2-il]etil)-2-nitrobenzenosulfonamida obtenida en el Ejemplo (1f) (10,7 mmol) y 3,38 g de trifetilfosfina (12,9 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) en refrigeración con hielo durante 10 minutos, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: tolueno/acetona = 5/1) para obtener 3,40 g del compuesto del título (rendimiento: 89%).
40 Líquido incoloro.

45 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 8,14 (dd, 1H, J = 7,4 Hz, 1,5 Hz), 7,83-7,73 (m, 3H), 4,74-4,70 (m, 1H), 3,26-3,23 (m, 1H), 2,83 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 2,78 (dt, 1H, J = 9,8 Hz, 4,7 Hz), 2,65 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 2,41-2,35 (m, 1H), 2,29 (dt, 1H, J = 12,9 Hz, 9,4 Hz), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,00 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,90 (d, 3H, J = 7,0 Hz). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 355 ((M+H)⁺).

(1h) Éster terc-butílico del ácido [2-(2-clorofenilamino)-1,1-dimetiletil]carbámico

50 Se añadieron 4,07 g de triacetoxiborohidruo sódico (19,3 mmol) a una solución de 3,00 g de éster t-butílico del ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbámico en el Ejemplo de Referencia 3 (16,0 mmol), 2,04 g de 2-cloroanilina (16,0 mmol) y 0,92 ml de ácido acético (16,0 mmol) en cloruro de metileno (160 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico se añadió a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: hexano/acetato de etilo = 5/1) para obtener 3,49 g del compuesto del título (rendimiento: 73%). Sólido incoloro.

55 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,23 (dd, 1H, J = 8,2 Hz, 1,6 Hz), 7,12-7,07 (m, 1H), 6,72 (dd, 1H, J = 8,2 Hz, 1,6 Hz), 6,61-6,57 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,38 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 1,43 (s, 9H), 1,36 (s, 6H).

(1i) Éster terc-butílico del ácido {2-[(2-bromoacetil)-(2-clorofenil)amino]-1,1-dimetiletil}carbámico

Se añadió 1,52 ml de bromuro de bromoacetilo (17,5 mmol) a una solución de 3,49 g de éster t-butílico del ácido [2-(2-clorofenilamino)-1,1-dimetiletil]carbámico obtenida en el Ejemplo (1h) (11,7 mmol) en N,N-dimetilacetamida (58 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico se añadió a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con agua salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió hexano al residuo, y el sólido se recogió por filtración para obtener 4,68 g del compuesto del título (rendimiento: 95%).
Sólido incoloro.

10 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,51-7,47 (m, 2H), 7,38-7,29 (m, 2H), 4,63 (s a, 1H), 4,16 (d, 1H, J = 14,1 Hz), 3,99 (d a, 1H, J = 14,1 Hz), 3,69 (d a, 1H, J = 11,7 Hz), 3,53 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 1,35 (s a, 3H), 1,34 (s a, 3H), 1,18 (s, 9H).

(1j) Éster terc-butílico del ácido 4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-carboxílico

15 Una solución de 1,87 g de t-butóxido potásico (16,7 mmol) en tetrahidrofurano (110 ml) se añadió a una solución de 4,68 g de éster t-butílico del ácido {2-[(2-bromoacetil)-(2-clorofenil)amino]-1,1-dimetiletil}carbámico obtenida en el Ejemplo (1i) (11,2 mmol) en tetrahidrofurano (110 ml) en una atmósfera de nitrógeno y en refrigeración en un baño de hielo seco-acetona durante 30 minutos, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se puso de nuevo a temperatura ambiente y se diluyó con agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: hexano/acetato de etilo = 2/1) para obtener 3,07 g del compuesto del título (rendimiento: 81%).
Sólido incoloro.

25 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,50-7,47 (m, 1H), 7,36-7,27 (m, 3H), 4,41 (s a, 1H), 4,09 (s a, 1H), 3,86 (s a, 1H), 3,28 (s a, 1H), 1,56 (s a, 6H), 1,50 (s, 9H).

(1k) 1-(2-Clorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona

30 Se añadió 7,0 ml de ácido trifluoroacético (91 mmol) a una solución de 3,07 g de éster t-butílico del ácido 4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-carboxílico obtenida en el Ejemplo (1j) (9,1 mmol) en cloruro de metileno (14 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico se añadió, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol = 10/1) para obtener 2,14 g del compuesto del título (rendimiento: 98%).
Líquido incoloro.

35 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,49-7,46 (m, 1H), 7,35-7,24 (m, 3H), 3,76 (d, 1H, J = 18,0 Hz), 3,69 (d, 1H, J = 18,0 Hz), 3,47 (d, 1H, J = 11,3 Hz), 3,77 (d, 1H, J = 11,3 Hz), 1,39 (s, 3H), 1,32 (s, 3H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 239 ((M+H)⁺).

(11) N-[(S)-2-[4-(2-Clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofurano-2-il]etil]-2-nitrobenzenosulfonamida

45 Una solución de 192 mg de (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonyl)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (1g) (0,54 mmol) y 181 mg de 1-(2-clorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (1k) (0,76 mmol) en tolueno (7 ml) se agitó a 110 °C durante 1,5 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/acetato de etilo = 5/1) para obtener 299 mg del compuesto del título (rendimiento: 93%).
Sólido incoloro.

50 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 8,18-8,16 (m, 1H), 7,93 (s a, 1H), 7,83-7,76 (m, 2H), 7,46 (dd, 1H, J = 7,8 Hz, 2,0 Hz), 7,36-7,27 (m, 2H), 7,22-7,11 (m, 1H), 5,93 (s a, 0,5H), 5,53 (s a, 0,5H), 4,88-4,84 (m, 1H), 3,62 (s a, 1H), 3,30-3,10 (m, 3H), 2,92-2,69 (m, 2,5H), 2,56 (s a, 1H), 2,44 (ddd, 1H, J = 13,7 Hz, 10,6 Hz, 5,9 Hz), 2,27-2,14 (m, 2,5H), 1,17 (s a, 3H), 1,08 (s a, 3H), 1,04 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,98 (d, 3H, J = 6,6 Hz).

(1m) Éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofurano-2-il]etil}carbámico

55 Se añadieron 197 mg de carbonato de cesio (0,61 mmol) a una solución de 299 mg de N-[(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofurano-2-il]etil]-2-

nitrobenzenosulfonamida obtenida en el Ejemplo (11) (0,50 mmol) y 0,11 ml de tiofenol (contenido: 95%) (1,00 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol = 20/1 - 10/1). 0,21 ml de trietilamina (1,51 mmol) y 132 mg de dicarbonato de di-t-butilo (0,61 mmol) se añadieron a una solución de la 4-((S)-2-amino-2-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofurano-2-il]etil)-1-(2-clorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona resultante en cloruro de metileno (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/acetato de etilo = 2/1) para obtener 205 mg del compuesto del título (rendimiento: 80%). Sólido incoloro.

15 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,47 (dd, 1H, J = 7,8 Hz, 2,0 Hz), 7,34-7,20 (m, 3H), 4,86-4,78 (m, 1H), 4,47-4,42 (m, 1H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,58-3,24 (m, 4H), 2,79-2,32 (m, 0,5H), 2,62-2,57 (m, 2H), 2,44-2,39 (m, 0,5H), 2,31-2,24 (m, 1H), 2,21-2,11 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,26-1,22 (m, 6H), 1,03 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 0,97 (d, 3H, J = 6,6 Hz).

(In) Éster terc-butílico del ácido {(1S,2S,4S)-4-(2-carbamoil-2-metilpropilcarbamoil)-1-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxi-5-metilhexil}carbámico

20 Se añadieron 140 mg de 3-amino-2,2-di(metil)propionamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 2 (1,21 mmol) y 38 mg de 2-hidroxipiridina (0,40 mmol) a una solución de 205 mg de éster t-butílico del ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofurano-2-il]etil}carbámico obtenida en el Ejemplo (1m) (0,40 mmol) en trietilamina (4 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante cuatro horas. La mezcla de reacción se enfrió, después se concentró a presión reducida y se agitó adicionalmente a 80 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió y después se añadió agua, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol = 40/3) para obtener 167 mg del compuesto del título (rendimiento: 66%). Sólido de color amarillo.

30 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,48-7,46 (m, 1H), 7,36-7,14 (m, 3H), 6,31-5,56 (m, 4H), 5,02 (s a, 0,6H), 4,66 (s a, 0,4H), 3,92-3,33 (m, 6H), 3,28-3,14 (m, 2H), 2,76-2,51 (m, 2H), 2,11-2,06 (m, 1H), 1,92-1,76 (m, 2H), 1,67-1,61 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,26-1,22 (m, 12H), 0,96-0,92 (m, 6H).

(1o) (2S,4S,5S)-5-Amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico (2-carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido, hemifumarato (1/2 fumarato)

35 Se añadieron 0,41 ml de ácido trifluoroacético (5,4 mmol) a una solución de 167 mg de éster t-butílico del ácido {(1S,2S,4S)-4-(2-carbamoil-2-metilpropilcarbamoil)-1-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxi-5-metilhexil}carbámico obtenida en el Ejemplo (In) (0,28 mmol) en cloruro de metileno (0,82 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 50 minutos. Después de concentración a presión reducida, una solución saturada de bicarbonato sódico se añadió a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol/trietilamina = 100/10/1). Se añadieron 10,0 mg de ácido fumárico (0,09 mmol) a una solución de 90 mg de (2-carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico obtenida anteriormente (0,17 mmol) en metanol (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió cloruro de metileno (0,8 ml) al residuo. Se añadió más cantidad de éter dietílico (8 ml) y el sólido se recogió por filtración para obtener 90 mg del compuesto del título (rendimiento: 58%). Sólido incoloro.

50 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,56-7,53 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 3,86-3,59 (m, 2H), 3,52-3,12 (m, 6H), 2,95 (t a, 0,6H, J = 12,5 Hz), 2,81-2,67 (m, 0,8H), 2,51 (dd, 0,6H, J = 13,5 Hz, 4,1 Hz), 2,38-2,33 (m, 1H), 1,88-1,67 (m, 3H), 1,31-1,27 (m, 6H), 1,22 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,99-0,96 (m, 6H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 525((M+H)⁺).

(Ejemplo 2)

55 [(S)-2-metilbutil]amida del ácido (2S,4S,5S)-5-Amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, fumarato (Nº de Compuesto Ejemplar 1-170)

(2a) éster terc-butílico del ácido {(1S,2S,4S)-1-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxi-5-metil-4-[(S)-2-metil-butilcarbamoil]hexil}carbámico

Se añadieron 0,24 ml de (S)-2-metilbutilamina (2,0 mmol) y 37 mg de 2-hidroxipiridina (0,39 mmol) a 200 mg de éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofurano-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (1m) (0,39 mmol), y la mezcla se agitó a 80 °C durante cuatro horas. La mezcla de reacción se enfrió y después se añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/acetona = 3/1) para obtener 184 mg del compuesto del título (rendimiento: 79%). Sólido incoloro.

10 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,48-7,46 (m, 1H), 7,34-7,21 (m, 3H), 5,70 (t a, 1H, J = 5,5 Hz), 5,05 (s a, 1H), 3,89 (d a, 1H, J = 9,4 Hz), , 3,70 (s a, 0,4H), 3,65 (s a, 0,6H), 3,49-3,10 (m, 6H), 2,81-2,63 (m, 2H), 2,07-2,02 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,79-1,52 (m, 3H), 1,46-1,35 (m, 10H), 1,25-1,11 (m, 7H), 0,97-0,88 (m, 12H).

(2b) [(S)-2-Metilbutil]amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico fumarato

15 Se añadieron 2,3 ml de una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano (9,3 mmol) a una solución de 184 mg de éster terc-butílico del ácido {(1S,2S,4S)-1-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxi-3-metil-4-[(S)-2-metilbutil]hexil}carbámico obtenido en el Ejemplo (2a) (0,31 mmol) en dioxano (0,3 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico se añadió a la mezcla de reacción en refrigeración en un baño de hielo, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol/trietilamina = 100/10/1). Se añadieron 17,6 mg de ácido fumárico (0,24 mmol) a una solución de 118 mg de [(S)-2-metil-butil]amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico obtenida anteriormente (0,24 mmol) en metanol (2,4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 111 mg del compuesto del título (rendimiento: 59%). Sólido incoloro.

30 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 8,01 (s a, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 6,68 (s, 2H), 3,67-3,60 (m, 2H), 3,51-3,45 (m, 1H), 3,37-3,11 (m, 4H), 3,06-2,92 (m, 1,6H), 2,81-2,67 (m, 0,8H), 2,52 (d, 0,6H, J = 13,3 Hz, 4,3 Hz), 2,37-2,31 (m, 1H), 1,88-1,80 (m, 2H), 1,74-1,68 (m, 1H), 1,63-1,53 (m, 1H), 1,51-1,41 (m, 1H), 1,31-1,27 (m, 6H), 1,22-1,11 (m, 1H), 1,00-0,91 (m, 12H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 496 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 3)

Ciclopentilamida del ácido

35 (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (N° de Compuesto Ejemplar 1-647)

(3a) Éster terc-butílico del ácido {(1S,2S,4S)-1-[4-(2-Clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]4-ciclopentilcarbamoil-2-hidroxi-5-metilhexil}carbámico

40 Se añadieron 0,17 g de ciclopentilamina (2,0 mmol) y 37 mg de 2-hidroxipiridina (0,39 mmol) a 200 mg de éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofurano-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (1m) (0,39 mmol), y la mezcla se agitó a 80 °C durante seis horas. La mezcla de reacción se enfrió y después se añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol = 20/1) para obtener 193 mg del compuesto del título (rendimiento: 83%). Sólido incoloro.

50 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,49-7,46 (m, 1H), 7,35-7,21 (m, 3H), 5,68 (d a, 1H, J = 7,4 Hz), 5,06 (s a, 1H), 4,27-4,18 (m, 1H), 3,90 (d a, 1H, J = 10,2 Hz), 3,70-3,62 (m, 1H), 3,50-3,22 (m, 4H), 2,79-2,64 (m, 2H), 2,01-1,55 (m, 10H), 1,46 (s, 9H), 1,42-1,36 (m, 2H), 1,26-1,23 (m, 6H), 0,96-0,93 (m, 6H).

(3b) Ciclopentilamida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato(1/2 fumarato)

55 Se añadieron 0,75 ml de ácido trifluoroacético (9,8 mmol) a una solución de 193 mg de éster terc-butílico del ácido {(1S,2S,4S)-1-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-4-ciclopentilcarbamoil-2-hidroxi-5-metilhexil}carbámico obtenido en el Ejemplo (3a) (0,33 mmol) en cloruro de metileno (1,5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el

disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol/trietilamina = 200/20/1). Se añadieron 33,5 mg de ácido fumárico (0,29 mmol) a una solución de 144 mg de ciclopentilamida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico obtenida anteriormente (0,29 mmol) en metanol (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadieron cloruro de metileno (1,5 ml) y éter (15 ml) al residuo. El sólido se recogió por filtración para obtener 153 mg del compuesto del título (rendimiento: 86%). Sólido incoloro.

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz), δ : 8,00 (d a, 1H, J = 7,4 Hz), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 6,69 (s, 1H), 4,17-4,11 (m, 1H), 3,67-3,59 (m, 2H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,37-3,14 (m, 3H), 2,95 (t a, 0,6H, J = 12,3 Hz), 2,81-2,69 (m, 0,8H), 2,55-2,50 (m, 0,6H), 2,32-2,27 (m, 1H), 1,96-1,90 (m, 2H), 1,87-1,44 (m, 9H), 1,31-1,26 (m, 6H), 0,99-0,95 (m, 6H). espectro de masas (FAB^+), m/z: 493 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Ejemplo 4)

Butilamida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, fumarato (Nº de Compuesto Ejemplar 1-46)

(4a) Éster terc-butílico del ácido {(1S,2S,4S)-4-butylcarbamoyl-1-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxi-5-metilhexil}carbámico

Se añadieron 0,14 g de n-butilamina (2,0 mmol) y 37 mg de 2-hidroxipiridina (0,39 mmol) a 200 mg de éster t-butílico del ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (1m) (0,39 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió y después se añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol = 20/1) para obtener 215 mg del compuesto del título (rendimiento: 94%). Sólido incoloro.

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,48-7,46 (m, 1H), 7,34-7,21 (m, 3H), 5,71 (s a, 1H), 5,04 (s a, 1H), 3,89 (d a, 1H, J = 10,2 Hz), 3,70 (s a, 0,4H), 3,65 (s a, 0,6H), 3,48-3,16 (m, 6H), 2,78-2,63 (m, 2H), 2,04-1,88 (m, 2H), 1,79-1,64 (m, 2H), 1,54-1,31 (m, 13H), 1,46-1,23 (m, 6H), 0,97-0,90 (m, 9H).

(4b) Butilamida del ácido (2S,4S,SS)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, fumarato

Se añadieron 0,86 ml de ácido trifluoroacético (11 mmol) a una solución de 215 mg de éster terc-butílico del ácido {(1S,2S,4S)-4-butylcarbamoyl-1-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxi-5-metilhexil}carbámico obtenido en el Ejemplo (4a) (0,37 mmol) en cloruro de metileno (1,7 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol/trietilamina = 200/20/1). Se añadieron 35,2 mg de ácido fumárico (0,30 mmol) a una solución de 146 mg de butilamida del ácido (2S,4S,SS)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico obtenida anteriormente (0,30 mmol) en metanol (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 155 mg del compuesto del título (rendimiento: 71%). Sólido incoloro.

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz), δ : 8,03 (s a, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 6,68 (s, 2H), 3,68-3,6,0 (m, 2H), 3,51-3,45 (m, 1H), 3,37-3,18 (m, 5H), 2,95 (t a, 0,6H, J = 11,0 Hz), 2,82-2,67 (m, 0,8H), 2,52 (dd, 0,6H, J = 13,7 Hz, 3,9 Hz), 2,33-2,28 (m, 1H), 1,87-1,78 (m, 2H), 1,75-1,68 (m, 1H), 1,55-1,48 (m, 2H), 1,42-1,33 (m, 2H), 1,31-1,26 (m, 6H), 1,00-0,93 (m, 9H). espectro de masas (FAB^+), m/z: 482 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Ejemplo 5)

Isobutilamida del ácido (2S,4S,SS)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 1-125)

Se obtuvieron 147 mg del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 64%) de la misma manera que en los Ejemplos (In) y (Io) usando éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (1m) e isobutilamina.

Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,56-7,53 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 3,67-3,60 (m, 2H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,37-3,11 (m, 4H), 2,97-2,89 (m, 1,6H), 2,80-2,67 (m, 0,8H), 2,53-2,49 (m, 0,6H), 2,37-2,32 (m, 1H), 1,88-1,68 (m, 4H), 1,31-1,26 (m, 6H), 1,00-0,93 (m, 12H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 481 ((M+H)⁺).

5 (Ejemplo 6)

Isopropilamida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, fumarato (Nº de Compuesto Ejemplar 1-2)

Se obtuvieron 147 mg del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 64%) de la misma manera que en los Ejemplos (In) y (1o) usando éster terc-butílico del ácido
10 {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (1m) e isopropilamina.
Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz), δ: 7,90 (d a, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55-7,54 (m, 1H), 7,43-7,32 (m, 3H), 6,68 (s,2H), 4,06-3,98 (m, 1H), 3,66-3,60 (m, 2,4H), 3,53-3,46 (m, 1,4H), 3,37-3,35 (m, 0,8H), 3,23-3,19 (m, 0,8H), 3,17-3,13 (m, 0,6H), 2,97-2,92 (m, 0,6H), 2,80-2,69 (m, 0,8H), 2,54-2,51 (m, 0,6H), 2,29-2,25 (m, 1H), 1,85-1,78 (m, 2H), 1,74-1,68 (m, 1H), 1,31-1,261 (m, 6H), 1,19-1,15 (m, 6H), 1,00-0,96 (m, 6H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 467 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 7)

20 Ciclohexilamida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, fumarato (Nº de Compuesto Ejemplar 1-726)

Se obtuvieron 133 mg del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 54%) de la misma manera que en los Ejemplos (1n) y (1o) usando éster terc-butílico del ácido
25 {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (1m) y ciclohexilamina.
Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,90 (d a, J = 7,4 Hz, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 6,69 (s,2H), 3,47-3,59 (m, 4H), 3,54-3,46 (m, 1H), 3,37-3,12 (m, 2H), 2,97-2,91 (m, 0,6H), 2,81-2,68 (m, 0,8H), 2,55-2,50 (m, 0,6H), 2,30-2,24 (m, 1H), 1,90-1,62 (m, 8H), 1,41-1,15 (m, 11H), 1,01-0,95 (m, 6H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 507 ((M+M⁺)).

30 (Ejemplo 8)

(3-Hidroxi-2,2-dimetilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, fumarato (Nº de Compuesto Ejemplar 1-288)

Se obtuvieron 126 mg del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 51%) de la misma manera que en los Ejemplos (In) y (1o) usando éster terc-butílico del ácido
35 {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (1m) y 3-amino-2,2-dimetilpropan-1-ol.
Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz), δ: 8,08-8,05 (m, 1H), 7,56-7,55 (m, 1H), 7,44-7,34 (m, 3H), 6,70 (s, 2H), 3,67-3,61 (m, 2H), 3,52-3,45 (m, 1H), 3,39-3,15 (m, 6H), 3,05-3,02 (m, 1H), 2,98-2,93 (m, 0,6H), 2,80-2,70 (m, 0,8H), 2,55-2,52 (m, 0,6H), 2,43-2,39 (m, 1H), 1,89-1,83 (m, 2H), 1,74-1,69 (m, 1H), 1,32-1,27 (m, 6H), 1,02-1,00 (m, 6H), 0,91-0,90 (m, 6H). Espectro de masas (FAB⁺), m/z: 511 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 9)

[(S)-1-hidroximetil-2-metilpropil]amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, fumarato (Nº de Compuesto Ejemplar 1-244)

45 Se obtuvieron 188 mg del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 46%) de la misma manera que en los Ejemplos (In) y (1o) usando éster terc-butílico del ácido
{(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (1m) y L-valinol.
Sólido incoloro.

50 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz), δ: 7,69 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,55-7,54 (m, 1H), 7,43-7,32 (m, 3H), 6,69 (s, 2H), 3,75-3,16 (m, 9H), 2,98-2,94 (m, 0,6H), 2,80-2,69 (m, 0,8H), 2,54-2,51 (m, 0,6H), 2,40-2,36 (m, 1H), 1,95-1,83 (m, 3H), 1,74-1,69 (m, 1H), 1,31-1,27 (m, 6H), 1,01-0,95 (m, 12H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 511 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 10)

(2-Carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-4-hidroxi-2-isopropil-6-{4-[2-(3-metoxipropoxi)fenil]-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il}hexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 1-438)

(10a) Éster terc-butílico del ácido [2-(2-benciloxifenilamino)-1,1-dimetiletil]carbámico

- 5 Se añadieron 6,38 g de triacetoxiborohidruro sódico (30,1 mmol) a una solución de 4,68 g de éster terc-butílico del ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbámico obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 (25,0 mmol), 5,0 g de 2-benciloxianilina (25,0 mmol) y 1,44 ml de ácido acético (25,0 mmol) en cloruro de metileno (250 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico se añadió a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: hexano/acetato de etilo = 5/1) para obtener 8,50 g del compuesto del título (rendimiento: 91%).
- 10 Sólido incoloro.

- 15 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,45-7,33 (m, 5H), 6,89-6,83 (2H, m), 6,70 (dd, 1H, J = 7,8 Hz, 1,5 Hz), 6,64-6,60 (m, 1H), 5,09 (s a, 2H), 4,58 (s a, 1H), 4,51 (s a, 1H), 3,31 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 1,39 (s, 9H), 1,33 (s, 6H).

(10b) Éster terc-butílico del ácido {2-[(2-benciloxifenil)-(2-bromoacetil)amino]-1,1-dimetiletil}carbámico

- 20 Se añadieron 1,08 g de bicarbonato sódico (12,9 mmol) y 1,0 ml de bromuro de bromoacetilo (11,3 mmol) a una solución de 4,00 g de éster terc-butílico del ácido [2-(2-benciloxifenilamino)-1,1-dimetiletil]carbámico obtenida en el Ejemplo (10a) (10,7 mmol) en un disolvente mixto de acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Después de la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: hexano/acetato de etilo = 2/1) para obtener 4,86 g del compuesto del título (rendimiento: 92%).
- 25 Sólido incoloro.

- 25 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,41-7,29 (m, 7H), 7,08-7,00 (m, 2H), 5,15 (d, 1H, J = 11,3 Hz), 5,08 (d, 1H, J = 11,3 Hz), 4,69 (a, 1H), 4,04 (d, 1H, J = 14,0 Hz), 3,95 (1H, d, J = 14,0 Hz), 3,69 (d, 1H, J = 11,3 Hz), 3,62 (d, 1H, J = 11,3 Hz), 1,29 (s, 3H), 1,19 (s, 9H), 1,12 (s, 3H).

(10c) Éster terc-butílico del ácido 4-(2-benciloxifenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-carboxílico

- 30 Una solución de 1,59 g de t-butoxido potásico (14,2 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió a una solución de 4,64 g de éster terc-butílico del ácido {2-[(2-benciloxifenil)-(2-bromoacetil)amino]-1,1-dimetiletil}carbámico obtenida en el Ejemplo (10b) (9,64 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno y en refrigeración en un baño de hielo seco-acetona durante 30 minutos y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se devolvió a temperatura ambiente y después se añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/acetato de etilo = 5/1) para obtener 3,42 g del compuesto del título (rendimiento: 94%).
- 35 Sólido incoloro.

- 40 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,39-7,25 (m, 5H), 7,04-6,99 (m, 4H), 5,10 (s, 2H), 4,19 (s a, 2H), 3,49 (s a, 2H), 1,48 (s a, 15H).

(10d) Éster terc-butílico del ácido 4-(2-hidroxifenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-carboxílico

- 45 Una suspensión de 3,42 g de éster terc-butílico del ácido 4-(2-benciloxifenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-carboxílico obtenido en el Ejemplo (10c) (8,94 mmol) y 342 mg de paladio al 10%-carbono (50% húmedo) en metanol (90 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante seis horas. El hidrógeno en el recipiente de reacción se reemplazó por nitrógeno. Después, se separó paladio-carbono por filtración y se lavó con metanol. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: hexano/acetato de etilo = 1/1) para obtener 2,6 g del compuesto del título (rendimiento: cuant.).
- 50 Sólido incoloro.

- 50 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,25-7,22 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 2H), 7,02-6,98 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 1,52 (s, 6H), 1,51 (s, 9H).

(10e) Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(3-metoxipropoxi)fenil]-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-carboxílico

Se añadieron 450 mg de bromuro de 3-metoxipropilo (2,94 mmol) y 958 mg de carbonato de cesio (2,94 mmol) a una solución de 573 mg de éster terc-butílico del ácido 4-(2-hidroxifenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-carboxílico obtenido

- en el Ejemplo (10d) (1,96 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante cuatro horas. La mezcla de reacción se enfrió y después se añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: n-hexano/ acetato de etilo = 1/1) para obtener 540 mg del compuesto del título (rendimiento: 70%).
Sólido incoloro.
- Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,29-7,25 (m, 1H), 7,00-6,95 (m, 3H), 4,22 (s a, 2H), 4,10 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 3,53-3,50 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 2,04 (quint., 2H, J = 6,2 Hz), 1,52 (s a, 6H), 1,50 (s, 9H).
- 10 (10f) 1-[2-(3-Metoxipropoxi)fenil]-5,5-dimetilpiperazin-2-ona
- Se obtuvieron 400 mg del compuesto del título (rendimiento: cuant.) de la misma manera que en el Ejemplo (1k) usando éster terc-butílico del ácido 4-[2-(3-metoxipropoxi)fenil]-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-carboxílico obtenido en el Ejemplo (10e).
Líquido incoloro.
- 15 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,29-7,25 (m, 1H), 7,17-7,15 (m, 1H), 6,99-6,95 (m, 2H), 4,00 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 3,69 (s, 2H), 3,53 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 3,40 (s a, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,05 (quint., 2H, J = 6,2 Hz), 1,32 (6H, s).
- (10g) (2-Carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-4-hidroxi-2-isopropil-6-{4-[2-(3-metoxipropoxi)fenil]-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il}hexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato)
- Se obtuvieron 165 mg del compuesto del título (rendimiento total en cinco etapas: 28%) de la misma manera que en los Ejemplos (11) a (1o) usando (3S,SS)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonyl)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (1g), 1-[2-(3-metoxipropiloxi)fenil]-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (10f) y 3-amino-2,2-di(metil)propionamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 2.
Sólido incoloro.
- 25 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,35-7,30 (m, 1H), 7,17 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5 Hz), 7,10-7,08 (m, 1H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,12-4,09 (m, 2H), 3,63-3,45 (m, 5H), 3,41-2,32 (m, 11H), 2,02 (quint., 2H, J = 6,2 Hz), 1,86-1,67 (m, 3H), 1,26 (s a, 3H), 1,25 (s a, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,99-0,96 (m, 6H). Espectro de masas (FAB⁺), m/z: 578 ((M+H)⁺).
- (Ejemplo 11)**
- 30 (2-Carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-4-hidroxi-2-isopropil-6-{4-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il}hexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (N° de Compuesto Ejemplar 1-436)
- (11a) 1-[2-(2-Metoxietoxi)fenil]-5,5-dimetilpiperazin-2-ona
- Se añadieron 518 mg de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (2,05 mmol), 156 mg de 2-metoxietanol (2,05 mmol) y 0,42 ml de tributilfosfina (2,05 mmol) a una solución de 400 mg de éster terc-butílico del ácido 4-(2-hidroxifenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-carboxílico obtenido en el Ejemplo (10d) (1,36 mmol) en tolueno (14 ml), y la mezcla se agitó a 100 °C durante tres horas. La mezcla de reacción se enfrió y después se añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: n-hexano/acetato de etilo = 1/2) para obtener 444 mg de éster t-butílico del ácido 4-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-carboxílico (rendimiento: 86%).
- 40 Se obtuvieron 327 mg del compuesto del título (rendimiento: cuant.) de la misma manera que en el Ejemplo (1k) usando 444 mg de éster t-butílico del ácido 4-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-carboxílico obtenido en la reacción anterior (1,17 mmol).
Sólido incoloro.
- 45 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ*: 7,29-7,17 (m, 1H), 7,18 (dd, 1H, J = 7,8 Hz, 1,5 Hz), 7,01-6,96 (m, 2H), 4,14 (t, 2H, J = 4,7 Hz), 3,72 (t, 2H, J = 4,7 Hz), 3,69 (s, 2H), 3,43 (s a, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,32 (s, 6H).
- (11b) (2-Carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-4-hidroxi-2-isopropil-6-{4-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il}hexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato)
- Se obtuvieron 136 mg del compuesto del título (rendimiento total en cinco etapas: 22%) de la misma manera que en los Ejemplos (11) a (1o) usando (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonyl)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (1g), 1-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (11a) y 3-amino-2,2-di(metil)propionamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 2.
Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,36-7,31 (m, 1H), 7,18 (dd, 1H, J = 7,8 Hz, 1,5 Hz), 7,13-7,10 (m, 1H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,19-4,16 (m, 2H), 3,72 (t, 2H, J = 4,3 Hz), 3,36-3,55 (m, 2H), 3,49-3,45 (m, 1H), 3,38-2,33 (m, 11H), 1,86-1,77 (m, 2H), 1,74-1,67 (m, 1H), 1,27 (s a, 3H), 1,25 (s a, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,00-0,96 (m, 6H). Espectro de masas (FAB⁺), m/z: 564 ((M+H)⁺).

5 (Ejemplo 12)

(2-Carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-4-hidroxi-2-isopropil-6-[4-(2-metoximatoxifenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]hexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (N° de Compuesto Ejemplar 1-434)

(12a) 1-(2-Metoximatoxifenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona

Se añadieron 0,72 ml de diisopropiletilamina (4,10 mmol) y 0,16 ml de cloruro de metoximetilo (2,05 mmol) a una solución de 400 mg de éster terc-butílico del ácido 4-(2-hidroxifenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-carboxílico obtenido en el Ejemplo (10d) (1,36 mmol) en cloruro de metileno (14 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para obtener 497 mg de éster t-butílico del ácido 2,2-dimetil-4-(2-metoximatoxifenil)-5-oxopiperazin-1-carboxílico (rendimiento: cuant.).

Se añadieron 0,58 ml de trietilamina (4,10 mmol) y 0,3 ml de yodotrimetilsilano (2,05 mmol) a una solución de 497 mg de éster terc-butílico del ácido 4-(2-metoximatoxifenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-carboxílico obtenido en la reacción anterior (1,36 mmol) en cloruro de metileno (14 ml), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico se añadió a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básico (tipo NH) (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol = 20/1) para obtener 310 mg del compuesto del título (rendimiento: 86%).

Líquido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,29-7,24 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 2H), 7,05-7,01 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,43 (s a, 2H), 1,34 (s, 6H).

(12b) (2-Carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-4-hidroxi-2-isopropil-6-[4-(2-metoximatoxifenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]hexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato)

Una solución de 214 mg de (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en Ejemplo(1 g) (0,60 mmol) y 207 mg de 1-(2-metoximatoxifenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (12a) (0,78 mmol) en tolueno (7 ml) se agitó a 110 °C durante 45 minutos. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol = 20/1) para obtener 326 mg de N-[(S)-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]-2-[4-(2-metoximatoxifenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]etil]-2-nitrobenzenosulfonamida (rendimiento: 87%).

Se añadieron 206 mg de carbonato de cesio (0,63 mmol) a una solución de 326 mg de N-[(S)-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]-2-[4-(2-metoximatoxifenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]etil]-2-nitrobenzenosulfonamida obtenida en la reacción anterior (0,53 mmol) y 0,12 ml de tiofenol (contenido: 95%) (1,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante dos horas. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/ metanol = 20/1 -10/1). Se añadieron 49 mg de bicarbonato sódico (0,57 mmol) y 78 μl de cloruro de benciloxicarbonilo (0,53 mmol) a una solución de 209 mg de 4-[(S)-2-amino-2-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil]-1-(2-metoximatoxifenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida anteriormente (0,48 mmol) en un disolvente mixto de acetato de etilo (3 ml) y agua (3 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol = 20/1) para obtener 263 mg de éster bencílico del ácido [(S)-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]-2-[4-(2-metoximatoxifenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]etil]carbámico (rendimiento: 87%).

Se añadieron 161 mg de 3-amino-2,2-di(metil)propionamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 2 (1,39 mmol) y 44 mg de 2-hidroxipiridina (0,46 mmol) a una solución de 263 mg de éster bencílico del ácido [(S)-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]-2-[4-(2-metoximatoxifenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]etil]carbámico obtenido en la reacción anterior (0,46 mmol) en trietilamina (4,6 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C

durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró a presión reducida y se agitó adicionalmente a 80 °C durante 9 horas. La mezcla de reacción se enfrió y después se añadió agua, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol = 40/3) para obtener 166 mg de éster bencílico del ácido {(1S,2S,4S)-4-(2-carbamoil-2-metilpropilcarbamoil)-2-hidroxi-1-[4-(2-metoximatofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il metil]-5-metilhexil}carbámico (rendimiento: 52%).

Una suspensión de 166 mg de éster bencílico del ácido {(1S,2S,4S)-4-(2-carbamoil-2-metilpropilcarbamoil)-2-hidroxi-1-[4-(2-metoximatofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il metil]-5-metilhexil}carbámico obtenido en la reacción anterior (0,24 mmol) y 83 mg de paladio al 10%-carbono (50% húmedo) en etanol (3 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante dos horas. El hidrógeno en el recipiente de reacción se reemplazó por nitrógeno. Después, se separó el paladio-carbono por filtración y se lavó con etanol. El disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/ metanol/trietilamina = 200/20/1). Se añadieron 10,8 mg de ácido fumárico (0,093 mmol) a una solución de 102 mg de (2-carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-4-hidroxi-2-isopropil-6-[4-(2-metoximatofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]hexanoico obtenida anteriormente (0,18 mmol) en metanol (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 99 mg del compuesto del título (rendimiento: 66%).

Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,34-7,30 (m, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,19 (dd, 1H, J = 7,8 Hz, 1,5 Hz), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,65-3,59 (m, 2H), 3,50-2,33 (m, 14H), 1,88-1,67 (m, 3H), 1,27 (s a, 3H), 1,25 (s a, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,00-0,96 (m, 6H). Espectro de masas (FAB⁺), m/z: 550 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 13)

(2-Carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-4-hidroxi-2-isopropil-6-[4-(2-metoxifenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]hexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 1-446)

(13a) 5,5-Dimetil-1-(2-metoxifenil)piperazin-2-ona

Se añadieron 283 mg de carbonato potásico (2,04 mmol) y 0,13 ml de yoduro de metilo (2,04 mmol) a una solución de 400 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo (10d) (1,36 mmol) en N,N-dimetilformamida (13 ml), y la mezcla se agitó a 50 °C durante cuatro horas. La mezcla de reacción se enfrió y después se añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para obtener 399 mg de éster t-butílico del ácido 2,2-dimetil-4-(2-metoxifenil)-5-oxopiperazin-1-carboxílico (rendimiento: 95%).

Se obtuvieron 266 mg del compuesto del título (rendimiento: 87%) de la misma manera que en el Ejemplo (1k) usando 399 mg de éster t-butílico del ácido 2,2-dimetil-4-(2-metoxifenil)-5-oxopiperazin-1-carboxílico obtenido en la reacción anterior (1,3 mmol).

Líquido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,31-7,27 (m, 1H), 7,18-7,15 (m, 1H), 7,00-6,96 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,39 (s a, 2H), 1,32 (s, 6H).

(13b) (2-Carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-4-hidroxi-2-isopropil-6-[4-(2-metoxifenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]hexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato)

Se obtuvieron 81 mg del compuesto del título (rendimiento total en cinco etapas: 25%) de la misma manera que en los Ejemplos (11) a (10) usando (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (1g), 5,5-dimetil-1-(2-metoxifenil)piperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (13a) y 3-amino-2,2-di(metil)propionamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 2.

Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,38-7,33 (m, 1H), 7,18-7,15 (m, 1H), 7,12-7,10 (m, 1H), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,64-3,57 (m, 2H), 3,51-3,46 (m, 1H), 3,42-2,33 (m, 8H), 1,88-1,67 (m, 3H), 1,26 (s a, 3H), 1,24 (s a, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,00-0,96 (m, 6H). Espectro de masas (FAB⁺), m/z: 520 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 14)

(2-Carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-(2,2-dimetil-5-oxo-4-fenilpiperazin-1-il)-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, fumarato (Nº de Compuesto Ejemplar 1-433)

(14a) 5,5-Dimetil-1-fenilpiperazin-2-ona

Se obtuvieron 4,41 g de éster t-butilico del ácido {2-[(2-bromoacetil)fenilamino]-1,1-dimetiletil}carbámico (rendimiento: 73%) de la misma manera que en los Ejemplos (1h) y (1i) usando éster terc-butílico del ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbámico obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 y anilina.

- 5 Se añadieron 11,19 g de carbonato de cesio (34,4 mmol) a una solución de 4,41 g de éster terc-butílico del ácido {2-[(2-bromoacetil)fenilamino]-1,1-dimetiletil}carbámico obtenido en la reacción anterior (11,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (58 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: hexano/acetato de etilo = 10/1 - 5/1 - 2/1) para obtener 1,83 g de éster t-butilico del ácido 2,2-dimetil-5-oxo-4-fenilpiperazin-1-carboxílico (rendimiento: 53%).

- 15 Se añadieron 1,0 ml de ácido trifluoroacético (13 mmol) a una solución de 0,40 g de éster terc-butílico del ácido 2,2-dimetil-5-oxo-4-fenilpiperazin-1-carboxílico obtenido en la reacción anterior (1,31 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol = 10/1) para obtener 0,23 g del compuesto del título (rendimiento: 99%).

- 20 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,42-7,38 (m, 2H), 7,28-7,25 (m, 3H), 3,69 (s a, 2H), 3,50 (s a, 2H), 1,31 (s a, 6H). Espectro de masas (FAB⁺), m/z: 205 ((M+H)⁺).

(14b) (2-Carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-(2,2-dimetil-5-oxo-4-fenilpiperazin-1-il)-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico fumarato

- 25 Se obtuvieron 53 mg del compuesto del título (rendimiento total en cinco etapas: 19%) de la misma manera que en los Ejemplos (11) a (10) usando (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (1g), 5,5-dimetil-1-fenilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (14a) y 3-amino-2,2-di(metil)propionamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 2. Sólido incoloro.

- 30 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,46-7,42 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 3H), 6,68 (s, 2H), 3,73-3,60 (m, 2H), 3,51-3,46 (m, 1H), 3,41-3,17 (m, 5H), 2,91-2,85 (m, 1H), 2,54 (dd, 1H, J = 13,5 Hz, 4,1 Hz), 2,37-2,32 (m, 1H), 1,88-1,68 (m, 3H), 1,37-1,16 (m, 12H), 0,99-0,96 (m, 6H). Espectro de masas (FAB⁺), m/z: 490 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 15)

- 35 (2-Carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, fumarato (Nº de Compuesto Ejemplar 1-440)

(15a) 5,5-Dimetil-1-(2-metilfenil)piperazin-2-ona

- 40 Se obtuvieron 0,23 g del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 48%) de la misma manera que en los Ejemplos (1h) a (1k) usando éster terc-butílico del ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbámico obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 y 2-metilaniлина.

- Líquido de color amarillo.
- Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,31-7,21 (m, 3H), 7,12-7,10 (m, 1H), 3,75 (d, 1H, J = 18,0 Hz), 3,69 (d, 1H, J = 18,0 Hz), 3,46 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 3,32 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 2,25 (s, 3H), 1,35 (s a, 3H), 1,33 (s a, 3H). Espectro de masas (FAB⁺), m/z: 219 ((M+H)⁺).

- 45 (15b) (2-Carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico fumarato

- Se obtuvieron 367 mg de N-[(S)-2-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil]-2-nitrobenzenosulfonamida (rendimiento: 89%) de la misma manera que en el Ejemplo (11) usando (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (1g) y 5,5-dimetil-1-(2-metilfenil)piperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (15a).

- Se añadieron 223 mg de 3-amino-2,2-di(metil)propionamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 2 (1,92 mmol) y 61 mg de 2-hidroxipiridina (0,64 mmol) a una solución de 367 mg de N-[(S)-2-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil]-

2-nitrobenzenosulfonamida obtenida en la reacción anterior (0,64 mmol) en trietilamina (6 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió, después se concentró a presión reducida y se agitó adicionalmente a 80 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió y después se añadió agua, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol = 20/1) para obtener 345 mg de (2-carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-6-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropil-5-(2-nitrobenzenosulfonilamino)hexanoico (rendimiento: 78%).

Se añadieron 196 mg de carbonato de cesio (0,6 mmol) a una solución de 345 mg de (2-carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-6-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropil-5-(2-nitrobenzenosulfonilamino)hexanoico obtenida en la reacción anterior (0,5 mmol) y 0,15 ml de tiofenol (contenido: 95%) (1,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante cuatro horas. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol/trietilamina = 20/1/0 - 10/1/0 - 100/10/1). Se añadieron 38,7 mg de ácido fumárico (0,33 mmol) a una solución de 168 mg de (2-carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-(2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il)-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico obtenida anteriormente (0,33 mmol) en metanol (3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió cloruro de metileno (2 ml) al residuo. Se añadió más cantidad de éter dietílico (5 ml) y el sólido se recogió por filtración para obtener 132 mg del compuesto del título (rendimiento: 67%). Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,30-7,24 (m, 3H), 7,18-7,11 (m, 1H), 6,68 (s, 2H), 3,71-3,27 (m, 4H), 3,23-3,15 (m, 4H), 2,97-2,91 (m, 0,6H), 2,86-2,80 (m, 0,4H), 2,64 (dd, 0,4H, J = 13,5 Hz, 4,5 Hz), 2,51 (dd, 0,6H, J = 13,5 Hz, 3,7 Hz), 2,38-2,34 (m, 1H), 2,24-2,23 (m, 3H), 1,88-1,68 (m, 3H), 1,32-1,16 (m, 12H), 0,99-0,96 (m, 6H). Espectro de masas (FAB⁺), m/z: 504 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 16)

(2-Carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, fumarato (N° de Compuesto Ejemplar 1-466)

(16a) 1-(2-Fluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona

Se obtuvieron 0,25 g del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 30%) de la misma manera que en los Ejemplos (1h) a (1k) usando éster terc-butílico del ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbámico obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 y 2-fluoroanilina. Líquido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,32-7,23 (m, 2H), 7,19-7,13 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 1,33 (s a, 6H). Espectro de masas (FAB⁺), m/z: 223 ((M+H)⁺).

(16b) (2-Carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-(4-(2-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il)-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico fumarato

Se obtuvieron 30 mg del compuesto del título (rendimiento total en tres etapas: 14%) de la misma manera que en el Ejemplo (15b) usando (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (1g), 1-(2-fluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (16a) y 3-amino-2,2-di(metil)propionamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 2. Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,43-7,21 (m, 4H), 6,69 (s, 2H), 3,70-3,63 (m, 2H), 3,51-3,46 (m, 1H), 3,39-3,18 (m, 5H), 2,92-2,86 (m, 1H), 2,59-2,54 (m, 1H), 2,37-2,32 (m, 1H), 1,85-1,67 (m, 3H), 1,33-1,16 (m, 12H), 0,99-0,96 (m, 6H). Espectro de masas (FAB⁺), m/z: 508 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 17)

(2-Carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(3-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (N° de Compuesto Ejemplar 1-469)

(17a) 1-(3-Clorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona

Se obtuvieron 0,30 g del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 18%) de la misma manera que en los Ejemplos (1h) a (1k) usando éster terc-butílico (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbámico del ácido obtenido en el Ejemplo de

Referencia 3 y 2-fluoroanilina.
Líquido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,34-7,24 (m, 3H), 7,20-7,18 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 1,31 (s a, 6H). Espectro de masas (FAB⁺), m/z: 239 ((M+H)⁺).

- 5 (17b) (2-Carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(3-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato)

Se obtuvieron 148 mg del compuesto del título (rendimiento total en tres etapas: 63%) de la misma manera que en Ejemplo (15b) usando (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (1g), 1-(3-clorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (17a) y
10 3-amino-2,2-di(metil)propionamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 2.
Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,44-7,38 (m, 2H), 7,34-7,32 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,72-3,39 (m, 2H), 3,49-3,46 (m, 1H), 3,41-3,26 (m, 5H), 2,92-2,86 (m, 1H), 2,59-2,54 (m, 1H), 2,37-2,32 (m, 1H), 1,85-1,67 (m, 3H), 1,33-1,16 (m, 12H), 0,99-0,96 (m, 6H). Espectro de masas (FAB⁺), m/z: 524 ((M+H)⁺).

15 **(Ejemplo 18)**

(2-Carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(3-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 1-467)

(18a) 1-(3-Fluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona

Se obtuvieron 0,26 g del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 42%) de la misma manera que en el
20 Ejemplo (14a) usando éster terc-butílico del ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbámico obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 y 3-fluoroanilina.
Líquido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,40-7,32 (m, 1H), 7,10-7,02 (m, 2H), 7,00-6,94 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 1,32 (s, 6H). Espectro de masas (EI⁺), m/z: 222 (M⁺).

- 25 (18b) (2-Carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(3-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato)

Se obtuvieron 77 mg del compuesto del título (rendimiento total en tres etapas: 39%) de la misma manera que en el Ejemplo (15b) usando (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (1g), 1-(3-fluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (18a) y
30 3-amino-2,2-di(metil)propionamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 2.
Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,48-7,42 (m, 2H), 7,17-7,11 (m, 1H), 7,11-7,05 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,71 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 3,62 (d, 1H, J = 18,0 Hz), 3,48-3,35 (m, 5H), 3,18-3,12 (m, 1H), 2,85 (dd, 1H, J = 13,6 Hz, 10,9 Hz), 2,53 (dd, 1H, J = 13,6 Hz, 4,3 Hz), 2,38-2,34 (m, 1H), 1,87-1,66 (m, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,98 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,97 (d, 3H, J = 6,6 Hz). Espectro de masas (FAB⁺), m/z: 508 ((M+H)⁺).

35 **(Ejemplo 19)**

(2-Carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-Amino-4-hidroxi-2-isopropil-6-[4-(3-metoxifenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]hexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 1-447)

(19a) 1-(3-Metoxifenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona

Se obtuvieron 0,30 g del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 41%) de la misma manera que en el
40 Ejemplo (14a) usando éster terc-butílico del ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbámico obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 y 3-metoxianilina.
Líquido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,34-7,28 (m, 1H), 6,84-6,80 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 1,31 (s, 6H). Espectro de masas (EI⁺), m/z: 234 (M⁺).

(19b) (2-Carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-4-hidroxi-2-isopropil-6-[4-(3-metoxifenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]hexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato)

Se obtuvieron 150 mg del compuesto del título (rendimiento total en tres etapas: 36%) de la misma manera que en el Ejemplo (15b) usando (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (1g), 1-(3-metoxifenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (19a) y
50

3-amino-2,2-di(metil)propionamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 2.
Sólido incoloro.

5 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,34 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 6,92-6,88 (m, 1H), 6,88-6,84 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,70 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 3,61 (d, 1H, J = 17,6 Hz), 3,54-3,24 (m, 5H), 3,18-3,12 (m, 1H), 2,86 (dd, 1H, J = 13,5 Hz, 10,9 Hz), 2,53 (dd, 1H, J = 13,5 Hz, 4,5 Hz), 2,38-2,33 (m, 1H), 1,88-1,66 (m, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,98 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,96 (d, 3H, J = 6,3 Hz). Espectro de masas (FAB⁺), m/z: 520 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 20)

10 (2-Carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,3-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (N° de Compuesto Ejemplar 1-493)

(20a) 1-(2,3-Difluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona

Se obtuvieron 0,24 g del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 38%) de la misma manera que en los Ejemplos (1h) a (1k) usando éster terc-butílico del ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbámico obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 y 2,3-difluoroanilina.

15 Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,19-7,07 (m, 2H), 7,06-7,00 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 1,33 (s, 6H). Espectro de masas (EI+), m/z: 240(M+).

(20b) (2-Carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,3-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato)

20 Se obtuvieron 158 mg del compuesto del título (rendimiento total en tres etapas: 38%) de la misma manera que en el Ejemplo (15b) usando (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobencenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (1g), 1-(2,3-difluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (20a) y 3-amino-2,2-di(metil)propionamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 2.
Sólido incoloro.

25 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,35-7,20 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,69 (d, 1H, J = 10,9 Hz), 3,66 (d, 1H, J = 17,6 Hz), 3,51-3,44 (m, 2H), 3,39-3,32 (m, 3H), 3,19-3,13 (m, 1H), 2,87 (dd, 1H, J = 13,7 Hz, 10,6 Hz), 2,55 (dd, 1H, J = 13,7 Hz, 4,3 Hz), 2,40-2,32 (m, 1H), 1,89-1,66 (m, 3H), 1,26 (s, 6H), 1,21 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,98 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,97 (d, 3H, J = 6,6 Hz). Espectro de masas (FAB⁺), m/z: 526 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 21)

30 (2-Carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(5-cloro-2-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (N° de Compuesto Ejemplar 1-502)

(21 a) 1-(5-Cloro-2-fluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona

Se obtuvieron 0,15 g del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 16%) de la misma manera que en los Ejemplos (1h) a (1k) usando éster terc-butílico del ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbámico obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 y 5-cloro-2-fluoroanilina.

35 Líquido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,24-7,25 (m, 2H), 7,12-7,08 (m, 1H), 3,71 (s a, 2H), 3,45 (s a, 2H), 1,32 (s a, 6H). Espectro de masas (FAB⁺), m/z: 257 ((M+H)⁺).

40 (21b) (2-Carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(5-cloro-2-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato)

Se obtuvieron 91 mg del compuesto del título (rendimiento total en tres etapas: 41%) de la misma manera que en el Ejemplo (15b) usando (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobencenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (1g), 1-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (21a) y 3-amino-2,2-di(metil)propionamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 2.

45 Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,43-7,39 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,68-3,62 (m, 2H), 3,49-3,46 (m, 1H), 3,38-3,28 (m, 4H), 3,20-3,16 (m, 1H), 2,91-2,85 (m, 1H), 2,55 (dd, 1H, J = 13,3 Hz, 4,3 Hz), 2,37-2,32 (m, 1H), 1,86-1,67 (m, 3H), 1,32-1,14 (m, 12H), 0,99-0,96 (m, 6H). Espectro de masas (FAB⁺), m/z: 542 ((N4+H)⁺).

50 (Ejemplo 22)

(2-Carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (N° de Compuesto Ejemplar 1-495)

(22a) 1-(2,6-Difluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona

- 5 Se obtuvieron 0,25 g del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 18%) de la misma manera que en los Ejemplos (1h) a (1k) usando éster terc-butílico del ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbámico obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 y 2,6-difluoroanilina.
Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,30-7,26 (m, 2H), 6,98 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 3,73 (s a, 2H), 3,46 (s a, 2H), 1,34 (s a, 6H). Espectro de masas (FAB⁺), m/z: 241 ((M+H)⁺).

- 10 (22b) (2-Carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato)

- 15 Se obtuvieron 114 mg del compuesto del título (rendimiento total en tres etapas: 47%) de la misma manera que en el Ejemplo (15b) usando (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobencenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (1g), 1-(2,6-difluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (22a) y 3-amino-2,2-di(metil)propionamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 2.
Sólido incoloro.

- 20 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,46-7,42 (m, 2H), 7,11 (t, 1H, J = 8,5 Hz), 6,67 (s, 1H), 3,72-3,67 (m, 2H), 3,51-3,46 (m, 1H), 3,37-3,30 (m, 4H), 3,19-3,16 (m, 1H), 2,92-2,86 (m, 1H), 2,56 (dd, 1H, J = 13,8 Hz, 4,1 Hz), 2,36-2,32 (m, 1H), 1,86-1,67 (m, 3H), 1,32-1,14 (m, 12H), 0,99-0,96 (m, 6H). Espectro de masas (FAB⁺), m/z: 526((N4+H)⁺).

(Ejemplo 23)

(2-Carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (N° de Compuesto Ejemplar 1-512)

(23a) 1-(2-Cloro-5-fluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona

- 25 Se obtuvieron 0,16 g del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 21%) de la misma manera que en los Ejemplos (1h) a (1k) usando éster terc-butílico del ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbámico obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 y 5-cloro-2-fluoroanilina.
Líquido incoloro.

- 30 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,44 (dd, 1H, J = 8,6 Hz, 5,5 Hz), 7,05-6,99 (m, 2H), 3,72 (d, 2H, J = 13,3 Hz), 3,48-3,38 (m, 2H), 1,38-1,33 (m, 6H). Espectro de masas (FAB⁺), m/z: 257 ((M+H)⁺).

(23b) (2-Carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato)

- 35 Se obtuvieron 118 mg del compuesto del título (rendimiento total en tres etapas: 51%) de la misma manera que en el Ejemplo (15b) usando (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobencenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (1g), 1-(2-cloro-5-fluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (23a) y 3-amino-2,2-di(metil) propionamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 2.
Sólido incoloro.

- 40 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,56 (dd, 1H, J = 9,8 Hz, 5,1 Hz), 7,21-7,17 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 3,67-3,58 (m, 2H), 3,51-3,46 (m, 1H), 3,41-3,17 (m, 5H), 2,99-2,94 (m, 0,6H), 2,76-2,74 (m, 0,8H), 2,50 (d a, 0,6H, J = 14,9 Hz), 2,37-2,32 (m, 1H), 1,87-1,68 (m, 3H), 1,32-1,14 (m, 12H), 0,99-0,96 (m, 6H). Espectro de masas (FAB⁺), m/z: 542 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 24)

(2-Carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,5-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (N° de Compuesto Ejemplar 1-494)

- 45 (24a) 1-(2,5-Difluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona

Se obtuvieron 0,23 g del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 27%) de la misma manera que en los Ejemplos (1h) a (1k) usando éster terc-butílico del ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbámico obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 y 2,5-difluoroanilina.
Sólido incoloro.

- 50 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,16-7,08 (m, 1H), 7,04-6,97 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 1,33 (s, 6H).

Espectro de masas (EI+), m/z: 240(M+).

(24b) (2-carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,5-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato)

5 Se obtuvieron 116 mg del compuesto del título (rendimiento total en tres etapas: 30%) de la misma manera que en el Ejemplo (15b) usando (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobencenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (1g), 1-(2,5-difluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (24a) y 3-amino-2,2-di(metil)propionamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 2.
Sólido incoloro.

10 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,31-7,22 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 3,67 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 3,65 (d, 1H, J = 18,0 Hz), 3,50-3,45 (m, 2H), 3,39-3,32 (m, 3H), 3,20-3,14 (m, 1H), 2,88 (dd, 1H, J = 13,6 Hz, 10,6 Hz), 2,45 (dd, 1H, J = 13,6 Hz, 4,2 Hz), 2,39-2,32 (m, 1H), 1,88-1,66 (m, 3H), 1,25 (s, 6H), 1,21 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,98 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 0,97 (d, 3H, J = 6,6 Hz). Espectro de masas (FAB⁺), m/z: 526 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 25)

15 (2-Carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (N° de Compuesto Ejemplar 1-496)

(25a) 1-(3,5-Difluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona

20 Se obtuvieron 0,25 g del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 13%) de la misma manera que en el Ejemplo (14a) usando éster t-butílico del ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbámico obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 y 3,5-difluoroanilina.
Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 6,92-6,85 (m, 2H), 6,75-6,68 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 1,31 (s, 6H). Espectro de masas (EI+), m/z: 240(M+).

(25b) (2-Carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato)

25 Se obtuvieron 102 mg del compuesto del título (rendimiento total en tres etapas: 26%) de la misma manera que en el Ejemplo (15b) usando (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobencenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (1g), 1-(3,5-difluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (25a) y 3-amino-2,2-di(metil)propionamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 2.
Sólido incoloro.

30 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,08-7,02 (m, 2H), 6,96-6,89 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,71 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 3,62 (d, 1H, J = 18,0 Hz), 3,52-3,34 (m, 5H), 3,18-3,13 (m, 1H), 2,86 (dd, 1H, J = 13,6 Hz, 11,3 Hz), 2,53 (dd, 1H, J = 13,6 Hz, 3,9 Hz), 2,37-2,34 (m, 1H), 1,88-1,66 (m, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,98 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 0,97 (d, 3H, J = 6,6 Hz). Espectro de masas (FAB⁺), m/z: 526 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 26)

35 (2-Carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,5-diclorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, fumarato (N° de Compuesto Ejemplar 1-505)

(26a) 1-(2,5-Diclorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona

40 Se obtuvieron 0,26 g del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 29%) de la misma manera que en los Ejemplos (1h) a (1k) usando éster terc-butílico del ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbámico obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 y 2,5-dicloroanilina.
Líquido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,42-7,39 (m, 1H), 7,28-7,25 (m, 2H), 3,78-3,66 (m, 2H), 3,46-3,35 (m, 2H), 1,38(s a, 3H), 1,32 (s a, 3H). Espectro de masas (FAB⁺), m/z: 273 ((M+H)⁺).

45 (26b) (2-Carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,5-diclorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, fumarato

50 Se obtuvieron 95 mg del compuesto del título (rendimiento total en tres etapas: 48%) de la misma manera que en el Ejemplo (15b) usando (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobencenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (1g), 1-(2,5-diclorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (26a) y 3-amino-2,2-di(metil)propionamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 2.
Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz), δ: 7,55 (d a, 1H, J = 8,3 Hz), 7,45-7,42 (m, 2H), 6,71 (s, 2H), 3,68-3,57 (m, 2H), 3,52-3,19 (m, 6H), 2,98 (t a, 0,6H, J = 12,2 Hz), 2,77-2,73 (m, 0,8H), 2,51 (dd, 0,6H, J = 13,4 Hz, 4,2 Hz), 2,38-2,33 (m, 1H), 1,88-1,69 (m, 3H), 1,33-1,15 (m, 12H), 0,99-0,96 (m, 6H). Espectro de masas (FAB⁺), m/z: 558 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 27)

5 (2-Carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-5-metoxifenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, fumarato (N° de Compuesto Ejemplar 1-510)

(27a) 1-(2-Cloro-5-metoxifenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona

Se obtuvieron 391 mg del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 43%) de la misma manera que en los Ejemplos (1h) a (1k) usando éster terc-butílico del ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbámico obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 y 2-cloro-5-metoxianilina.
Líquido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,35 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,84 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, 2,9 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 3,79 (s, 3H), 3,77-3,66 (m, 2H), 3,47-3,36 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

15 (27b) (2-Carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-5-metoxifenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico fumarato

Se obtuvieron 127 mg del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 35%) de la misma manera que en los Ejemplos (11) a (1o) usando (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (1g), 1-(2-cloro-5-metoxifenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (27a) y 3-amino-2,2-di(metil)propionamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 2.
Líquido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,79 (s a, 1H), 7,42 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,97 (dd, 1H, J = 9,0 Hz, 2,7 Hz), 6,90-6,88 (m, 1H), 6,68(s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,66-3,58 (m, 2H), 3,52-3,14(m, 6H), 2,99-2,94 (m, 0,6H), 2,79-2,71 (m, 0,8H), 2,52-2,49 (m, 0,6H), 2,49-2,33 (m, 1H), 1,87-1,78 (m, 2H), 1,73-1,68(m, 1H), 1,32-1,16(m, 12H), 0,99-0,97 (m, 6H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 554 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 28)

(2-Carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, fumarato (N° de Compuesto Ejemplar 1-491)

(28a) 1-(5-Cloro-2-metoxifenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona

Se obtuvieron 259 mg del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 45%) de la misma manera que en los Ejemplos (1h) a (1k) usando éster terc-butílico del ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbámico obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 y 3-cloro-5-metoxianilina.
Líquido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,27-7,24 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,89 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 3,82 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,37(s, 2H), 1,31 (s, 6H).

35 (28b) (2-Carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(5-cloro-2-metoxifenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico fumarato

Se obtuvieron 52 mg del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 14%) de la misma manera que en los Ejemplos (11) a (1o) usando (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (1g), 1-(5-cloro-2-metoxifenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (28a) y 3-amino-2,2-di(metil)propionamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 2.
Líquido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,35 (dd, 1H, J = 9,0 Hz, 2,7 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,66 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,62-3,35 (m, 2H), 3,49-3,46 (m, 1H), 3,41-3,24 (m, 5H), 3,17-3,12 (m, 0,6H), 2,85 (s a, 0,8H), 2,55 (s a, 0,6H), 2,38-2,33 (m, 1H), 1,86-1,77 (m, 2H), 1,73-1,68 (m, 1H), 1,24-1,20 (m, 12H), 1,00-0,97 (m, 6H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 554 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 29)

(2-Carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-Amino-4-hidroxi-2-isopropil-6-[4-[2-(3-metoxipropoxi)fenil]-2,2-dimetilpiperazin-1-il]hexanoico, fumarato (N° de Compuesto Ejemplar 1-425)

(29a) Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(3-metoxipropoxi)fenil]-2,2-dimetilpiperazin-1-carboxílico

5 Se añadieron 2,30 ml de un complejo borano-tetrahidrofurano (1,2 mol/l) (2,76 mmol) a una solución de 303 mg de éster terc-butílico del ácido 4-[2-(3-metoxipropoxi)fenil]-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-carboxílico obtenido en el Ejemplo (10e) (0,77 mmol) en tetrahidrofurano (2,8 ml) en una atmósfera de nitrógeno y en refrigeración con hielo durante cinco minutos, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo. Después, se añadieron lentamente 2,76 ml de una solución acuosa 1 N de hidróxido sólido (2,76 mmol) y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: n-hexano/acetato de etilo = 30/1 - 10/1) para obtener 276 mg del compuesto del título (rendimiento: 91%). Líquido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 6,99-6,86 (m, 4H), 4,08 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,62 (m, 2H), 3,58 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,35 (s, 3H), 3,07 (m, 2H), 2,85 (s, 2H), 2,10 (quint., 2H, J = 6,3 Hz), 1,49 (s, 9H), 1,48 (s, 6H).

(29b) 1-[2-(3-Metoxipropoxi)fenil]-5,5-dimetilpiperazina

15 Se obtuvieron 178 mg del compuesto del título (rendimiento: 91%) de la misma manera que en el Ejemplo (1k) usando éster terc-butílico del ácido 4-[2-(3-metoxipropoxi)fenil]-2,2-dimetilpiperazin-1-carboxílico obtenido en el Ejemplo (29a). Líquido incoloro.

20 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 6,97-6,85 (m, 4H), 4,08 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,59 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,36 (s, 3H), 3,10-3,05 (m, 4H), 2,97-2,94 (m, 2H), 2,11 (quint., 2H, J = 6,3 Hz), 1,47 (s, 1H), 1,25 (s, 6H).

(29c) (2-carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-4-hidroxi-2-isopropil-6-{4-[2-(3-metoxipropoxi)fenil]-2,2-dimetilpiperazin-1-il}hexanoico, fumarato

25 Se obtuvieron 61,4 mg del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 56%) de la misma manera que en los Ejemplos (11) a (1o) usando (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobencenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (1g), 1-[2-(3-metoxipropiloxi)fenil]-5,5-dimetilpiperazina obtenida en el Ejemplo (29b) y 3-amino-2,2-di(metil)propionamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 2. Líquido incoloro.

30 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,77-7,74 (m, 1H), 6,97-6,85(m, 4H), 6,74 (s, 2H), 4,11-4,02 (m, 2H), 3,60 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,38-3,35 (m, 8H), 3,30-2,71 (m, 4,6H), 2,62-2,59 (m, 0,8H), 2,45-2,31 (m, 1,6H), 2,07 (quint., 2H, J = 6,5 Hz), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,71-1,64 (m, 1H), 1,22-1,20 (m, 9H), 1,14 (s, 3H), 0,99-0,96 (m, 6H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 578 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 30)

(2-Carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-4-hidroxi-2-isopropil-6-{4-[3-(3-metoxipropoxi)fenil]-2,2-dimetilpiperazin-1-il}hexanoico, fumarato (N° de Compuesto Ejemplar 1-426)

35 (30a) Éster terc-butílico del ácido 4-[3-(3-metoxipropoxi)fenil]-2,2-dimetilpiperazin-1-carboxílico

Se obtuvieron 177 mg de éster t-butílico del ácido 4-[3-(3-metoxipropoxi)fenil]-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-carboxílico (rendimiento total en cinco etapas: 32%) de la misma manera que en el Ejemplo (14a) y los Ejemplos (10d) a (10f) usando éster terc-butílico del ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbámico obtenido en el Ejemplo de Referencia 3, 3-benciloxianilina y bromuro de 3-metoxipropilo.

40 Se añadieron 3,47 ml de un complejo borano-tetrahidrofurano (1,2 mol/l) (4,16 mmol) a una solución de 456 mg de éster terc-butílico del ácido 4-[3-(3-metoxipropoxi)fenil]-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-carboxílico obtenido en la reacción anterior (1,16 mmol) en tetrahidrofurano (4,16 ml) en una atmósfera de nitrógeno y en refrigeración con hielo durante cinco minutos, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo. Después, se añadieron lentamente 4,16 ml de una solución acuosa 1 N de hidróxido sólido (4,16 mmol) y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: n-hexano/acetato de etilo = 30/1 -10/1) para obtener 370 mg del compuesto del título (rendimiento: 82%). Líquido incoloro. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,81-7,27 (m, 1H), 6,89-6,78 (m, 3H), 4,22 (s, 2H), 4,05 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,63 (s, 2H), 3,55 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,05 (quint., 2H J = 6,0 Hz), 1,52 (s, 6H), 1,50 (s, 9H).

(30b) 1-[3-(3-Metoxipropiloxi)fenil]-5,5-dimetilpiperazina

Se obtuvieron 258 mg del compuesto del título (rendimiento: cuant.) de la misma manera que en el Ejemplo (1k) usando éster terc-butílico del ácido 4-[3-(3-metoxipropoxi)fenil]-2,2-dimetilpiperazin-1-carboxílico obtenido en el

Ejemplo (30a). Líquido incoloro.

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,15 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 6,52-6,38 (m, 3H), 4,04 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,56 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,36 (s, 3H), 3,11-3,02 (m, 4H), 2,89 (s, 2H), 2,04 (quint.; 2H, J = 6,0 Hz), 1,46 (s a, 1H), 1,22 (s, 6H). espectro de masas (APCI), m/z: 279 ((M+H) $^+$).

5 (30c) (2-Carbamoil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-Amino-4-hidroxi-2-isopropil-6-{4-[3-(3-metoxipropoxi)fenil]-2,2-dimetilpiperazin-1-il]}hexanoico fumarato

Se obtuvieron 120 mg del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 65%) de la misma manera que en los Ejemplos (11) a (1o) usando (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (1g), 1-[3-(3-metoxipropiloxi)fenil]-5,5-dimetilpiperazina obtenida en el Ejemplo (6b) y 3-amino-2,2-di(metil)propionamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 2.
10 Líquido incoloro.

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,78 (m, 1H), 7,10 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 6,71 (s, 2H), 6,53-6,38 (m, 3H), 4,01 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,56 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,51-3,35 (m, 6H), 3,34 (s, 3H), 3,18-3,10 (m, 2H), 2,96-2,89 (m, 1H), 2,84-2,66 (m, 2H), 2,45-2,32 (m, 2H), 1,99 (quint., 2H, J = 6,0 Hz), 1,87-1,64 (m, 3H), 1,21-1,19 (m, 6H), 1,15 (m, 6H), 0,99-0,93 (m, 6H). espectro de masas (FAB^+), m/z: 578 ((M+H) $^+$).

(Ejemplo 31)

(2,2-Dimetilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 1-833)

Se obtuvieron 89 mg del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 57%) de la misma manera que en los Ejemplos (In) y (1o) usando éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (1m) y (2,2-dimetilpropil)amina.
20 Sólido incoloro.

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,92 (s a, 1H), 7,55-7,33 (m, 1H), 7,44-7,31 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 3,67-3,59 (m, 2H), 3,52-3,47 (m, 1H), 3,39-3,11 (m, 4H), 2,97-2,90 (m, 1,6H), 2,80-2,66 (m, 0,8H), 2,51 (dd, 0,6H, J = 13,7 Hz, 3,9 Hz), 2,43-2,38 (m, 1H), 1,91-1,80 (m, 2H), 1,74-1,68 (m, 1H), 1,31-1,26 (m, 6H), 1,01-0,99 (m, 6H), 0,94 (s, 9H). espectro de masas (FAB^+), m/z: 495 ((M+H) $^+$).

(Ejemplo 32)

30 (3-Metilbutil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 1-1004)

Se obtuvieron 135 mg del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 83%) de la misma manera que en los Ejemplos (In) y (1o) usando éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidroruran-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (1m) y (3-metilbutil)amina.
35 Sólido incoloro.

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,55-7,54 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 3,68-3,60 (m, 2H), 3,50-3,44 (m, 1H), 3,37-3,10 (m, 5H), 2,98-2,92 (m, 0,6H), 2,79-2,69 (m, 0,8H), 2,51 (dd, 0,6H, J = 13,5 Hz, 4,1 Hz), 2,32-2,27 (m, 1H), 1,85-1,79 (m, 2H), 1,75-1,59 (m, 2H), 1,45-1,39 (m, 2H), 1,33-1,26 (m, 6H), 1,00-0,92 (m, 12H). espectro de masas (FAB^+), m/z: 495 ((M+H) $^+$).

40 (Ejemplo 33)

(3,3-Dimetilbutil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 1-1023)

Se obtuvieron 89 mg del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 57%) de la misma manera que en los Ejemplos (In) y (1o) usando éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (1m) y (3,3-dimetilbutil)amina.
45 Sólido incoloro.

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,55-7,54 (m, 1H), 7,43-7,33 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 3,67-3,60 (m, 2H), 3,49-3,44 (m, 1H), 3,37-3,26 (m, 3H), 3,20-3,11 (m, 2H), 2,96-2,91 (m, 0,6H), 2,79-2,67 (m, 0,8H), 2,53-2,50 (m, 0,6H), 2,30-2,26 (m, 1H), 1,85-1,80 (m, 2H), 1,74-1,69 (m, 1H), 1,47-1,40 (m, 2H), 1,31-1,27 (m, 6H), 0,99-0,95 (m, 15H). espectro de masas (FAB^+), m/z: 509 ((M+H) $^+$).

(Ejemplo 34)

(3-Metoxipropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 1-975)

5 Se obtuvieron 128 mg del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 70%) de la misma manera que en los Ejemplos (In) y (1o) usando éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (1m) y (3-metoxipropil)amina. Sólido incoloro.

10 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,55-7,53 (m, 1H), 7,44-7,33 (m, 3H), 6,66 (s, 1H), 3,67-3,59 (m, 2H), 3,50-3,43 (m, 3H), 3,38-3,11 (m, 8H), 2,97-2,91 (m, 0,6H), 2,80-2,67 (m, 0,8H), 2,50 (dd, 0,6H, J = 13,5 Hz, 4,1 Hz), 2,33-2,29 (m, 1H), 1,84-1,70 (m, 5H), 1,31-1,26 (m, 6H), 1,00-0,95 (m, 6H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 497 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 35)

(4H-Tetrahidropiran-4-il)amida (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico del ácido, fumarato (Nº de Compuesto Ejemplar 1-732)

15 Se obtuvieron 42 mg del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 44%) de la misma manera que en los Ejemplos (In) y (1o) usando éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (1m) y (4H-tetrahidropiran-4-il)amina. Sólido incoloro.

20 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,56-7,54 (m, 1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 1H), 6,70 (s, 2H), 3,95-3,92 (m, 3H), 3,67-3,59 (m, 2H), 3,51-3,45 (m, 4H), 3,36-3,14 (m, 2H), 2,97-2,93 (m, 0,6H), 2,81-2,68 (m, 0,8H), 2,52 (dd, 0,6H, J = 13,4 Hz, 3,7 Hz), 2,32-2,28 (m, 1H), 1,86-1,81 (m, 4H), 1,75-1,70 (m, 1H), 1,60-1,49 (m, 2H), 1,31-1,27 (m, 6H), 1,00-0,97 (m, 6H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 509 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 36)

25 (2-Metoxicarbonil-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 1-403)

30 Se obtuvieron 104 mg del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 63%) de la misma manera que en los Ejemplos (In) y (1o) usando éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (1m) y (2-metoxicarbonil-2-metilpropil)amina. Sólido incoloro.

35 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,55-7,54 (m, 1H), 7,42-7,32 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,63-3,61 (m, 2H), 3,51-3,48 (m, 1H), 3,42-3,12 (m, 5H), 2,96 (t a, 0,6H, J = 12,2 Hz), 2,81-2,69 (m, 0,8H), 2,55-2,51 (m, 0,6H), 2,37-2,32 (m, 1H), 1,87-1,78 (m, 2H), 1,72-1,66 (m, 1H), 1,31-1,27 (m, 6H), 1,20-1,18 (m, 6H), 0,99-0,96 (m, 6H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 539 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 37)

(2-Hidroxi-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 1-782)

40 Se obtuvieron 144 mg del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 66%) de la misma manera que en los Ejemplos (In) y (1o) usando éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (1m) y (1,1-dimetiletanol)amina. Sólido incoloro.

45 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,91-7,87 (m, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 6,70 (s, 1H), 3,67-3,60 (m, 2H), 3,55-3,48 (m, 1H), 3,38-3,13 (m, 5H), 2,98-2,92 (m, 0,6H), 2,80-2,68 (m, 0,8H), 2,54-2,50 (m, 0,6H), 2,42-2,36 (m, 1H), 1,91-1,69 (m, 3H), 1,31-1,27 (m, 6H), 1,21 (s, 6H), 1,00 (d, 3H, J = 4,3 Hz), 0,98 (d, 3H, J = 4,3 Hz). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 497 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 38)

(2-Etil-2-hidroxibutil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, fumarato (Nº de Compuesto Ejemplar 1-1030)

50 Se obtuvieron 75 mg del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 36%) de la misma manera que en los Ejemplos (In) y (1o) usando éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (1m) y (2,2-dietiletanol)amina.

Sólido incoloro.

5 Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 500 MHz), δ : 7,77-7,75 (m, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 6,69 (s, 2H), 3,68-3,61 (m, 2H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,38-3,15 (m, 5H), 2,98-2,93 (m, 0,6H), 2,81-2,68 (m, 0,8H), 2,50 (dd, 0,6H, J = 13,4 Hz, 4,2 Hz), 2,42-2,36 (m, 1H), 1,89-1,70 (m, 3H), 1,55-1,45 (m, 4H), 1,31-1,27 (m, 6H), 0,99 (t, 6H, J = 6,8 Hz), 0,92-0,87 (m, 6H). espectro de masas (FAB^+), m/z: 525 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Ejemplo 39)

(3-Hidroxi-3-metilbutil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, fumarato (N° de Compuesto Ejemplar 1-1031)

10 Se obtuvieron 52 mg del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 22%) de la misma manera que en los Ejemplos (In) y (1o) usando éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (1m) y (3,3-dimetilpropanol)amina. Sólido incoloro.

15 Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,56-7,53 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 3,68-3,60 (m, 2H), 3,51-3,12 (m, 6H), 2,99-2,93 (m, 0,6H), 2,82-2,67 (m, 0,8H), 2,53-2,49 (m, 0,6H), 2,31-2,25 (m, 1H), 1,85-1,78 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 3H), 1,32-1,27 (m, 6H), 1,23 (s, 6H), 0,99 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,96 (d, 3H, J = 6,6 Hz). espectro de masas (FAB^+), m/z: 511 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Ejemplo 40)

20 trans-(4-hidroxiciclohexil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, fumarato

(N° de Compuesto Ejemplar 1-1038)

25 Se obtuvieron 65 mg del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 34%) de la misma manera que en los Ejemplos (In) y (1o) usando éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (1m) y trans-(4-hidroxiciclohexil)amina. Sólido incoloro.

30 Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,95-7,93 (m, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,45-7,32 (m, 3H), 6,69 (s, 2H), 3,69-3,59 (m, 3H), 3,55-3,44 (m, 2H), 3,37-3,12 (m, 3H), 2,97-2,91 (m, 0,6H), 2,81-2,67 (m, 0,8H), 2,54-2,50 (m, 0,6H), 2,29-2,23 (m, 1H), 1,98-1,68 (m, 7H), 1,37-1,26 (m, 10H), 0,99-0,95 (m, 6H). espectro de masas (FAB^+), m/z: 522 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Ejemplo 41)

(2,2,2-Trifluoroetil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (N° de Compuesto Ejemplar 1-578)

35 (41a) Éster terc-butílico del ácido {(1S,2S,4S)-1-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxi-5-metil-4-(2,2,2-trifluoroetil)carbamoilhexil}carbámico

40 Se añadieron 2 ml de una solución de cloruro de dimetilaluminio en n-hexano (1,0 mol/l) (2 mmol) a una solución de 160 μl de (2,2,2-trifluoroetil)amina (2 mmol) en cloruro de metileno, en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Una solución de 200 mg de éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (1m) (0,39 mmol) en cloruro de metileno (4 ml) se añadió a la solución obtenida anteriormente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 26 horas. Una solución acuosa al 10% de tartrato de sodio y potasio se añadió a la mezcla de reacción, seguido de disolución con acetato de etilo. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y después la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol = 40/1) para obtener 132 mg del compuesto del título (rendimiento: 55%). Sólido incoloro.

50 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 7,48 (d a, 1H, J = 7,8 Hz), 7,35-7,21 (m, 3H), 6,84 (s a, 0,7H), 6,33 (s a, 0,3H), 5,05 (s a, 0,7H), 4,89 (s a, 0,3H), 4,04-3,69 (m, 3H), 3,54 (d a, 1H, J = 11,7 Hz), 3,45-5,40 (m, 2H), 3,20-2,63 (m, 3H), 2,36-1,55 (m, 5H), 1,44 (s a, 9H), 1,25-1,22 (m, 6H), 0,96-0,84 (m, 6H).

(41b) (2,2,2-Trifluoroetil)amida del ácido

(2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato)

5 Se obtuvieron 88 mg del compuesto del título (rendimiento: 71%) de la misma manera que en el Ejemplo (1o) usando éster terc-butílico del ácido {(1S,2S,4S)-1-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxi-5-metil-4-(2,2,2-trifluoroetil)carbamoilhexil}carbámico obtenido en el Ejemplo (41 a). Sólido incoloro.

10 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,56-7,53 (m, 1H), 7,44-7,31 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 4,10-3,99 (m, 1H), 3,89-3,77 (m, 1H), 3,67-3,59 (m, 2H), 3,50-3,43 (m, 1H), 3,38-3,13 (m, 3H), 2,98-2,92 (m, 0,6H), 2,80-2,67 (m, 0,8H), 2,52-2,42 (m, 1,6H), 1,90-1,82 (m, 2H), 1,77-1,70 (m, 1H), 1,31-1,26 (m, 6H), 1,00-0,97 (m, 6H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 507 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 42)

Fenilamida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (N° de Compuesto Ejemplar 1-995)

15 Se obtuvieron 99 mg del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 32%) de la misma manera que en los Ejemplos (41a) y (1o) usando éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (1m) y anilina. Sólido incoloro.

20 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz), δ: 7,80 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 3H), 7,11 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 6,69 (s, 1H), 3,66-3,56 (m, 3H), 3,36-3,17 (m, 3H), 2,97-2,92 (m, 0,6 Hz), 2,79-2,70 (m, 0,8H), 2,60-2,50 (m, 1,6H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,83-1,78 (m, 1H), 1,30-1,25 (m, 6H), 1,07-1,05 (m, 6H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 501 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 43)

25 (4-Fluorofenil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (N° de Compuesto Ejemplar 1-926)

30 Se obtuvieron 192 mg del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 66%) de la misma manera que en los Ejemplos (41 a) y (1o) usando éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (1m) y 4-fluoroanilina. Sólido incoloro.

35 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,61-7,58 (m, 2H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 3,65-3,52 (m, 3H), 3,34-3,15 (m, 3H), 2,96-2,91 (m, 0,6H), 2,78-2,68 (m, 0,8H), 2,59-2,49 (m, 1,6H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,82-1,78 (m, 1H), 1,30-1,24 (m, 6H), 1,05-1,03 (m, 6H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 519 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 44)

(2-Piridil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, fumarato (N° de Compuesto Ejemplar 1-1005)

40 Se obtuvieron 149 mg del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 48%) de la misma manera que en los Ejemplos (41a) y (1o) usando éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (1m) y 2-aminopiridina. Sólido incoloro.

45 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 8,32-8,30 (m, 1H), 8,12-8,10 (d a, 1H, J = 8,6 Hz), 7,81-7,76 (m, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,44-7,27 (m, 3H), 7,14-7,11 (m, 1H), 6,69 (s, 2H), 3,66-3,54 (m, 3H), 3,35-3,18 (m, 3H), 2,97-2,91 (m, 0,6H), 2,76-2,60 (m, 1,8H), 2,55-2,50 (m, 0,6H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,84-1,78 (m, 1H), 1,29-1,24 (m, 6H), 1,05(d,6H, J = 7,0 Hz). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 502 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 45)

(3-Piridil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, fumarato (N° de Compuesto Ejemplar 1-1013)

50 Se obtuvieron 125 mg del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 41%) de la misma manera que en los Ejemplos (41a) y (1o) usando éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil}carbámico

obtenido en el Ejemplo (1m) y 3-aminopiridina, y usando una solución de cloruro de dimetilaluminio en cloruro de metileno en lugar de una solución de trimetilaluminio en hexano.
Sólido incoloro.

5 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 8,81 (s, 1H), 8,28-8,27 (m, 1H), 8,15-8,13 (m, 1H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,43-7,29 (m, 4H), 6,68 (s, 2H), 3,66-3,53 (m, 3H), 3,36-3,18 (m, 3H), 2,98-2,91 (m, 0,6H), 2,81-2,62 (m, 1,8H), 2,55-2,51 (m, 0,6H), 2,02-1,91 (m, 2H), 1,84-1,77 (m, 1H), 1,30-1,25 (m, 6H), 1,05 (d, 6H, J = 6,6 Hz). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 502 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 46)

10 (4-Piridil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, fumarato (N° de Compuesto Ejemplar 1-1014)

Se obtuvieron 45 mg del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 14%) de la misma manera que en los Ejemplos (41a) y (1o) usando éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (1m) y 4-aminopiridina, y usando una solución de cloruro de dimetilaluminio en cloruro de metileno (1,0 mol/l) en lugar de una solución de trimetilaluminio en hexano (1,0 mlol/l).
Sólido incoloro.

20 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 8,39 (dd, 2H, J = 4,6, 1,5 Hz), 7,70 (dd, 2H, J = 5,0, 1,5 Hz), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 1H), 6,68 (s, 2H), 3,67-3,51 (m, 3H), 3,37-3,18 (m, 3H), 2,97-2,91 (m, 0,6H), 2,81-2,64 (m, 1,8H), 2,54-2,50 (m, 0,6H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,30-1,25 (m, 6H), 1,04 (d, 3H, J = 2,3 Hz), 1,03 (d, 3H, J = 2,3 Hz). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 502 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 47)

(2,2-Dimetilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-(2,2-dimetil-5-oxo-4-fenilpiperazin-1-il)-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (N° de Compuesto Ejemplar 1-826)

25 Se obtuvieron 181 mg del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 54%) de la misma manera que en los Ejemplos (11) a (1o) usando (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobencenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (1g), 5,5-dimetil-1-fenilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (14a) y (2,2-dimetilpropil)amina. Sólido incoloro.

30 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,91 (t a, 1H, J = 5,9 Hz), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 3H), 6,66 (1H, s), 3,70 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 3,60 (d, 1H, J = 17,6 Hz), 3,51-3,46 (m, 1H), 3,38 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 3,27 (d, 1H, J = 17,6 Hz), 3,19-3,12 (m, 2H), 2,93 (dd, 1H, J = 13,3 Hz, 4,9 Hz), 2,84 (dd, 1H, J = 13,3 Hz, 11,0 Hz), 2,53 (dd, 1H, J = 13,7 Hz, 4,3 Hz), 2,43-2,37 (m, 1H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,73-1,67 (m, 1H), 1,24 (s a, 6H), 1,01-0,98 (m, 6H), 0,93 (s, 9H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 461 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 48)

35 Butilamida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, fumarato (N° de Compuesto Ejemplar 1-44)

Se obtuvieron 289 mg del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 45%) de la misma manera que en los Ejemplos (11) a (1o) usando (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobencenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (1g), 1-(2-fluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (16a) y n-butilamina. Sólido incoloro.

40 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 8,06 (t a, 1H, J = 5,9 Hz), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,28-7,21 (m, 2H), 6,68 (2H, s), 3,70-3,62 (m, 2H), 3,48-3,44 (m, 1H), 3,36-3,25 (m, 3H), 3,21-3,08 (m, 2H), 2,88 (dd, 1H, J = 13,5 Hz, 11,4 Hz), 2,55 (dd, 1H, J = 13,9 Hz, 4,1 Hz), 2,33-2,27 (m, 1H), 1,86-1,78 (m, 2H), 1,75-1,68 (m, 1H), 1,55-1,48 (m, 2H), 1,42-1,33 (m, 2H), 1,25 (s, 6H), 1,00-0,93 (m, 9H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 465 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 49)

45 Butilamida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(3-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, fumarato (N° de Compuesto Ejemplar 1-45)

Se obtuvieron 365 mg del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 57%) de la misma manera que en los Ejemplos (11) a (1o) usando (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobencenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (1g), 1-(3-fluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (18a) y butilamina. Sólido incoloro.

50 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 8,05 (t a, 1H, J = 5,9 Hz), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,15-7,04 (m, 3H), 6,68 (2H, s), 3,72 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 3,61 (d, 1H, J = 17,6 Hz), 3,48-3,26 (m, 4H), 3,20-3,07 (m, 2H), 2,87 (dd, 1H, J = 13,3 Hz,

11,3 Hz), 2,53 (dd, 1H, J = 13,7 Hz, 4,3 Hz), 2,33-2,27 (m, 1H), 1,86-1,77 (m, 2H), 1,74-1,67 (m, 1H), 1,55-1,48 (m, 2H), 1,42-1,33 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,00-0,93 (m, 9H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 465 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 50)

5 Butilamida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, fumarato (Nº de Compuesto Ejemplar 1-974)

(50a) 1-(4-Fluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona

Se obtuvieron 0,30 g del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 14%) de la misma manera que en los Ejemplos (1h) a (1k) usando éster terc-butílico del ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbámico obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 y 4-fluoro-anilina.

10 Líquido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,25-7,22 (m, 2H), 7,11-7,06 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 1,32 (s a, 6H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 223 ((M+H)⁺).

(50b) Butilamida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, fumarato

15 Se obtuvieron 220 mg del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 47%) de la misma manera que en los Ejemplos (11) a (1o) usando (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonyl)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (1g), 1-(4-fluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (50a) y n-butilamina. Sólido incoloro.

20 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 8,04 (s a, 1H), 7,32-7,30 (m, 2H), 7,19-7,15 (m, 2H), 6,69 (s, 2H), 3,69 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 3,62-3,59 (m, 1H), 3,49-3,44 (m, 1H), 3,36 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 3,31-3,08 (m, 4H), 2,90-2,85 (m, 1H), 2,54 (dd, 1H, J = 13,1 Hz, 3,4 Hz), 2,32-2,28 (m, 1H), 1,86-1,78 (m, 2H), 1,73-1,69 (m, 1H), 1,54-1,48 (m, 2H), 1,41-1,34 (m, 2H), 1,25-1,23 (m, 6H), 0,99-0,93 (m, 9H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 465 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 51)

25 (2,2-Dimetilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 1-827)

(51a) Éster terc-butílico del ácido [1,1-dimetil-2-(2-metilfenilamino)etil]carbámico

30 Se añadieron 2,5 g de triacetoxiborohidruro sódico (12,0 mmol) a una solución de 1,87 g de éster terc-butílico del ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbámico obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 (10,0 mmol), 10,7 g de 2-metilaniлина (10,0 mmol) y 0,57 ml de ácido acético (10,0 mmol) en cloruro de metileno (100 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico se añadió a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: hexano/acetato de etilo = 5/1) para obtener 2,43 g del compuesto del título (rendimiento: 87%). Sólido incoloro.

35 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,10 (t a, 1H, J = 7,8 Hz), 7,05 (d a, 1H, J = 7,8 Hz), 6,65-6,60 (m, 2H), 4,60 (s a, 1H), 4,21 (s a, 1H), 3,29 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,39 (s, 6H).

(51b) Éster terc-butílico del ácido {2-[(2-bromoacetil)-(2-metilfenil)amino]-1,1-dimetiletil}carbámico

40 Se añadieron 1,12 ml de bromuro de bromoacetilo (12,9 mmol) a una solución de 2,4 g de éster terc-butílico del ácido [1,1-dimetil-2-(2-metilfenilamino)etil]carbámico obtenido en el Ejemplo (51 a) (8,62 mmol) en N,N-dimetilacetamida (85 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico se añadió a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió hexano al residuo, y el sólido se recogió por filtración para obtener 3,21 g del compuesto del título (rendimiento: 93%).

45 Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,34-7,22 (m, 4H), 4,69 (s a, 1H), 4,24 (d, 1H, J = 14,1 Hz), 3,74 (d a, 1H, J = 14,1 Hz), 3,59 (d a, 1H, J = 11,3 Hz), 3,54 (d, 1H, J = 11,3 Hz), 1,36 (s a, 3H), 1,32 (s a, 3H), 1,19 (s, 9H).

(51c) Éster terc-butílico del ácido 2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-carboxílico

50 Una solución de 1,3 g de t-butóxido potásico (12,0 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) se añadió a una solución de 3,2 g de éster terc-butílico del ácido {2-[(2-bromoacetil)-(2-metilfenil)amino]-1,1-dimetiletil}carbámico obtenido en el Ejemplo (51b) (8,0 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) en una atmósfera de nitrógeno y en refrigeración en un baño de hielo

seco-acetona durante 30 minutos, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se puso de nuevo a temperatura ambiente y se diluyó con agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: hexano/acetato de etilo = 3/1) para obtener 1,8 g del compuesto del título (rendimiento: 71%). Sólido incoloro.

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 7,28-7,24 (m, 3H), 7,14-7,15 (m, 1H), 4,33 (d a, 1H, J = 17,1 Hz), 4,14 (d a, 1H, J = 17,1 Hz), 3,68 (d a, 1H, J = 12,7 Hz), 3,41 (d a, 1H, J = 12,7 Hz), 2,26 (s, 3H), 1,59 (s a, 3H), 1,54 (s a, 3H), 1,50 (s, 9H).

10 (51d) 5,5-Dimetil-1-(2-metilfenil)piperazin-2-ona

Se añadieron 0,97 ml de ácido trifluoroacético (12,6 mmol) a una solución de 0,4 g de éster terc-butílico del ácido 2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-carboxílico obtenido en el Ejemplo (51c) (1,26 mmol) en cloruro de metileno (1,9 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico se añadió, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol = 10/1) para obtener 230 mg del compuesto del título (rendimiento: 84%). Líquido incoloro.

20 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,28-7,23 (m, 3H), 7,12-7,10 (m, 1H), 3,75 (d, 1H, J = 18,0 Hz), 3,69 (d, 1H, J = 18,0 Hz), 3,46 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 3,32 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 2,25 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,33 (s, 3H). espectro de masas (FAB^+), m/z: 219 ((M+H) $^+$).

(51e) 2,2-Dimetilpropilamida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato)

25 Se obtuvieron 112 mg del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 58%) de la misma manera que en los Ejemplos (11) a (1o) usando (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (1g), 5,5-dimetil-1-(2-metilfenil)piperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (51d) y (2,2-dimetilpropil)amina. Sólido incoloro.

30 Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,32-7,25 (m, 3H), 7,18-7,11 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,70-3,46 (m, 3H), 3,37-3,13 (m, 4H), 2,93-2,87 (m, 1,6H), 2,82-2,75 (m, 0,4H), 2,65-2,60 (m, 0,4H), 2,49 (dd, 0,6H, J = 13,3 Hz, 3,9 Hz), 2,43-2,37 (m, 1H), 2,24-2,23 (m, 3H), 1,88-1,81 (m, 2H), 1,73-1,67 (m, 1H), 1,27-1,25 (m, 6H), 1,01-0,99 (m, 6H), 0,94 (s, 9H). espectro de masas(FAB^+), m/z: 475 ((M+H) $^+$).

(Ejemplo 52)

35 Isobutilamida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato)

(Nº de Compuesto Ejemplar 1-122)

40 Se obtuvieron 108 mg del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 66%) de la misma manera que en los Ejemplos (11) a (1o) usando (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (1g), 5,5-dimetil-1-(2-metilfenil)piperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (51d) e isobutilamina. Sólido incoloro.

45 Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,32-7,26 (m, 3H), 7,19-7,11 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,70-3,45 (m, 3H), 3,37-3,12 (m, 4H), 2,96-2,89 (m, 1,6H), 2,84-2,78 (m, 0,4H), 2,63 (dd, 0,4H, J = 13,7 Hz, 4,7 Hz), 2,50 (dd, 0,6H, J = 13,5 Hz, 4,1 Hz), 2,37-2,32 (m, 1H), 2,24-2,23 (m, 3H), 1,88-1,68 (m, 4H), 1,28-1,25 (m, 6H), 0,99 (t, 6H, J = 7,4 Hz), 0,94 (d, 6H, J = 6,7 Hz). espectro de masas (FAB^+), m/z: 461 ((M+H) $^+$).

(Ejemplo 53)

(2,2-Dimetilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(2-etilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 1-1022)

(53a) 5,5-Dimetil-1-(2-etilfenil)piperazin-2-ona

50 Se obtuvieron 3,43 g del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 42%) de la misma manera que en los Ejemplos (1h) a (1k) usando éster terc-butílico del ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbámico obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 y 2-etil-anilina. Líquido incoloro.

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 7,33-7,24 (m, 3H), 7,10 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 3,75 (d, 1H, J = 18,1 Hz), 3,69 (d, 1H, J = 18,1 Hz), 3,44 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 3,33 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 2,66-2,53 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,24 (t, 3H, J = 7,6 Hz). espectro de masas (FAB^+), m/z: 233 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

5 (53b) (2,2-Dimetilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(2-etilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato)

Se obtuvieron 196 mg del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 68%) de la misma manera que en los Ejemplos (11) a (1o) usando (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (1g), 5,5-dimetil-1-(2-etilfenil)piperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (53a) y (2,2-dimetilpropil)amina.

10 Sólido incoloro.

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,38-7,25 (m, 3H), 7,17-7,10 (m, 1H), 6,67(s, 1H), 3,69-3,46 (m, 3H), 3,37-3,13 (m, 4H), 2,94-2,88 (m, 1,6H), 2,81-2,76 (m, 0,4H), 2,66-2,55 (m, 2,4H), 2,49 (dd, 0,6H, J = 13,4 Hz, 4,3 Hz), 2,44-2,39 (m, 1H), 1,88-1,80 (m, 2H), 1,75-1,68 (m, 1H), 1,28-1,20 (m, 9H), 1,01-0,93 (m, 15H). espectro de masas (FAB^+), m/z: 489 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

15 (Ejemplo 54)

(2,2-Dimetilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-5-oxo-4-(2-trifluorometilfenil)piperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (N° de Compuesto Ejemplar 1-1017)

(54a) 5,5-Dimetil-1-(2-trifluorometilfenil)piperazin-2-ona

20 Se obtuvieron 3,5 g del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 13%) de la misma manera que en los Ejemplos (1h) a (1k) usando éster terc-butílico del ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbámico obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 y 2-trifluorometilanilina.
Líquido incoloro.

25 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 7,75 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,64 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,48 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 3,75 (d, 1H, J = 18,1 Hz), 3,65 (d, 1H, J = 18,1 Hz), 3,45 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 3,40 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 1,35 (s, 3H), 1,31 (s, 3H). espectro de masas (FAB^+), m/z: 273 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(54b) (2,2-Dimetilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-5-oxo-4-(2-trifluorometilfenil)piperazin-1-il]4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato)

30 Se obtuvieron 88 mg del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 55%) de la misma manera que en los Ejemplos (11) a (1o) usando (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (1g), 5,5-dimetil-1-(2-trifluorometilfenil)piperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (54a) y (2,2-dimetilpropil)amina.
Sólido incoloro.

35 Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,92 (s a, 1H), 7,82-7,75 (m, 2H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,67-3,42 (m, 3H), 3,35-3,13 (m, 4H), 2,98-2,90 (m, 1,6H), 2,78-2,69 (m, 0,8H), 2,49-2,38 (m, 1,6H), 1,89-1,82 (m, 2H), 1,73-1,68 (m, 1H), 1,27-1,25 (m, 6H), 1,01-1,00 (m, 6H), 0,94 (s, 9H). espectro de masas (FAB^+), m/z: 529 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Ejemplo 55)

Butilamida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-4-hidroxi-2-isopropil-6-[4-[2-(3-metoxipropoxi)fenil]-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]hexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (N° de Compuesto Ejemplar 1-16)

40 Se obtuvieron 107 mg del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 35%) de la misma manera que en los Ejemplos (11) a (1o) usando (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (1g), 5,1-[2-(3-metoxipropoxi)fenil]-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (10f) y n-butilamina.
Sólido incoloro.

45 Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz), δ : 8,03 (s a, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,16 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,00-6,97 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 4,14-4,07 (m, 2H), 3,65-3,43 (m, 5H), 3,33 (s, 3H), 3,28-3,08 (m, 5,5H), 2,32-2,28 (m, 1,5H), 2,05-2,00 (m, 2H), 1,84-1,80 (m, 3H), 1,74-1,69 (m, 1H), 1,54-1,49 (m, 2H), 1,41-1,34 (m, 2H), 1,29-1,25 (m, 6H), 1,00-0,98 (m, 9H). espectro de masas (FAB^+), m/z: 535 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Ejemplo 56)

50 Isobutilamida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-4-hidroxi-2-isopropil-6-[4-[2-(3-metoxietoxi)fenil]-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]hexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (N° de Compuesto Ejemplar 1-994)

Se obtuvieron 123 mg del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 59%) de la misma manera que en los Ejemplos (11) a (1o) usando (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (1g), 5,1-[2-(3-metoxietoxi)fenil]-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo(11a) e isobutilamina.

5 Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,35-7,32 (m, 1H), 7,17 (dd, 1H, J = 7,8 Hz, 1,5 Hz), 7,12 (d a, 1H, J = 7,8 Hz), 7,02-6,99 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,18-4,17 (m, 2H), 3,73-3,71 (m, 2H), 3,61-3,45 (m, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,33-3,12 (m, 6H), 2,91 (dd, 1H, J = 13,2 Hz, 7,3 Hz), 2,36-2,32 (m, 1H), 1,87-1,76 (m, 3H), 1,74-1,69 (m, 1H), 1,27 (s a, 3H), 1,24 (s a, 3H), 1,00-0,97 (m, 6H), 0,94 (d, 6H, J = 6,4 Hz). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 521 ((M+H)⁺).

10 (Ejemplo 57)

Isobutilamida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,3-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, fumarato (Nº de Compuesto Ejemplar 1-756)

Se obtuvieron 113 mg del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 60%) de la misma manera que en los Ejemplos (11) a (1o) usando (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (1g), 1-(2,3-difluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (20a) e isobutilamina.

15 Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 8,07 (s a, 1H), 7,33-7,22 (m, 2H), 7,14 (t, 1H, J = 7,1 Hz), 6,69 (s, 2H), 3,71-3,64 (m, 2H), 3,51-3,44 (m, 1H), 3,38-3,29 (m, 2H), 3,21-3,12 (m, 2H), 2,94-2,86 (2H, m), 2,56 (dd, 1H, J = 4,1, 13,4 Hz), 2,34 (m, 1H), 1,87-1,76 (m, 3H), 1,74-1,69 (m, 1H), 1,28-1,26 (m, 6H), 1,00-0,93 (m, 12H). espectro de masas (FAB), m/z: 483 ((M+H)⁺).

20

(Ejemplo 58)

Isobutilamida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,4-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 1-981)

25 (58a) 1-(2,4-Difluorofenil)5,5-dimetil-piperazin-2-ona

Se obtuvieron 0,61 g del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 43%) de la misma manera que en los Ejemplos (1h) a (1k) usando éster terc-butílico del ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbámico obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 y 2,4-difluoroanilina.

Líquido incoloro.

30 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,25-7,19 (m, 1H), 6,93-6,89 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 1,32 (s a, 6H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 241 ((M+H)⁺).

(58b) Isobutilamida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,4-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato)

35 Se obtuvieron 115 mg del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 25%) de la misma manera que en los Ejemplos (11) a (1o) usando (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (1g), 1-(2,4-difluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (58a) e isobutilamina.

Sólido incoloro.

40 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 8,08 (s a, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,13-7,04 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 3,67-3,62 (m, 2H), 3,48-3,46 (m, 1H), 3,34-3,12 (m, 4H), 2,95-2,85 (m, 2H), 2,55 (dd, 1H, J = 13,7 Hz, 3,9 Hz), 2,36-2,31 (m, 1H), 1,85-1,77 (m, 3H), 1,74-1,68 (m, 1H), 1,32-1,25 (m, 6H), 1,00-0,97 (m, 6H), 0,94-0,93 (m, 6H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 483 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 59)

45 Isobutilamida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,5-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, fumarato (Nº de Compuesto Ejemplar 1-757)

Se obtuvieron 138 mg del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 33%) de la misma manera que en los Ejemplos (11) a (1o) usando (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (1g), 1-(2,5-difluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (24a) e isobutilamina.

50 Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,29-7,23 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 3,67 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 3,63 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 3,48-3,44 (m, 1H), 3,36-3,27 (m, 2H), 3,17-3,11 (m, 2H), 2,91 (dd, 1H, J = 13,1 Hz, 7,2 Hz),

2,85 (dd, 1H, J = 13,1 Hz, 11,3 Hz), 2,54 (dd, 1H, J = 13,1 Hz, 4,3 Hz), 2,36-2,31 (m, 1H), 1,85-1,68 (m, 4H), 1,25 (s a, 3H), 1,24 (s a, 3H), 0,99 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 0,97 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 0,93 (d, 6H, J = 7,0 Hz). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 483 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 60)

- 5 Isobutilamida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 1-758)

(60a) Éster terc-butílico del ácido [2-(2,6-difluorofenilamino)-1,1-dimetiletil]carbámico

- 10 Se añadieron 17,0 g de triacetoxiborohidruro sódico (80,0 mmol) a una solución de 15,0 g de éster terc-butílico del ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbámico obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 (80,0 mmol), 5,16 g de 2,6-difluoroanilina (40,0 mmol) y 2,09 ml de ácido acético (40,0 mmol) en cloruro de metileno (400 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico se añadió a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: hexano/acetato de etilo = 20/1 -10/1) para obtener 3,68 g del compuesto del título (rendimiento: 31%).
- 15 Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 6,81-6,77 (m, 2H), 6,67-6,60 (m, 1H), 4,56 (s a, 1H), 3,82 (s a, 1H), 3,47 (d a, 2H, J = 6,7 Hz), 1,43 (s, 9H), 1,32 (s, 6H).

(60b) Éster terc-butílico del ácido {2-[(2-bromoacetil)-(2,6-difluorofenil)amino]-1,1-dimetiletil}carbámico

- 20 Se añadieron 1,17 ml de bromuro de bromoacetilo (13,4 mmol) a una solución de 3,66 g de éster terc-butílico del ácido [2-(2,6-difluorofenilamino)-1,1-dimetiletil]carbámico obtenido en el Ejemplo (60a) (12,2 mmol) en N,N-dimetilacetamida (61 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante cinco minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con éter dietílico. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: hexano/acetato de etilo = 10/1) para obtener 5,14 g del compuesto del título (rendimiento: cuant.).
- 25 Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz), δ: 7,37-7,32 (m, 1H), 7,02 (t a, 1H, J = 8,3 Hz), 4,43 (s a, 1H), 4,09 (s a, 2H), 3,70 (s, 2H), 1,31 (s a, 6H), 1,16 (s a, 9H).

- 30 (60c) Éster terc-butílico del ácido 4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-carboxílico

- Una solución de 2,05 g de t-butoxido potásico (18,3 mmol) en tetrahydrofurano (120 ml) se añadió a una solución de 5,14 g de éster terc-butílico del ácido {2-[(2-bromoacetil)-(2,6-difluorofenil)amino]-1,1-dimetiletil}carbámico obtenido en el Ejemplo (60b) (12,2 mmol) en tetrahydrofurano (120 ml) en una atmósfera de nitrógeno y en refrigeración en un baño de hielo seco-acetona durante 30 minutos, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadieron 0,33 ml de ácido acético (6,10 mmol) a la mezcla de reacción. Después de que volviera a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: hexano/acetato de etilo = 3/1) para obtener 3,43 g del compuesto del título (rendimiento: 83%).
- 35 Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz), δ: 7,32-7,26 (m, 1H), 7,00 (t, 2H, J = 8,3 Hz), 4,26 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,54 (s a, 6H), 1,50 (s, 9H).

(60d) 1-(2,6-Difluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona

- 45 Se añadieron 4,2 ml de ácido trifluoroacético (54,7 mmol) a una solución de 1,80 g de éster terc-butílico del ácido 4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-carboxílico obtenido en el Ejemplo (60c) (5,47 mmol) en cloruro de metileno (8,4 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico se añadió, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.
- 50 Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol = 10/1) para obtener 1,25 g del compuesto del título (rendimiento: cuant.).
- Líquido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,30-7,26 (m, 2H), 6,98 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 3,73 (s a, 2H), 3,46 (s a, 2H), 1,34

(s a, 6H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 241 ((M+H)⁺).

(60e) Isobutilamida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato)

5 Se obtuvieron 140 mg del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 52%) de la misma manera que en los Ejemplos (11) a (1o) usando (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (1g), 1-(2,6-difluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (60d) e isobutilamina.
Sólido incoloro.

10 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,48-7,40 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 3,69-3,65 (m, 2H), 3,49-3,44 (m, 1H), 3,35-3,25 (m, 2H), 3,15-3,06 (m, 2H), 2,92 (dd, 1H, J = 12,9 Hz, 7,0 Hz), 2,84 (dd, 1H, J = 13,3 Hz, 10,8 Hz), 2,54 (dd, 1H, J = 13,3 Hz, 4,3 Hz), 2,35-2,29 (m, 1H), 1,86-1,68 (m, 4H), 1,26 (s, 6H), 0,99 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 0,97 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 0,94 (d, 6H, J = 6,7 Hz). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 483((N4+H)⁺).

(Ejemplo 61)

15 Isobutilamida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 1-983)

(61a) 1-(2-Cloro-4-fluorofenil)5,5-dimetil-piperazin-2-ona

20 Se obtuvieron 0,70 g del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 53%) de la misma manera que en los Ejemplos (1h) a (1k) usando éster terc-butílico del ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbámico obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 y 2-cloro-4-fluoroanilina.
Líquido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,24-7,21 (m, 2H), 7,06-7,01 (m, 1H), 3,76 (d, 1H, J = 18,0 Hz), 3,68 (d, 1H, J = 18,0 Hz), 3,44 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 3,35 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 1,38 (s, 3H), 1,32 (s, 3H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 257 ((M+H)⁺).

25 (61b) Isobutilamida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato)

30 Se obtuvieron 135 mg del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 45%) de la misma manera que en los Ejemplos (11) a (1o) usando (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (1g), 1-(2-cloro-4-fluorofenil)5,5-dimetil-piperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (61a) e isobutilamina.
Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 8,07 (s a, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,21-7,18 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,66-3,58 (m, 2H), 3,50-3,45 (m, 1H), 3,35-3,12 (m, 4H), 2,97-2,89 (m, 1,6H), 2,80-2,67 (m, 0,8H), 2,50 (dd, 0,6H, J = 13,4 Hz, 3,2 Hz), 2,36-2,32 (m, 1H), 1,87-1,68 (m, 4H), 1,30-1,26 (m, 6H), 1,00-0,97 (m, 6H), 0,94 (d, 6H J = 6,8 Hz). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 499 ((M+H)⁺).

35 (Ejemplo 62)

Butilamida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, fumarato (Nº de Compuesto Ejemplar 1-89)

(62a) Éster terc-butílico del ácido [2-(2-cloro-5-fluorofenilamino)-1,1-dimetiletil]carbámico

40 Se añadieron 10,0 g de triacetoxiborohidruro sódico (47,2 mmol) a una solución de 6,0 g de éster t-butílico del ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbámico obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 (32,0 mmol), 4,6 g de 2-cloro-5-fluoroanilina (32,0 mmol) y 1,8 ml de ácido acético (32,0 mmol) en cloruro de metileno (320 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico se añadió a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: hexano/acetato de etilo = 5/1) para obtener 5,36 g del compuesto del título (rendimiento: 53%).
Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,16-7,13 (m, 1H), 6,48-6,37 (m, 1H), 6,31-6,26 (m, 1H), 4,78 (s a, 1H), 4,52 (s a, 1H), 3,35 (d a, 2H, J = 5,9 Hz), 1,43 (s, 9H), 1,35 (s, 6H).

50 (62b) Éster terc-butílico del ácido {2-[(2-bromoacetil)-(2-cloro-5-fluorofenil)amino]-1,1-dimetiletil}carbámico

Se añadieron 2,2 ml de bromuro de bromoacetilo (25,2 mmol) a una solución de 5,3 g de éster t-butílico del ácido

[2-(2-cloro-5-fluorofenilamino)-1,1-dimetiletil]carbámico obtenido en el Ejemplo (62a) (16,8 mmol) en N,N-dimetilacetamida (170 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico se añadió a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió hexano al residuo y el sólido se recogió por filtración para obtener 5,8 g del compuesto del título (rendimiento: 80%). Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz), δ: 7,45 (d a, 1H, J = 9,0 Hz, 5,6 Hz), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,08-7,04 (m, 1H), 4,51 (s a, 1H), 4,15 (d a, 1H, J = 13,7 Hz), 3,99 (d a, 1H, J = 13,7 Hz), 3,69 (d, 1H, J = 11,2 Hz), 3,53 (d, 1H, J = 11,2 Hz), 1,34 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,21 (s, 9H).

(62c) Éster terc-butílico del ácido 4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-carboxílico

Una solución de 2,2 g de t-butóxido potásico (19,9 mmol) en tetrahidrofurano (130 ml) se añadió a una solución de 5,8 g de éster terc-butílico del ácido {2-[(2-bromoacetil)-(2-cloro-5-fluorofenil)amino]-1,1-dimetiletil}carbámico obtenido en el Ejemplo (62b) (13,3 mmol) en tetrahidrofurano (130 ml) en una atmósfera de nitrógeno y en refrigeración en un baño de hielo seco-acetona durante 30 minutos, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se puso de nuevo a temperatura ambiente y se diluyó con agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/acetato de etilo = 10/1) para obtener 2,79 g del compuesto del título (rendimiento: 64%). Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz), δ: 7,44 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, 5,4 Hz), 7,07-7,01 (m, 2H), 4,25 (s a, 2H), 3,54 (s a, 2H), 1,55 (s a, 6H), 1,50 (s, 9H).

(62d) 1-(2-Cloro-5-fluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona

Se añadieron 4,2 ml de ácido trifluoroacético (54,7 mmol) a una solución de 1,80 g de éster terc-butílico del ácido 4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-carboxílico obtenido en el Ejemplo (62c) (5,47 mmol) en cloruro de metileno (8,4 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico se añadió, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol = 10/1) para obtener 1,25 g del compuesto del título (rendimiento: cuant.). Líquido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,24-7,25 (m, 2H), 7,12-7,08 (m, 1H), 3,71 (s a, 2H), 3,45 (s a, 2H), 1,32 (s a, 6H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 257 ((M+H)⁺).

(62e) N-[(S)-2-[4-(2-Cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil]-2-nitrobenzenosulfonamida

Una solución de 1,15 g de (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonyl)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (1g) (3,25 mmol) y 889 mg de 1-(2-cloro-5-fluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (62d) (3,9 mmol) en tolueno (32 ml) se agitó a 110 °C durante una hora. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: tolueno/acetona = 10/1) para obtener 1,77 g del compuesto del título (rendimiento: 91%). Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz), δ: 8,18-8,16 (m, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,83-7,77 (m, 2H), 7,42 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, 5,4 Hz), 7,05-6,89 (m, 2H), 5,92 (s a, 0,6H), 5,57 (s a, 0,4H), 4,86-4,83 (m, 1H), 3,62 (s a, 1H), 3,30-3,10 (m, 3H), 2,88-2,40 (m, 4,4H), 2,27-2,15 (m, 2,6H), 1,17 (s a, 3H), 1,08 (s a, 3H), 1,03 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 0,97 (d, 3H, J = 6,6 Hz).

(62f) Éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil}carbámico

Se añadieron 1,1 g de carbonato de cesio (3,42 mmol) a una solución de 1,70 g de N-[(S)-2-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil]-2-nitrobenzenosulfonamida obtenida en el Ejemplo (62e) (2,85 mmol) y 0,87 ml de tiofenol (contenido: 95%) (8,54 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol = 20/1 - 10/1). Se añadieron 0,99 ml de trietilamina (7,11 mmol) y

620 mg de dicarbonato de di-t-butilo (2,84 mmol) a la solución de 4-((S)-2-amino-2-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofurano-2-il]etil)-1-(2-cloro-5-fluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida anteriormente en cloruro de metileno (24 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/acetato de etilo = 3/1) para obtener 1,05 g del compuesto del título (rendimiento: 70%). Sólido incoloro.

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,43 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, 5,3 Hz), 7,05-6,99 (m, 2H), 4,82 (s a, 1H), 4,44 (s a, 1H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,59-2,39 (m, 7H), 2,31-2,11 (m, 3H), 1,45 (s a, 9H), 1,25 (s a, 6H), 1,03 (d a, 3H, J = 6,7 Hz), 0,97 (d a, 3H, J = 7,0 Hz).

(62g) Éster terc-butílico del ácido {(1S,2S,4S)-4-butilcarbamoil-1-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxi-5-metilhexil}carbámico

Se añadieron 0,89 ml de n-butilamina (9,5 mmol) y 28 mg de 2-hidroxipiridina (0,48 mmol) a 250 mg de éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofurano-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (62f) (0,48 mmol), y la mezcla se agitó a 70 °C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió y después se añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol = 20/1) para obtener 254 mg del compuesto del título (rendimiento: 89%). Sólido incoloro.

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,43 (dd, 1H, J = 9,0 Hz, 5,5 Hz), 7,05-6,96 (m, 2H), 5,75 (s a, 1H), 5,04 (s a, 1H), 3,89 (d a, 1H, J = 10,2 Hz), 3,66 (d a, 1H, J = 18,4 Hz), 3,49-3,16 (m, 6H), 2,78-2,65 (m, 2H), 2,05-1,89 (m, 2H), 1,79-1,64 (m, 2H), 1,54-1,24 (m, 19H), 0,97-0,91 (m, 9H).

(62h) Butilamida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, fumarato

Se añadieron 0,98 ml de ácido trifluoroacético (12,7 mmol) a una solución de 254 mg de éster terc-butílico del ácido {(1S,2S,4S)-4-butilcarbamoil-1-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxi-5-metilhexil}carbámico obtenido en el Ejemplo (62 g) (0,42 mmol) en cloruro de metileno (1,9 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol/trietilamina = 100/10/1). Se añadieron 49 mg de ácido fumárico (0,42 mmol) a una solución de 207 mg de butilamida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico obtenida anteriormente (0,42 mmol) en metanol (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 220 mg del compuesto del título (rendimiento: 87%). Sólido incoloro.

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz), δ : 8,04 (s a, 1H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 6,71 (s, 2H), 3,63-3,59 (m, 2H), 3,49-3,44 (m, 1H), 3,36-3,18 (m, 5H), 2,95 (t a, 0,6H, J = 13,3 Hz), 2,80-2,69 (m, 0,8H), 2,52-2,48 (m, 0,6 H), 2,32-2,28 (m, 1H), 1,85-1,78 (m, 2H), 1,74-1,68 (m, 1H), 1,55-1,48 (m, 2H), 1,41-1,33 (m, 2H), 1,31-1,26 (m, 6H), 1,00-0,93 (m, 9H). espectro de masas (FAB^+), m/z: 499((N4+H) $^+$).

45 (Ejemplo 63)

Isobutilamida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (N° de Compuesto Ejemplar 1-774)

Se obtuvieron 107 mg del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 65%) de la misma manera que en los Ejemplos (In) y (1o) usando éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofurano-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (62f) e isobutilamina. Sólido incoloro.

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 500 MHz), δ : 7,58-7,55 (m, 1H), 7,21-7,18 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 3,66-3,45 (m, 3H), 3,39-3,12 (m, 4H), 2,96-2,89 (m, 1,6H), 2,77-2,69 (m, 0,8H), 2,51-2,48 (m, 0,6H), 2,36-2,32 (m, 1H), 1,87-1,69 (m, 4H), 1,30-1,26 (m, 6H), 1,00-0,97 (m, 6H), 0,93 (d, 6H, J = 6,3 Hz). espectro de masas (FAB^+), m/z: 499 ((M+H) $^+$).

55 (Ejemplo 64)

(2,2-Dimetilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 1-876)

5 Se obtuvieron 144 mg del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 53%) de la misma manera que en los Ejemplos (In) y (1o) usando éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofurano-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (62f) y (2,2-dimetilpropil)amina. Sólido incoloro.

10 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,58-7,54 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 3,64-3,48 (m, 3H), 3,39-3,12 (m, 4H), 2,96-2,90 (m, 1,6H), 2,71 (s a, 0,8H), 2,49 (d a, 0,6H, J = 10,2 Hz), 2,42-2,38 (m, 1H), 1,88-1,79 (m, 2H), 1,74-1,67 (m, 1H), 1,30 (s a, 3H), 1,26 (s a, 3H), 1,01-0,98 (m, 6H), 0,93 (s, 9H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 513 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 65)

Ciclohexilamida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 1-918)

15 Se obtuvieron 131 mg del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 56%) de la misma manera que en los Ejemplos (In) y (1o) usando éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofurano-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (62f) y ciclohexilamina. Sólido incoloro.

20 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,89 (d a, 1H, J = 7,3 Hz), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,21-7,18 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 3,71-3,44 (m, 4H), 3,38-3,16 (m, 3H), 2,97-2,91 (m, 0,6H), 2,78-2,70 (m, 0,8H), 2,52-2,50 (m, 0,6H), 2,28-2,24 (m, 1H), 1,90-1,63 (m, 8H), 1,40-1,16 (m, 11H), 0,99-0,96 (m, 6H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 525 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 66)

25 (4-Fluorofenil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 1-969)

30 Se obtuvieron 122 mg del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 42%) de la misma manera que en los Ejemplos (41a) y (1o) usando éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofurano-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (62f) y 4-fluoroanilina. Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,62-7,55 (m, 3H), 7,22-7,15 (m, 2H), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 3,65-3,53 (m, 3H), 3,35-3,17 (m, 3H), 2,97-2,92 (m, 0,6H), 2,74-2,72 (m, 0,8H), 2,58-2,49 (m, 1,6H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,83-1,78 (m, 1H), 1,30-1,25 (m, 6H), 1,06-1,04 (m, 6H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 537 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 67)

35 (2,2-Dimetilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(3-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 1-841)

(67a) Éster terc-butílico del ácido [1,1-dimetil-2-(3-fluoro-2-metilfenilamino)etil]carbámico

40 Se añadieron 5,8 g de triacetoxiborohidruro sódico (27,0 mmol) a una solución de 3,5 g de éster terc-butílico del ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbámico obtenido en el Ejemplo de Referencia 3(18,7 mmol), 2,25 g de 3-fluoro-2-metilfenilamina (18,0 mmol) y 1,0 ml de ácido acético (18,0 mmol) en cloruro de metileno (190 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico se añadió a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: hexano/acetato de etilo = 5/1) para obtener 3,97 g del compuesto del título (rendimiento: 74%). Sólido incoloro.

45 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,04-6,98 (m, 1H), 6,43-6,36 (m, 2H), 4,57 (s a, 1H), 4,51 (s a, 1H), 3,29 (s a, 2H), 2,06 (s a, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,39 (s, 6H).

(67b) Éster terc-butílico del ácido {2-[(2-bromoacetil)-(3-fluoro-2-metilfenil)amino]-1,1-dimetiletil}carbámico

50 Se añadieron 1,4 ml de bromuro de bromoacetilo (16,1 mmol) a una solución de 3,97 g de éster terc-butílico del ácido [1,1-dimetil-2-(3-fluoro-2-metilfenilamino)etil]carbámico obtenido en el Ejemplo (67a) (13,4 mmol) en N,N-dimetilacetamida (67 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10

minutos. Una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico se añadió a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió hexano al residuo, y el sólido se recogió por filtración para obtener 4,23 g del compuesto del título (rendimiento: 76%).

5 Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz), δ: 7,25-7,17 (m, 2H), 7,06 (t a, 1H, J = 8,6 Hz), 4,56 (s a, 1H), 4,24 (d, 1H, J = 14,2 Hz), 3,84 (d a, 1H, J = 14,2 Hz), 3,62 (d a, 1H, J = 10,7 Hz), 3,56 (d, 1H, J = 10,7 Hz), 2,17 (s a, 3H), 1,35 (s a, 3H), 1,31 (s a, 3H), 1,20 (s, 9H).

(67c) Éster terc-butílico del ácido 2,2-dimetil-4-(3-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-carboxílico

10 Una solución de 1,7 g de t-butóxido potásico (15,1 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió a una solución de 4,2 g de éster terc-butílico del ácido {2-[(2-bromoacetil)-(3-fluoro-2-metilfenil)amino]-1,1-dimetiletil}carbámico obtenido en el Ejemplo (67b) (10,1 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno y en refrigeración en un baño de hielo seco-acetona durante 30 minutos, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se puso de nuevo a temperatura ambiente y se diluyó con agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/acetato de etilo = 5/1) para obtener 1,6 g del compuesto del título (rendimiento: 47%).

15 Sólido incoloro.

20 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz), δ: 7,23-7,19 (m, 1H), 7,02 (t a, 1H, J = 8,8 Hz), 6,96 (d a, 1H, J = 7,8 Hz), 4,31 (d a, 1H, J = 17,1 Hz), 4,17 (d a, 1H, J = 17,1 Hz), 3,65 (d a, 1H, J = 13,2 Hz), 3,44 (d a, 1H, J = 13,2 Hz), 2,16 (s a, 3H), 1,58 (s a, 3H), 1,54 (s a, 3H), 1,50 (s, 9H).

(67d) 5,5-Dimetil-1-(3-fluoro-2-metilfenil)piperazin-2-ona

25 Se añadieron 2,8 ml de ácido trifluoroacético (37 mmol) a una solución de 1,25 g de éster t-butílico del ácido 2,2-dimetil-4-(3-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-carboxílico obtenido en el Ejemplo (67c) (3,7 mmol) en cloruro de metileno (5,6 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico se añadió, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol = 10/1) para obtener 0,9 g del compuesto del título (rendimiento: cuant.).

30 Líquido incoloro.

35 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,23-7,17 (m, 1H), 7,01 (t a, 1H, J = 8,8 Hz), 6,92 (d a, 1H, J = 7,8 Hz); 3,75 (d, 1H, J = 18,4 Hz), 3,68 (d, 1H, J = 18,4 Hz), 3,45 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 3,30 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 2,15 (s a, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,33 (s, 3H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 237 ((M+H)⁺).

(67e) (2,2-Dimetilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(3-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato)

40 Se obtuvieron 106 mg del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 47%) de la misma manera que en los Ejemplos (11) a (1o) usando (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (1g), 5,5-dimetil-1-(3-fluoro-2-metilfenil)piperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (67d) y (2,2-dimetilpropil)amina. Sólido incoloro.

45 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,32-7,26 (m, 1H), 7,13-6,98 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 3,70-3,46 (m, 3H), 3,39-3,13 (m, 4H), 2,93-2,87 (m, 1,6H), 2,83-2,77 (m, 0,4H), 2,61 (dd, 0,4H, J = 13,9 Hz, 4,5 Hz), 2,49 (dd, 0,6H, J = 13,5 Hz, 4,5 Hz), 2,42-2,38 (m, 1H), 2,14-2,13 (m, 3H), 1,89-1,80 (m, 2H), 1,74-1,67 (m, 1H), 1,28-1,25 (m, 6H), 1,01-0,98 (m, 6H), 0,94 (s, 9H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 493 ((M+M)⁺).

(Ejemplo 68)

Isobutilamida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(3-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 1-739)

50 Se obtuvieron 123 mg del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 54%) de la misma manera que en los Ejemplos (11) a (1o) usando (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (1g), 5,5-dimetil-1-(3-fluoro-2-metilfenil)piperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (67d) e isobutilamina. Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,32-7,27 (m, 1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 7,05-6,99 (m, 1H), 6,68(s, 1H), 3,71-3,46 (m, 3H), 3,39-3,13 (m, 4H), 2,95-2,90 (m, 1,6H), 2,85-2,80 (m, 0,4H), 2,64-2,61 (m, 0,4H), 2,53-2,49 (m, 0,6H), 2,37-2,33 (m, 1H), 2,15-2,14 (m, 3H), 1,86-1,78 (m, 3H), 1,75-1,70 (m, 1H), 1,29-1,26 (m, 6H), 1,01-0,98 (m, 6H), 0,95 (d, 6H, J = 6,4 Hz). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 479 ((M+H)⁺).

5 (Ejemplo 69)

Isobutilamida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 1-982)

(69a) 5,5-Dimetil-1-(4-fluoro-2-metilfenil)piperazin-2-ona

10 Se obtuvieron 0,62 g del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 34%) de la misma manera que en los Ejemplos (1h) a (1k) usando éster terc-butílico del ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbámico obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 y 4-fluoro-2-metilaniolina.

Líquido incoloro.

15 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,07 (dd, 1H, J = 8,6 Hz, 5,5 Hz), 6,98-6,90 (m, 2H), 3,73 (d, 1H, J = 18,4 Hz), 3,69 (d, 1H, J = 18,4 Hz), 3,42 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 3,29 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 2,23 (s, 3H), 1,35 (s a, 3H), 1,33 (s a, 3H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 237 ((M+H)⁺).

(69b) Isobutilamida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato)

20 Se obtuvieron 135 mg del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 42%) de la misma manera que en los Ejemplos (11) a (1o) usando (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenenosulfonil)aziridin-2-y1]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (1g), 5,5-dimetil-1-(4-fluoro-2-metilfenil)piperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (69a) e isobutilamina.

Sólido incoloro.

25 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 8,06 (s a, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,08-6,99 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 3,67-3,45 (m, 3H), 3,35-3,12 (m, 4H), 2,95-2,89 (m, 1,6H), 2,83-2,79 (m, 0,4H), 2,64-2,61 (m, 0,4H), 2,51-2,48 (m, 0,6H), 2,35-2,32 (m, 1H), 2,24-2,23 (m, 3H), 1,85-1,78 (m, 3H), 1,73-1,69 (m, 1H), 1,32-1,25 (m, 6H), 0,99, (t, 6H, J = 7,6 Hz), 0,94 (d, 6H, J = 6,4 Hz). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 479 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 70)

(2,2-Dimetilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 1-842)

30 (70a) Éster terc-butílico del ácido [1,1-dimetil-2-(5-fluoro-2-metilfenilamino)etil]carbámico

35 Se añadieron 6,9 g de triacetoxiborohidruro sódico (32,5 mmol) a una solución de 5,08 g de éster terc-butílico del ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbámico obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 (27,1 mmol), 5 g de 5-fluoro-2-metilaniolina (27,1 mmol) y 1,55 ml de ácido acético (27,1 mmol) en cloruro de metileno (270 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico se añadió a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: hexano/acetato de etilo = 8/1) para obtener 5,68 g del compuesto del título (rendimiento: 71%).

Sólido incoloro.

40 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 6,96-6,92 (m, 1H), 6,31-6,27 (m, 2H), 4,57 (s a, 2H), 3,25 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 2,11 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,39 (s, 6H).

(70b) Éster terc-butílico del ácido {2-[(2-bromoacetil)-(5-fluoro-2-metilfenil)amino]-1,1-dimeteil}carbámico

45 Se añadieron 1,67 ml de bromuro de bromoacetilo (19,1 mmol) a una solución de 5,68 g de éster terc-butílico del ácido [1,1-dimetil-2-(5-fluoro-2-metilfenilamino)etil]carbámico obtenido en el Ejemplo (70a) (19,1 mmol) en N,N-dimetilacetamida (95 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico se añadió a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió hexano al residuo y el sólido se recogió por filtración para obtener 7,1 g del compuesto del título (rendimiento: 89%).

50 Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,23 (dd, 1H, J = 8,2 Hz, 6,3 Hz), 7,11 (dd, 1H, J = 9,0 Hz, 2,7 Hz), 7,00 (dt, 1H, J = 8,2 Hz, 2,7 Hz), 4,54 (s a, 1H), 4,21 (d, 1H, J = 13,7 Hz), 3,80 (d a, 1H, J = 13,7 Hz), 3,59 (d a, 1H, J = 11,0 Hz),

3,52 (d, 1H, J = 11,0 Hz), 2,21 (s, 3H), 1,35 (s a, 3H), 1,31 (s a, 3H), 1,20 (s, 9H).

(70c) Éster terc-butílico del ácido 2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-carboxílico

5 Una solución de 2,87 g de t-butoxido potásico (25,6 mmol) en tetrahidrofurano (170 ml) se añadió a una solución de 7,13 g de éster terc-butílico del ácido {2-[(2-bromoacetil)-(5-fluoro-2-metilfenil)amino]-1,1-dimetiletil}carbámico obtenido en el Ejemplo (70b) (17,0 mmol) en tetrahidrofurano (170 ml) en una atmósfera de nitrógeno y en refrigeración en un baño de hielo seco-acetona durante 20 minutos, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se puso de nuevo a temperatura ambiente y se diluyó con agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: hexano/acetato de etilo = 2/1) para obtener 4,5 g del compuesto del título (rendimiento: 78%). Sólido incoloro.

10 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,23 (dd, 1H, J = 8,2 Hz, 6,3 Hz), 6,96 (dt, 1H, J = 8,2 Hz, 2,7 Hz), 6,88 (dd, 1H, J = 9,0 Hz, 2,7 Hz), 4,28 (s a, 1H), 4,18 (s a, 1H), 3,64 (s a, 1H), 3,43 (s a, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,56 (s a, 6H), 1,50 (s, 9H).

15 (70d) 5,5-Dimetil-1-(5-fluoro-2-metilfenil)piperazin-2-ona

20 Se añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético (134 mmol) a una solución de 4,5 g de éster terc-butílico del ácido 2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-carboxílico obtenido en el Ejemplo (70c) (13,4 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico se añadió, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol = 10/1) para obtener 2,71 g del compuesto del título (rendimiento: 86%). Líquido incoloro.

25 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,22 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, 6,5 Hz), 6,95 (dt, 1H, J = 8,4 Hz, 2,7 Hz), 6,84 (dd, 1H, J = 9,0 Hz, 2,7 Hz), 3,74 (d, 1H, J = 18,0 Hz), 3,68 (d, 1H, J = 18,0 Hz), 3,43 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 3,30 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 2,20 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,33 (s, 3H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 237 ((M+H)⁺).

(70e) N-[(S)-2-[2,2-Dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil]-2-nitrobenzenosulfonamida

30 Una solución de 863 mg de (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (1g) (2,43 mmol) y 805 mg de 5,5-dimetil-1-(5-fluoro-2-metilfenil)piperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (70d) (3,40 mmol) en tolueno (30 ml) se agitó a 110 °C durante dos horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/acetato de etilo = 5/1 - 3/1) para obtener 1,44 g del compuesto del título (rendimiento: 99%). Sólido incoloro.

35 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 8,18-8,16 (m, 1H), 7,98-7,90 (m, 1H), 7,85-7,78 (m, 2H), 7,20 (dd, 1H, J = 8,2 Hz, 6,7 Hz), 6,96 (dt, 1H, J = 8,2 Hz, 2,7 Hz), 6,82-6,67 (m, 1H), 5,89 (d a, 0,6H, J = 6,7 Hz), 5,60 (d a, 0,4H, J = 7,0 Hz), 4,88-4,79 (m, 1H), 3,68-3,58 (m, 1H), 3,37-3,27 (m, 1H), 3,16-2,17 (m, 9H), 2,11 (s, 3H), 1,16-0,93 (m, 12H).

40 (70f) Éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil}carbámico

45 Se añadieron 953 mg de carbonato de cesio (2,92 mmol) a una solución de 1,44 g de N-[(S)-2-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil]-2-nitrobenzenosulfonamida obtenida en el Ejemplo (70e) (2,43 mmol) y 0,52 ml de tiofenol (contenido: 95%) (4,87 mmol) en acetolitrilo (25 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante dos horas. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol = 20/1 - 10/1). Se añadieron 211 mg de bicarbonato sódico (2,51 mmol) y 549 mg de dicarbonato de di-t-butilo (2,51 mmol) a una solución de 4-[(S)-2-amino-2-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil]-5,5-dimetil-1-(5-fluoro-2-metilfenil)piperazin-2-ona obtenida anteriormente en una mezcla de acetato de etilo (11 ml) y agua (11 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/acetato de etilo = 5/1 - 3/1) para obtener 996 mg del compuesto del título (rendimiento: 93%).

Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz), δ: 7,21 (dd, 1H, J = 8,3 Hz, 6,4 Hz), 6,95 (dt, 1H, J = 8,3 Hz, 2,4 Hz), 6,86-6,80 (m, 1H), 4,83-4,76 (m, 1H), 4,47-4,44 (m, 1H), 3,87-3,82 (m, 1H), 3,55-3,16 (m, 4H), 2,75-2,41 (m, 3H), 2,30-2,11 (m, 6H), 1,45 (s a, 9H), 1,22 (s a, 6H), 1,03 (d a, 3H, J = 6,8 Hz), 0,98-0,96 (m, 3H).

- 5 (70g) Éster terc-butílico del ácido {(1S,2S,4S)-4-(2,2-dimetilpropilcarbamoil)-1-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il-metil]-2-hidroxi-5-metilhexil}carbámico

Se añadieron 0,94 ml de (2,2-dimetilpropil)amina (8,0 mmol) y 7,6 mg de 2-hidroxipiridina (0,08 mmol) a 202 mg de éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (70f) (0,4 mmol), y la mezcla se agitó a 70 °C durante cuatro horas. La mezcla de reacción se enfrió y después se añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol = 20/1) para obtener 177 mg del compuesto del título (rendimiento: 75%).

15 Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,21 (dd, 1H, J = 8,2 Hz, 6,1 Hz), 6,95 (dt, 1H, J = 8,2 Hz, 2,7 Hz), 6,83-6,80 (m, 1H), 5,75 (s a, 1H), 5,03 (s a, 1H), 3,92-3,89 (m, 1H), 3,64 (d a, 1H, J = 18,0 Hz), 3,49-3,14 (m, 5H), 3,09-2,98 (m, 1H), 2,77-2,61 (m, 2H), 2,17 (s a, 3H), 2,11-2,05 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,79-1,67 (m, 2H), 1,46 (s a, 9H), 1,22 (s a, 6H), 0,97-0,92 (m, 15H).

- 20 (70h) (2,2-Dimetilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato)

Se añadieron 0,69 ml de ácido trifluoroacético (8,96 mmol) a una solución de 177 mg de éster terc-butílico del ácido {(1S,2S,4S)-4-(2,2-dimetilpropilcarbamoil)-1-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il-metil]-2-hidroxi-5-metilhexil}carbámico obtenido en el Ejemplo (70 g) (0,30 mmol) en cloruro de metileno (1,4 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol/trietilamina = 100/10/1). Se añadieron 14 mg de ácido fumárico (0,12 mmol) a una solución de 122 mg de la (2,2-dimetilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico resultante (0,25 mmol) en metanol (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 100 mg del compuesto del título (rendimiento: 74%).

Sólido incoloro.

35 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,92 (s a, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,06-6,91 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 3,68-3,45 (m, 3H), 3,39-3,16 (m, 4H), 2,94-2,89 (m, 1,6H), 2,80-2,62 (m, 0,8H), 2,50-2,38 (m, 0,6H), 2,20 (s, 3H), 1,88-1,84 (m, 2H), 1,73-1,67 (m, 1H), 1,27-1,25 (m, 6H), 1,01-0,99 (m, 6H), 0,94 (s, 9H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 493 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 71)

- 40 Isobutilamida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 1-740)

(71a) éster terc-butílico del ácido {(1S,2S,4S)-4-isobutilcarbamoil-1-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il-metil]-2-hidroxi-5-metilhexil}carbámico

Se añadieron 0,4 ml de isobutilamina (3,96 mmol) y 8 mg de 2-hidroxipiridina (0,079 mmol) a 200 mg de éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (70f) (0,39 mmol), y la mezcla se agitó a 80 °C durante cuatro horas. La mezcla de reacción se enfrió y después se añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol = 20/1) para obtener 226 mg del compuesto del título (rendimiento: 99%).

Sólido incoloro.

55 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz), δ: 7,21 (dd, 1H, J = 8,3 Hz, 6,1 Hz), 6,95 (dt, 1H, J = 8,3 Hz, 2,9 Hz), 6,83-6,80 (m, 1H), 5,77 (s a, 1H), 5,04 (s a, 1H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,64 (d a, 1H, J = 17,6 Hz), 3,50-3,15 (m, 5H), 3,05-3,00 (m, 1H), 2,78-2,62 (m, 2H), 2,17 (s a, 3H), 2,07-2,03 (m, 1H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,83-1,67 (m, 3H), 1,46 (s a, 9H), 1,22 (s a, 6H), 0,97-0,92 (m, 12H).

(71b) Isobutilamida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato)

Se añadieron 0,95 ml de ácido trifluoroacético (12,33 mmol) a una solución de 238 mg de éster terc-butílico del ácido {(1S,2S,4S)-4-isobutilcarbamoil-1-[4-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxi-5-metilhexil}carbámico obtenido en el Ejemplo (71a) (0,411 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol = 20/1 - 10/1). Se añadieron 20,8 mg de ácido fumárico (0,179 mmol) a una solución de 172 mg de isobutilamida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico obtenida anteriormente (0,35 mmol) en metanol (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 152 mg del compuesto del título (rendimiento: 80%).

Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz), δ: 7,33-7,30 (m, 1H), 7,06-6,93 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 3,68-3,45 (m, 3H), 3,39-3,09 (m, 4H), 2,95-2,89 (m, 1,6H), 2,81-2,76 (m, 0,4H), 2,65 (dd, 0,4H, J = 13,4 Hz, 4,2 Hz), 2,48 (dd, 0,6H, J = 13,2 Hz, 3,9 Hz), 2,36-2,32 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,87-1,69 (m, 4H), 1,27-1,25 (m, 6H), 1,00 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 0,98 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 0,94 (d, 6H, J = 6,8 Hz). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 479 ((M+H)⁺).

20 (Ejemplo 72)

Ciclohexilamida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 1-884)

Se obtuvieron 269 mg del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 48%) de la misma manera que en los Ejemplos (In) y (1o) usando éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofurano-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (70f) y ciclohexilamina.

Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,33-7,30 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,71-3,57 (m, 3H), 3,51-3,48 (m, 1H), 3,39-3,12 (m, 3H), 2,94-2,90 (m, 0,6H), 2,80-2,75 (m, 0,4H), 2,68-2,64 (m, 0,4H), 2,49 (m, 0,6H, J = 13,4 Hz, 4,1 Hz), 2,29-2,25 (m, 1H), 2,20 (s a, 3H), 1,90-1,63 (m, 8H), 1,40-1,15 (m, 11H), 1,00-0,94 (m, 6H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 505 ((M+H)⁺).

30 (Ejemplo 73)

(2-Hidroxi-2-metilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 1-791)

Se obtuvieron 120 mg del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 55%) de la misma manera que en los Ejemplos (In) y (1o) usando éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofurano-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (70f) y (1,1-dimetiletanol)amina.

Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz), δ: 7,90-7,88 (m, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,68-3,47 (m, 3H), 3,40-3,16 (m, 5H), 2,95-2,91 (m, 0,6H), 2,81-2,76 (m, 0,4H), 2,68-2,65 (m, 0,4H), 2,51-2,47 (m, 0,6H), 2,41-2,37 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,75-1,70 (m, 1H), 1,28-1,25 (m, 6H), 1,21 (s, 6H), 1,01-0,98 (m, 6H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 495 ((M+H)⁺).

40 (Ejemplo 74)

Isobutilamida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(2,5-dimetilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 1-734)

(74a) 5,5-Dimetil-1-(2,5-dimetilfenil)piperazin-2-ona

Se obtuvieron 0,25 g del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 30%) de la misma manera que en los Ejemplos (1h) a (1k) usando éster t-butílico del ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbámico obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 y 2,5-dimetilanilina.

Líquido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,82 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,91 (s, 1H), 3,74 (d, 1H, J = 18,1 Hz), 3,67 (d, 1H, J = 18,1 Hz), 3,43 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 3,29 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 2,31 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,34

(s, 3H), 1,33 (s, 3H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 233 ((M+H)⁺).

Isobutilamida del ácido (74b)-(2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(2,5-dimetilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato)

5 Se obtuvieron 153 mg del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 78%) de la misma manera que en los Ejemplos (11) a (1o) usando (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (1g), 5,5-dimetil-1-(2,5-dimetilfenil)piperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (74a) e isobutilamina.
Sólido incoloro.

10 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 8,09 (s a, 1H), 7,18 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 6,99 (s, 0,6H), 6,94 (s, 0,4H), 6,68 (s, 1H), 3,68-3,46 (m, 3H), 3,36-3,14 (m, 4H), 2,95-2,90 (m, 1,6H), 2,84-2,79 (m, 0,4H), 2,63 (dd, 0,4H, J = 13,4 Hz, 4,1 Hz), 2,50 (dd, 0,6H, J = 13,4 Hz, 4,1 Hz), 2,37-2,32 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,19 (s, 1,2H), 2,18 (s, 1,8H), 1,88-1,78 (m, 3H), 1,75-1,69 (m, 1H), 1,28-1,26 (m, 6H), 1,01-0,94 (m, 12H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 475 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 75)

15 Isobutilamida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-5-oxo-4-(2,3,5-trifluorofenil)piperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, fumarato (N° de Compuesto Ejemplar 1-977)

(75a) 5,5-Dimetil-1-(2,3,5-trifluorofenil)piperazin-2-ona

20 Se obtuvieron 0,56 g del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 25%) de la misma manera que en los Ejemplos (1h) a (1k) usando éster terc-butílico del ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbámico obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 y 2,3,5- trifluoroanilina.
Líquido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 6,94-6,89 (m, 1H), 6,82-6,78 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 1,33 (s, 6H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 259 ((M+H)⁺).

25 (75b) Isobutilamida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-5-oxo-4-(2,3,5-trifluorofenil)piperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico, fumarato

30 Se obtuvieron 120 mg del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 74%) de la misma manera que en los Ejemplos (11) a (1o) usando (3S,5S)-3-isopropil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (1g), 5,5-dimetil-1-(2,3,5-trifluorofenil)piperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (75a) e isobutilamina.
Sólido incoloro.

35 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 8,07 (t a, 1H, J = 5,9 Hz), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,69 (s, 2H), 3,68 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 3,65 (d, 1H, J = 17,8 Hz), 3,48-3,45 (m, 1H), 3,38 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 3,33-3,12 (m, 3H), 2,94-2,85 (m, 2H), 2,55 (dd, 1H, J = 13,7 Hz, 4,4 Hz), 2,36-2,32 (m, 1H), 1,87-1,77 (m, 3H), 1,74-1,68 (m, 1H), 1,25 (s a, 3H), 1,25 (s a, 3H), 0,99 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 0,97 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 0,94 (d, 6H, J = 6,8 Hz). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 501 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 76)

(2,2-Dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (N° de Compuesto Ejemplar 2-182)

(76a) (S)-4-Bencil-3-[(2R,4E)-6-benciloxi-2-metilhex-4-enoil]oxazolidin-2-ona

40 Se añadieron 164 ml de una solución de bis(trimetilsilil)amida sódica en n-hexano (1,03 mol/l) (169 mmol) a una solución de 32,9 g de (S)-4-bencil-3-propioniloxazolidin-2-ona (141 mmol) en tetrahidrofurano (330 ml) en una atmósfera de nitrógeno y a -78 °C durante 45 minutos, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después, una solución de 35,5 g de [(E)-4-bromobut-2-eniloximetil]benceno obtenido en el Ejemplo de Referencia 4 (148 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) se añadió a la solución durante 30 minutos, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después, la mezcla se elevó a -40 °C y se agitó adicionalmente durante cuatro horas. Se añadieron 100 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con 500 ml de agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: n-hexano/acetato de etilo = 7/1 - 2/1) para obtener 37,9 g del compuesto del título (rendimiento: 69%).
Líquido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,40-7,14 (m, 10H), 5,75 (dt, 1H, J = 15,6 Hz, 6,3 Hz), 5,69 (dt, 1H, J = 15,6

Hz, 5,4 Hz), 4,71-4,63 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,22-4,11 (m, 2H), 3,98 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 3,92-3,81 (m, 1H), 3,28 (dd, 1H, J = 13,3 Hz, 3,1 Hz), 2,67 (dd, 1H, J = 13,3 Hz, 10,2 Hz), 2,58-2,49 (m, 1H), 2,30-2,21 (m, 1H), 1,19 (d, 3H, J = 6,7 Hz).

(76b) Ácido (2R,4E)-6-benciloxi-2-metilhex-4-enoico

5 Una solución de 18,7 g de (S)-4-bencil-3-[(2R,4E)-6-benciloxi-2-metilhex-4-enoil]oxazolidin-2-ona (47,5 mmol) obtenida en el Ejemplo (76a) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (700 ml) y agua (230 ml) se enfrió en un baño de hielo, y después se añadieron 30,0 ml de una solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 4,15 g de hidróxido de litio monohidrato (95,3 mmol) a la misma. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, después se elevó a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 16 horas. Después de enfriar en un baño de hielo, se añadieron 250 ml de una solución acuosa 1,5 M de tiosulfato sódico a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con 500 ml de agua y se lavó con acetato de etilo. Después, la fase acuosa se hizo ácida con 30 g de fosfato ácido de sodio, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 11,0 g del compuesto del título en bruto.

10 Líquido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,40-7,25 (m, 5H), 5,73-5,62 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,03-3,93 (m, 2H), 2,61-2,51 (m, 1H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,28-2,17 (m, 1H), 1,19 (d, 3H, J = 7,0 Hz).

(76c) (3R,5S)-5-[(R)-2-Benciloxi-1-hidroxietil]-3-metildihidrofuran-2-ona

20 Se añadieron 400 ml de una solución de una solución tampón de tetraborato sódico (0,05 M) en una solución acuosa 0,4 mM de etilendiamin-tetraacetato disódico, 0,648 g de bisulfato de tetrabutilamonio (1,91 mmol) y 11,1 g de 1,2:4,5-di-O-isopropilidene-β-D-eritro-2,3-hexodiuro-2,6-piranososa (43,0 mmol) a 10,1 g de ácido (2R,4E)-6-benciloxi-2-metilhex-4-enoico obtenido en el Ejemplo (76b) (43,2 mmol) en un disolvente mixto de acetonitrilo (167 ml) y dimetoximetano (333 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo. Después, una solución de 36,7 g de Oxone (marca comercial) (59,6 mmol) en una solución acuosa 0,4 mM de etilendiaminatetraacetato sódico (200 ml) y una solución de 34,3 g de carbonato potásico (247 mmol) en agua (200 ml) se añadieron gota a gota por separado durante ocho horas. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora y después se diluyó con 100 ml de agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: n-hexano/acetato de etilo = 6/1 -1/1) para obtener 7,82 g del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 72%).

25 Líquido incoloro.

30 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,42-7,29 (m, 5H), 4,59 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 4,55 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 4,48 (ddd, 1H, J = 8,2 Hz, 6,3 Hz, 3,9 Hz), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,64 (dd, 1H, J = 9,8 Hz, 3,9 Hz), 3,56 (dd, 1H, J = 9,8, 6,3 Hz), 2,81-2,69 (m, 1H), 2,53 (ddd, 1H, J = 13,2 Hz, 9,4 Hz, 3,9 Hz), 2,47 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 1,93 (dt, 1H, J = 13,2 Hz, 8,2 Hz), 1,28 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

(76d) (R)-2-Benciloxi-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil éster del ácido metanosulfónico

40 Una solución de 7,80 g de (3R,5S)-5-[(R)-2-benciloxi-1-hidroxietil]-3-metildihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (76c) (31,2 mmol) en cloruro de metileno (200 ml) se enfrió en un baño de hielo. Después, se le añadieron 9,45 g de trietilamina (93,6 mmol) y 5,36 g de cloruro de metanosulfonilo (47,0 mmol), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante tres horas. Se añadieron 500 ml de agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: n-hexano/acetato de etilo = 4/1 - 1/1) para obtener 9,90 g del compuesto del título (rendimiento: 97%).

45 Líquido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,41-7,28 (m, 5H), 4,87-4,80 (m, 1H), 4,69-4,63 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,80-3,71 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,82-2,70 (m, 1H), 2,58 (ddd, 1H, J = 13,3 Hz, 9,4 Hz, 3,9 Hz), 1,99 (dt, 1H, J = 13,3 Hz, 8,2 Hz), 1,29 (d, 3H, J = 7,4 Hz).

50 (76e) (3R,5S)-5-[(S)-1-Azido-2-benciloxietil]-3-metildihidrofuran-2-ona

Se añadieron 2,93 g de azida sódica (45,1 mmol) a una solución de 9,90 g de (R)-2-benciloxi-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil éster del ácido metanosulfónico obtenido en el Ejemplo (76d) (30,1 mmol) en N,N'-dimetilpropilenurea (100 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 60 °C durante tres días. La mezcla de reacción se enfrió y después se vertió en agua enfriada con hielo, seguido de la extracción con éter dietílico. Después, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: n-hexano/acetato de etilo = 5/1) para obtener 7,56 g del compuesto

del título (rendimiento: 91%).
Líquido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz), δ: 7,40-7,29 (m, 5H), 4,62-4,54 (m, 3H), 3,78-3,72 (m, 2H), 3,69-3,64 (m, 1H), 2,91-2,82 (m, 1H), 2,38 (ddd, 1H, J = 13,2 Hz, 9,8 Hz, 3,9 Hz), 2,00 (dt, 1H, J = 13,2 Hz, 8,3 Hz), 1,27 (d, 3H, J = 7,3 Hz).

(76f) N-[(S)-2-Hidroxi-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofurano-2-il]etil]-2-nitrobenzenosulfonamida

Una suspensión de 7,56 g de (3R,5S)-5-[(S)-1-azido-2-benciloxietil]-3-metildihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (76e) (27,5 mmol), 15,0 ml de una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano (60,0 mmol) y 1,88 g de paladio al 10%-carbono (50% húmedo) en etanol (150 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante seis horas. El hidrógeno en el recipiente de reacción se reemplazó por nitrógeno y después la mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de etanol. Se preparó paladio-carbono por filtración y se lavó con etanol. El disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para obtener clorhidrato de (3R,5S)-5-[(S)-1-amino-2-hidroxi-3-metildihidrofuran-2-ona en bruto.

Se añadieron 8,66 g de trietilamina (85,7 mmol) y 9,67 g de cloruro de O-nitrobenzenosulfonilo (41,3 mmol) a una solución de clorhidrato de (3R,5S)-5-[(S)-1-amino-2-hidroxi-3-metildihidrofuran-2-ona obtenido en la reacción anterior en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (120 ml) y agua (12,0 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante dos horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadieron 200 ml de agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: acetato de etilo). Además, 10 ml de éter diisopropílico y se añadieron 20 ml de acetato de etilo, y el sólido precipitado se recogió por filtración para obtener 5,27 g del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 56%).

La pureza óptica de la N-[(S)-2-hidroxi-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofurano-2-il]etil]-2-nitrobenzenosulfonamida resultante se determinó usando una columna de HPLC analítica ópticamente activa [ChiralPak AD-H (0,46 cm x 25 cm), fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd., disolvente de elusión: etanol, caudal: 0,8 ml/min)]. El isómero [(S),(2S,4R)] deseado tuvo un tiempo de retención de 4,9 minutos y el isómero [(R),(2R,4S)] correspondiente tuvo un tiempo de retención de 6,0 minutos. La pureza óptica fue 99% ee o superior.
Sólido incoloro.

Rotación óptica, [α]_D^{23,0} = +56,0' (c = 1,00, MeOH).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz), δ: 8,16-8,09 (m, 1H), 7,94-7,87 (m, 1H), 7,79-7,71 (m, 2H), 5,89 (d a, 1H, J = 6,8 Hz), 4,72-4,64 (m, 1H), 3,74-3,58 (m, 3H), 2,92-2,81 (m, 1H), 2,63 (ddd, 1H, J = 13,2 Hz, 9,8 Hz, 4,9 Hz), 2,03 (dt, 1H, J = 13,7 Hz, 8,3 Hz), 2,01-1,96 (m, 1H), 1,28 (d, 3H, J = 7,3 Hz). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 345 ((M+H)⁺).

(76 g) (3R,5S)-3-Metil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona

Se añadieron 1,6 ml de una solución de azodicarboxilato de dietilo en tolueno (40%) (3,48 mmol) a una solución de 1,00 g de N-[(S)-2-hidroxi-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofurano-2-il]etil]-2-nitrobenzenosulfonamida obtenida en el Ejemplo (76f) (2,90 mmol) y 0,91 g de trifetilfosfina (3,48 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) en refrigeración con hielo durante cinco minutos y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante cinco minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: tolueno/ acetona = 5/1) para obtener 0,82 g del compuesto del título (rendimiento: 87%).
Líquido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 8,14 (dd, 1H, J = 7,4 Hz, 1,5 Hz), 7,83-7,73 (m, 3H), 4,76 (dt, 1H, J = 8,8 Hz, 2,0 Hz), 3,26-3,23 (m, 1H), 2,97-2,88 (m, 1H), 2,83 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 2,65-2,60 (m, 2H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,26 (d, 3H, J = 6,8 Hz). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 327 ((M+H)⁺).

(76h) N-[(S)-2-[4-(2-Clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofurano-2-il]etil]-2-nitrobenzenosulfonamida

Una solución 822 mg de (3R,5S)-3-metil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (76 g) (2,52 mmol) y 722 mg de 1-(2-clorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (1k) (3,02 mmol) en tolueno (25 ml) se agitó a 110 °C durante dos horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/acetato de etilo = 3/1 - 2/1) para obtener 1,34 g del compuesto del título (rendimiento: 94%).
Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 8,17 (d a, 1H, J = 7,0 Hz), 7,93 (s a, 1H), 7,79 (s a, 2H), 7,44 (dd, 1H, J = 7,4 Hz, 2,0 Hz), 7,35-7,09 (m, 3H), 5,87 (s a, 0,5H), 5,53 (s a, 0,5H), 4,90 (s a, 1H), 3,63 (s a, 1H), 3,29-3,10 (m, 3H),

2,90-2,56 (m, 4,5H), 2,20-2,05 (m, 1,5H), 1,33 (d a, 3H, J = 7,0 Hz), 1,16 (s a, 3H), 1,07 (s a, 3H).

(76i) Éster terc-butílico del ácido ((S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofurano-2-il]etil)carbámico

5 Se añadieron 925 mg de carbonato de cesio (2,84 mmol) a una solución de 1,34 g de N-((S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofurano-2-il]etil)-2-nitrobenzenosulfonamida obtenida en el Ejemplo (76h) (2,37 mmol) y 0,51 ml de tiofenol (contenido: 95%) (4,74 mmol) en acetonitrilo (12 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/acetato de etilo = 20/1 -10/1). Se añadieron 208 mg de bicarbonato sódico (2,47 mmol) y 538 mg de dicarbonato de di-t-butilo (2,47 mmol) a una solución de 4-((S)-2-amino-2-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofurano-2-il]etil)-1-(2-clorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida anteriormente en acetato de etilo (10 ml)-agua(10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/acetato de etilo = 2/1 -1/1) para obtener 958 mg del compuesto del título (rendimiento: 84%). Sólido incoloro.

20 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,49-7,46 (m, 1H), 7,35-7,21 (m, 3H), 4,90 (s a, 1H), 4,43 (s a, 1H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,58-3,24 (m, 4H), 2,80-2,40(m, 4H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,31 (d a, 3H, J = 7,0 Hz), 1,26 (s a, 3H), 1,23 (s a, 3H).

(76j) Éster terc-butílico del ácido ((1S,2S,4R)-4-(2,2-dimetilpropilcarbamoil)-1-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxipentil)carbámico

25 Se añadieron 25 mg de 2-hidroxipiridina (0,26 mmol) a una solución de 250 mg de éster terc-butílico del ácido ((S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofurano-2-il]etil)carbámico obtenido en el Ejemplo (76i) (0,52 mmol) en (2,2-dimetilpropil)amina (1,22 ml) (10,4 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió y después se añadió agua, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/ acetona = 5/2 - 1/1) para obtener 283 mg del compuesto del título (rendimiento: 96%). Sólido incoloro.

35 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,47 (dd, 1H, J = 7,6 Hz, 1,8 Hz), 7,34-7,22 (m, 3H), 5,82 (s a, 1H), 5,03-4,75 (m, 2H), 3,94 (s a, 1H), 3,69-3,25 (m, 5H), 3,15 (dd, 1H, J = 13,3 Hz, 6,7 Hz), 2,98 (dd, 1H, J = 13,3 Hz, 5,9 Hz), 2,80-2,57 (m, 3H), 1,74-1,67 (m, 2H), 1,46 (s a, 9H), 1,26-1,23 (m, 9H), 0,91 (s a, 9H).

(76k) (2,2-Dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato)

40 Se añadieron 1,13 ml de ácido trifluoroacético (14,7 mmol) a una solución de 280 mg de éster terc-butílico del ácido ((1S,2S,4R)-4-(2,2-dimetil-propilcarbamoil)-1-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxipentil)carbámico obtenido en el Ejemplo (76j) (0,49 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después de concentración a presión reducida, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol/trietilamina = 100/10/1). Se añadieron 26 mg de ácido fumárico (0,22 mmol) a una solución de 203 mg de (2,2-dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico obtenida anteriormente (0,43 mmol) en metanol (3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió cloruro de metileno (0,5 ml) al residuo. Se añadió más cantidad de éter dietílico (5 ml) y el sólido se recogió por filtración para obtener 197 mg del compuesto del título (rendimiento: 77%). Sólido incoloro.

55 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,99 (t a, 1H, J = 5,9 Hz), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 6,67 (1H, s), 3,67-3,52 (m, 3H), 3,38-3,11 (m, 4H), 2,98-2,91 (m, 1,6H), 2,78-2,68 (m, 1,8H), 2,51 (dd, 0,6H, J = 13,3 Hz, 3,9 Hz), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,59-1,52 (m, 1H), 1,31-1,26 (m, 6H), 1,21 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 0,92 (s, 9H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 467 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 77)

Isobutilamida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 2-154)

5 Se obtuvieron 171 mg del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 65%) de la misma manera que en los Ejemplos (In) y (1o) usando éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (76i) e isobutilamina.
Sólido incoloro.

10 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,55-7,53 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 6,67(1H, s), 3,67-3,51 (m, 3H), 3,37-3,05 (m, 4H), 2,98-2,92 (m, 1,6H), 2,80-2,67 (m, 1,8H), 2,51 (dd, 0,6H, J = 13,3 Hz, 3,9 Hz), 1,93-1,86 (m, 1H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,59-1,52 (m, 1H), 1,31-1,26 (m, 6H), 1,20 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 0,92 (d, 6H, J = 6,7 Hz). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 453 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 78)

(2-Hidroxi-2-metilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 2-168)

15 Se obtuvieron 50 mg del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 21%) de la misma manera que en los Ejemplos (In) y (1o) usando éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (76i) y (1,1-dimetiletanol)amina.
Sólido incoloro.

20 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,55-7,53 (m, 1H), 7,43-7,32 (m, 3H), 6,66(1H, s), 3,67-3,52 (m, 3H), 3,38-3,12 (m, 5H), 2,95 (t, 0,6H, J = 11,0 Hz), 2,81-2,67 (m, 1,8H), 2,50 (dd, 0,6H, J = 13,6 Hz, 3,9 Hz), 1,92-1,86 (m, 1H), 1,60-1,53 (m, 1H), 1,31-1,16 (m, 15H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 469 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 79)

25 Butilamida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 2-147)

30 Se obtuvieron 154 mg del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 85%) de la misma manera que en los Ejemplos (In) y (1o) usando éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (76i) y n-butilamina.
Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,56-7,54 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 3,67-3,48 (m, 3H), 3,38-3,11 (m, 5H), 2,99-2,93 (m, 0,6H), 2,82-2,65 (m, 1,8H), 2,51 (dd, 0,6H, J = 13,5 Hz, 4,1 Hz), 1,92-1,85 (m, 1H), 1,59-1,47 (m, 3H), 1,41-1,34 (m, 2H), 1,31-1,26 (m, 6H), 1,19 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 0,96-0,93 (m, 3H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 453 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 80)

[(S)-2-metilbutil]amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 2-247)

40 Se obtuvieron 113 mg del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 68%) de la misma manera que en los Ejemplos (In) y (1o) usando éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (76i) y [(S)-2-metilbutil]amina.
Sólido incoloro.

45 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,56-7,54 (m, 1H), 7,44-7,33 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 3,67-3,50 (m, 3H), 3,38-3,13 (m, 4H), 3,07 (d, 2H, J = 7,0 Hz), 2,99-2,93 (m, 0,6H), 2,82-2,69 (m, 1,8H), 2,51 (dd, 0,6H, J = 13,7 Hz, 3,9 Hz), 1,93-1,86 (m, 1H), 1,60-1,52 (m, 2H), 1,46-1,40 (m, 1H), 1,31-1,27 (m, 6H), 1,20 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 0,95-0,90 (m, 6H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 467 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 81)

Ciclopentilamida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 2-238)

50 Se obtuvieron 170 mg del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 86%) de la misma manera que en los Ejemplos (In) y (1o) usando éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil}carbámico

obtenido en el Ejemplo (76i) y ciclopentilamina.
Sólido incoloro.

5 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,56-7,54 (m, 1H), 7,42-7,32 (m, 3H), 6,69 (s, 1H), 4,13-4,10 (m, 1H), 3,67-3,50 (m, 3H), 3,38-3,13 (m, 4H), 2,99-2,92 (m, 0,6H), 2,78-2,64 (m, 0,8H), 2,52 (dd, 0,6H, J = 13,5 Hz, 4,1 Hz), 1,96-1,86 (m, 3H), 1,75-1,71 (m, 2H), 1,62-1,43 (m, 5H), 1,31-1,26 (m, 6H), 1,18 (d, 3H, J = 7,0 Hz). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 465 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 82)

Ciclohexilamida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico, fumarato (Nº de Compuesto Ejemplar 2-233)

10 Se obtuvieron 154 mg del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 83%) de la misma manera que en los Ejemplos (In) y (1o) usando éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (76i) y ciclohexilamina.
Sólido incoloro.

15 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,91-7,89 (m, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 6,72 (s, 2H), 3,69-3,51 (m, 4H), 3,37-3,12 (m, 3H), 2,99-2,92 (m, 0,6H), 2,81-2,61 (m, 1,8H), 2,54-2,50 (m, 0,6H), 1,92-1,85 (m, 3H), 1,78-1,75 (m, 2H), 1,67-1,63 (m, 1H), 1,58-1,51 (m, 1H), 1,41-1,15 (m, 14H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 479 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 83)

20 (4-Fluorofenil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico, fumarato (Nº de Compuesto Ejemplar 2-235)

25 Se obtuvieron 87 mg del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 45%) de la misma manera que en los Ejemplos (41 a) y (1o) usando éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (76i) y 4-fluoroanilina.
Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,61-7,53 (m, 3H), 7,43-7,29 (m, 3H), 7,07-7,03 (m, 2H), 6,69 (s, 2H), 3,64-3,58 (m, 3H), 3,35-3,18 (m, 3H), 2,99-2,87 (m, 1,6H), 2,78-2,73 (m, 0,8H), 2,55-2,51 (m, 0,6H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,66-1,60 (m, 1H), 1,30-1,24 (m, 9H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 491 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 84)

(2,2-Dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-(2,2-dimetil-5-oxo-4-fenilpiperazin-1-il)-4-hidroxi-2-metilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 2-179)

35 Se obtuvieron 139 mg del compuesto del título (rendimiento total en tres etapas: 67%) de la misma manera que en el Ejemplo (15b) usando (3R,5S)-3-metil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (76 g), 5,5-dimetil-1-fenilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (14a) y (2,2-dimetilpropil)amina.
Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,46-7,42 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 3,73-3,52 (m, 3H), 3,40-3,12 (m, 4H), 2,94-2,84 (m, 2H), 2,78-2,74 (m, 1H), 2,55 (dd, 1H, J = 13,9 Hz, 4,5 Hz), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,58-1,51 (m, 1H), 1,25-1,21 (m, 9H), 0,92 (s, 9H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 433 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 85)

(2,2-Dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 2-180)

(85a) N-[(S)-2-[2,2-Dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil]-2-nitrobenzenosulfonamida

45 Una solución de 590 mg de (3R,5S)-3-metil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (76 g) (1,8 mmol) y 512 mg de 5,5-dimetil-1-(2-metilfenil)piperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (51d) (2,35 mmol) en tolueno (18 ml) se agitó a 110 °C durante dos horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: tolueno/acetona = 4/1 - 3/1) para obtener 1,01 g del compuesto del título (rendimiento: cuant.).
50 Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 8,18-8,16 (m, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,84-7,74 (m, 2H), 7,28-7,14 (m, 3H),

7,07-7,05 (m, 0,4H), 6,95-6,93 (m, 0,6H), 5,90 (d a, 0,6H, J = 6,3 Hz), 5,66 (d a, 0,4H, J = 7,4 Hz), 4,96-4,93 (m, 0,4H), 4,88-4,84 (m, 0,6H), 3,68-3,59 (m, 1H), 3,38 (d, 0,4H, J = 12,1 Hz), 3,28 (d, 0,4H, J = 17,2 Hz), 3,17-3,02 (m, 2,2H), 2,96-2,50 (m, 5H), 2,15-2,03 (m, 4H), 1,34-1,31 (m, 3H), 1,16-1,03 (m, 6H).

5 (85b) Éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofurano-2-il]etil}carbámico

10 Se añadieron 704 mg de carbonato de cesio (2,16 mmol) a una solución de 980 mg de N-[(S)-2-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofurano-2-il]etil]-2-nitrobencenosulfonamida obtenida en el Ejemplo (85a) (1,8 mmol) y 0,55 ml de tiofenol (contenido: 95%) (5,4 mmol) en acetonitrilo (18 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante dos horas. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol = 20/1 - 10/1). Se añadieron 160 mg de bicarbonato sódico (1,9 mmol) y 416 mg de dicarbonato de di-t-butilo (1,9 mmol) a una solución de 15 4-[(S)-2-amino-2-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofurano-2-il]etil]-5,5-dimetil-1-(2-metilfenil)piperazin-2-ona obtenida anteriormente en acetato de etilo (7 ml)-agua (7 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/acetato de etilo = 2/1) para obtener 506 mg del compuesto del título (rendimiento: 62%). 20 Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,28-7,23 (m, 3H), 7,12-7,06 (m, 1H), 4,92-4,86 (m, 1H), 4,44 (s a, 1H), 3,86 (s a, 1H), 3,56-3,17 (m, 4H), 2,76-2,42 (m, 4H), 2,24 (bs s, 1,5H), 2,23 (s a, 1,5H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,45 (s a, 9H), 1,32 (d a, 3H, J = 7,4 Hz), 1,23 (s a, 6H).

25 (85c) Éster terc-butílico del ácido {(1S,2S,4R)-4-(2,2-dimetilpropilcarbamoil)-1-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]etil}-2-hidroxipentil}carbámico

30 Se añadieron 6,8 mg de 2-hidroxipiridina (0,072 mmol) a una solución de 165 mg de éster t-butílico del ácido [(S)-2-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofurano-2-il]etil]carbámico obtenida en el Ejemplo (85b) (0,36 mmol) en (2,2-dimetilpropil)amina (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y después se añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol = 20/1) para obtener 167 mg del compuesto del título (rendimiento: 85%). Sólido incoloro.

35 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz), δ: 7,26-7,22 (m, 3H), 7,09-7,07 (m, 1H), 5,84 (s a, 1H), 5,02 (s a, 1H), 4,83 (s a, 1H), 3,95-3,91 (m, 1H), 3,67-3,13 (m, 6H), 2,98 (dd, 1H, J = 13,2 Hz, 5,4 Hz), 2,77-2,57 (m, 3H), 2,22 (s a, 3H), 1,75-1,66 (m, 2H), 1,46 (s a, 9H), 1,25-1,22 (m, 9H), 0,91 (s a, 9H).

(85d) (2,2-Dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato)

40 Se añadieron 0,71 ml de ácido trifluoroacético (9,16 mmol) a una solución de 167 mg de éster t-butílico del ácido [(1S,2S,4R)-4-(2,2-dimetil-propilcarbamoil)-1-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]etil]-2-hidroxipentil}carbámico obtenido en el Ejemplo (85c) (0,31 mmol) en cloruro de metileno (1,4 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después de concentración a presión reducida, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico se añadió a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol/trietilamina = 100/10/1). Se añadieron 18 mg de ácido fumárico (0,15 mmol) a una solución de 135 mg de (2,2-dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico obtenida anteriormente (0,3 mmol) en metanol (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió cloruro de metileno (0,5 ml) se añadió al residuo. Se añadió más cantidad de éter diisopropílico (5 ml) y el sólido se recogió por filtración para obtener 145 mg del compuesto del título (rendimiento: 99%). Sólido incoloro.

55 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,98 (s a, 1H), 7,33-7,25 (m, 3H), 7,18-7,12 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,70-3,52 (m, 3H), 3,38-3,12 (m, 4H), 2,97-2,90 (m, 1,6H), 2,85-2,75 (m, 1,4H), 2,67-2,62 (m, 0,4H), 2,51 (dd, 0,6H, J = 13,5 Hz, 3,7 Hz), 2,24-2,23 (m, 3H), 1,94-1,88 (m, 1H), 1,58-1,52 (m, 1H), 1,28-1,21 (m, 9H), 0,92 (s, 9H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 447 ((M+M⁺)).

(Ejemplo 86)

Ciclohexilamida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 2-245)

5 (86a) Éster terc-butílico del ácido {(1S,2S,4R)-4-(ciclohexilcarbamoil)-1-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxipentil}carbámico

10 Se añadieron 6,8 mg de 2-hidroxipiridina (0,072 mmol) a una solución de 165 mg de éster t-butílico del ácido ((S)-2-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofurano-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (85b) (0,36 mmol) en ciclohexilamina (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió y después se añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol = 20/1) para obtener 191 mg del compuesto del título (rendimiento: 95%). Sólido incoloro.

15 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,26-7,22 (m, 3H), 7,09-7,07 (m, 1H), 5,65 (s a, 1H), 5,02 (s a, 1H), 4,94 (s a, 1H), 3,92 (s a, 1H), 3,80-3,71 (m, 1H), 3,68-3,17 (m, 6H), 2,77-2,48 (m, 3H), 2,22 (s a, 3H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,72-1,61 (m, 4H), 1,46-1,08 (m, 23H).

(86b) Ciclohexilamida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato)

20 Se añadieron 0,79 ml de ácido trifluoroacético (10,26 mmol) a una solución de 191 mg de éster t-butílico del ácido {(1S,2S,4R)-4-(ciclohexilcarbamoil)-1-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxipentil} carbámico obtenido en el Ejemplo (86a) (0,34 mmol) en cloruro de metileno (1,6 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después de concentración a presión reducida, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico se añadió a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol/trietilamina = 100/10/1). Se añadieron 16 mg de ácido fumárico (0,14 mmol) a una solución de 125 mg de ciclohexilamida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico obtenida anteriormente (0,27 mmol) en metanol (3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió cloruro de metileno (0,5 ml) al residuo. Se añadió más cantidad de éter diisopropílico (5 ml) y el sólido se recogió por filtración para obtener 139 mg del compuesto del título (rendimiento: 81%). Sólido incoloro.

35 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,32-7,26 (m, 3H), 7,19-7,11 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,66-3,51 (m, 4H), 3,37-3,12 (m, 3H), 2,96-2,90 (m, 0,6H), 2,80-2,78 (m, 0,4H), 2,68-2,62 (m, 1,4H), 2,51 (dd, 0,6H, J = 13,5 Hz, 4,1 Hz), 2,24-2,23 (m, 3H), 1,91-1,75 (m, 3H), 1,78-1,75 (m, 2H), 1,66-1,63 (m, 1H), 1,58-1,51 (m, 1H), 1,37-1,14 (m, 14H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 459 ((M+M⁺)).

(Ejemplo 87)

(2,2-Dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-etilfenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 2-198)

40 Se obtuvieron 76 mg del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 50%) de la misma manera que en los Ejemplos (11) a (1o) usando (3R,5S)-3-metil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonyl)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (76 g), 1-(2-etilfenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (53a) y (2,2-dimetilpropil)amina. Sólido incoloro.

45 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,37-7,25 (m, 4H), 7,16-7,10 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,97-3,51 (m, 3H), 3,37-3,11 (m, 4H), 2,95-2,89 (m, 1,6H), 2,82-2,74 (m, 1,4H), 2,67-2,48 (m, 3H), 1,94-1,88 (m, 1H), 1,59-1,52 (m, 1H), 1,28-1,18 (m, 12H), 0,92 (s, 9H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 461 ((M+H⁺)).

(Ejemplo 88)

(2,2-Dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-5-oxo-4-(2-trifluorometilfenil)piperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 2-241)

50 Se obtuvieron 112 mg del compuesto del título (rendimiento total en tres etapas: 55%) de la misma manera que en el Ejemplo (19b) usando (3R,5S)-3-metil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonyl)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (76 g), 5,5-dimetil-1-(2-trifluorometilfenil)piperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (54a) y (2,2-dimetilpropil)amina.

Sólido incoloro.

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,97 (s a, 1H), 7,83-7,74 (m, 2H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,67-3,52 (m, 3H), 3,35-3,12 (m, 4H), 3,00-2,90 (m, 1,6H), 2,79-2,72 (m, 1,8H), 2,48 (dd, 0,6H, $J = 13,5$ Hz, 4,1 Hz), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,59-1,52 (m, 1H), 1,27-1,22 (m, 9H), 0,92 (s, 9H). espectro de masas (FAB^+), m/z : 501 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Ejemplo 89)

(2,2-Dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,3-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 2-236)

Se obtuvieron 116 mg del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 51%) de la misma manera que en los Ejemplos (11) a (1o) usando (3R,5S)-3-metil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (76 g), 1-(2,3-difluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (20a) y (2,2-dimetilpropil)amina.

Sólido incoloro.

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,34-7,22 (m, 2H), 7,16-7,13 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,72-3,63 (m, 2H), 3,57-3,52 (m, 1H), 3,38-3,29 (m, 3H), 3,15-3,11 (m, 1H), 2,95-2,85 (m, 2H), 2,79-2,73 (m, 1H), 2,57 (dd, 1H, $J = 13,7$ Hz, 4,3 Hz), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,58-1,51 (m, 1H), 1,26 (s, 6H), 1,22 (d, 6H, $J = 7,0$ Hz), 0,92 (s, 9H). espectro de masas (FAB^+), m/z : 469 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Ejemplo 90)

Ciclopentilamida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,3-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 2-252)

Se obtuvieron 186 mg del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 56%) de la misma manera que en los Ejemplos (11) a (1o) usando (3R,5S)-3-metil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (76 g), 1-(2,3-difluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (20a) y ciclopentilamina.

Sólido incoloro.

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 500 MHz), δ : 7,33-7,22 (m, 2H), 7,14 (t a, 1H, $J = 6,8$ Hz), 6,66 (s, 1H), 4,14-4,08 (m, 1H), 3,70-3,63 (m, 2H), 3,53-3,51 (m, 1H), 3,37-3,30 (m, 2H), 3,17-3,14 (m, 1H), 2,89-2,85 (m, 1H), 2,69-2,65 (m, 1H), 2,57 (dd, 1H, $J = 13,4$ Hz, 3,7 Hz), 1,94-1,85 (m, 3H), 1,74-1,69 (m, 2H), 1,63-1,43 (m, 5H), 1,25 (s a, 6H), 1,17 (d a, 3H, $J = 7,0$ Hz). espectro de masas (FAB^+), m/z : 467 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Ejemplo 91)

Ciclohexilamida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,3-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 2-248)

Se obtuvieron 125 mg del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 48%) de la misma manera que en los Ejemplos (11) a (1o) usando (3R,5S)-3-metil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (76 g), 1-(2,3-difluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (20a) y ciclohexilamina.

Sólido incoloro.

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,34-7,22 (m, 2H), 7,17-7,13 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,72-3,62 (m, 3H), 3,55-3,51 (m, 1H), 3,38-3,31 (m, 2H), 3,14 (s a, 1H), 2,89-2,82 (m, 1H), 2,65 (s a, 1H), 2,65 (dd a, 1H, $J = 13,7$ Hz, 4,7 Hz), 1,91-1,85 (m, 3H), 1,78-1,74 (m, 2H), 1,66-1,62 (m, 1H), 1,58-1,52 (m, 1H), 1,40-1,14 (m, 14H). espectro de masas (FAB^+), m/z : 481 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Ejemplo 92)

(2,2-Dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,5-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 2-244)

Se obtuvieron 128 mg del compuesto del título (rendimiento total en tres etapas: 66%) de la misma manera que en el Ejemplo (15b) usando (3R,5S)-3-metil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (76 g), 1-(2,5-difluorofenil)-5,5-dimetil piperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (24a) y (2,2-dimetilpropil)amina.

Sólido incoloro.

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,30-7,24 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 3,69-3,52 (m, 3H), 3,37-3,12 (m, 4H), 2,94-2,85 (m, 2H), 2,79-2,73 (m, 1H), 2,56 (dd, 1H, $J = 13,9$ Hz, 4,1 Hz), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,58-1,51 (m, 1H), 1,25-1,21 (m, 9H), 0,92 (s, 9H). espectro de masas (FAB^+), m/z : 469 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Ejemplo 93)

(2,2-Dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 2-237)

5 (93a) N-((S)-2-[4-(2,6-Difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofurano-2-il]etil)-2-nitrobenzenosulfonamida

Una solución de 600 mg de (3R,5S)-3-metil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonyl)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (76 g) (1,84 mmol) y 574 mg de 1-(2,6-difluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (60d) (2,40 mmol) en tolueno (18 ml) se agitó a 110 °C durante dos horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: tolueno/acetona = 5/1) para obtener 1,03 g del compuesto del título (rendimiento: 99%). Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 8,16 (dd, 1H, J = 7,2 Hz, 1,8 Hz), 7,95-7,93 (m, 1H), 7,82-7,75 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,01-6,94 (m, 2H), 5,66 (d a, 1H, J = 7,8 Hz), 4,81-4,77 (m, 1H), 3,68-3,62 (m, 1H), 3,14-2,90 (m, 5H), 2,79-2,72 (m, 1H), 2,57-2,56 (m, 2H), 2,13-2,06 (m, 1H), 1,33 (d, 3H, J = 7,4 Hz), 1,11 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).

15 (93b) Éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofurano-2-il]etil}carbámico

Se añadieron 711 mg de carbonato de cesio (2,18 mmol) a una solución de 1,03 g de N-((S)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofurano-2-il]etil)-2-nitrobenzenosulfonamida obtenida en el Ejemplo (93a) (1,82 mmol) y 0,56 ml de tiofenol (contenido: 95%) (5,45 mmol) en acetonitrilo (18 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante dos horas. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol = 20/1 -10/1). Se añadieron 170 mg de bicarbonato sódico (2,02 mmol) y 442 mg de dicarbonato de di-t-butilo (2,02 mmol) a una solución de la 4-[(S)-2-amino-2-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofurano-2-il]etil]1-(2,6-difluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona resultante en acetato de etilo (8 ml)-agua (8 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/acetato de etilo = 3/1) para obtener 657 mg del compuesto del título (rendimiento: 75%). Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz), δ: 7,31-7,25 (m, 1H), 6,98 (t a, 2H, J = 8,4 Hz), 4,92-4,89 (m, 1H), 4,42 (d a, 1H, J = 9,3 Hz), 3,87-3,82 (m, 1H), 3,56 (d a, 1H, J = 18,1 Hz), 3,51 (d a, 1H, J = 18,1 Hz), 3,44 (d a, 1H, J = 11,2 Hz), 3,31 (d a, 1H, J = 11,2 Hz), 2,76-2,67 (m, 2H), 2,52-2,42 (m, 2H), 2,03-1,98(m, 1H), 1,45 (s a, 9H), 1,32 (d a, 3H, J = 7,4 Hz), 1,22 (s a, 6H).

(93c) Éster terc-butílico del ácido {(1S,2S,4R)-4-(2,2-dimetilpropilcarbamoil)-1-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxipentil}carbámico

Se añadieron 8 mg de 2-hidroxipiridina (0,083 mmol) a una solución de 200 mg de éster terc-butílico del ácido ((S)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofurano-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (93b) (0,42 mmol) en (2,2-dimetilpropil)amina (1 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante seis horas. La mezcla de reacción se enfrió y después se añadió agua, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/ metanol = 40/1 - 20/1) para obtener 221 mg del compuesto del título (rendimiento: 94%). Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz), δ: 7,31-7,25 (m, 1H), 6,97 (t a, 1H, J = 8,6 Hz), 5,86 (s a, 1H), 5,01 (s a, 1H), 4,77 (s a, 1H), 3,93 (d a, 1H, J = 7,8 Hz), 3,66 (d a, 1H, J = 18,1 Hz), 3,53-3,46 (m, 2H), 3,41 (d a, 1H, J = 11,7 Hz), 3,32 (d a, 1H, J = 11,7 Hz), 3,15 (dd a, 1H, J = 12,9 Hz, 6,6 Hz), 2,98 (dd, 1H, J = 12,9 Hz, 4,9 Hz), 2,69-2,57 (m, 3H), 1,78-1,61 (m, 2H), 1,45 (s a, 9H), 1,24-1,22 (m, 9H), 0,91 (s a, 9H).

(93d) (2,2-Dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato)

Se añadieron 0,90 ml de ácido trifluoroacético (11,7 mmol) a una solución de 221 mg de éster t-butílico del ácido {(1S,2S,4R)-4-(2-carbamoil-2-metilpropilcarbamoil)-1-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxipentil}carbámico obtenido en el Ejemplo (93c) (0,39 mmol) en cloruro de metileno (1,8 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después de concentración a presión

reducida, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico se añadió a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/ metanol/trietilamina = 100/10/1). Se añadieron 22 mg de ácido fumárico (0,19 mmol) a una solución de 169 mg de 2,2-dimetilpropilamida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico obtenida anteriormente (0,38 mmol) en metanol (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió cloruro de metileno (0,5 ml) al residuo. Se añadió más cantidad de éter diisopropílico (5 ml) y el sólido se recogió por filtración para obtener 167 mg del compuesto del título (rendimiento: 84%).
Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,98 (s a, 1H), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 3,74-3,67 (m, 3H), 3,57-3,48 (m, 1H), 3,35-3,11 (m, 3H), 2,95-2,86 (m, 2H), 2,78-2,73 (m, 1H), 2,57 (dd, 1H, J = 13,3 Hz, 3,3 Hz), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,58-1,51 (m, 1H), 1,26-1,21 (m, 9H), 0,92 (s, 9H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 469 ((M+H)⁺).

15 (Ejemplo 94)

Ciclopentilamida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (N° de Compuesto Ejemplar 2-253)

Se obtuvieron 188 mg del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 73%) de la misma manera que en los Ejemplos (In) y (Io) usando éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (93b) y ciclopentilamina.
Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz), δ: 7,47-7,41 (m, 1H), 7,11 (t a, 2H, J = 8,6 Hz), 6,67 (s, 1H), 4,14-4,08 (m, 1H), 3,70-3,66 (m, 2H), 3,54-3,51 (m, 1H), 3,35-3,31 (m, 2H), 3,13 (s a, 1H), 2,90-2,85 (m, 1H), 2,66 (s a, 1H), 2,57 (d a, 1H, J = 13,1 Hz), 1,95-1,85 (m, 3H), 1,73 (s a, 2H), 1,63-1,43 (m, 5H), 1,26 (s a, 6H), 1,17 (d a, 3H, J = 6,8 Hz). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 467 ((M+H)⁺).

25 (Ejemplo 95)

Ciclohexilamida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (N° de Compuesto Ejemplar 2-249)

30 (95a) Éster terc-butílico del ácido {(1S,2S,4R)-4-(ciclohexilcarbamoil)-1-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxipentil}carbámico

Se añadieron 7,9 mg de 2-hidroxipiridina (0,08 mmol) a una solución de 200 mg de éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (93b) (0,41 mmol) en ciclohexilamina (1,0 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante tres horas. La mezcla de reacción se enfrió y después se añadió agua, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol = 20/1) para obtener 218 mg del compuesto del título (rendimiento: 88%).
Sólido incoloro.

40 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,32-7,24 (m, 1H), 6,97 (t a, 1H, J = 8,4 Hz), 5,71 (d a, 1H, J = 7,8 Hz), 5,02 (s a, 1H), 4,84 (s a, 1H), 3,91 (d a, 1H, J = 8,6 Hz), 3,79-3,65 (m, 2H), 3,54-3,36 (m, 3H), 3,32 (d a, 1H, J = 11,7 Hz), 2,69-2,48 (m, 3H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,73-1,59 (m, 5H), 1,46-1,09 (m, 23H).

(95b) Ciclohexilamida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato)

45 Se añadieron 0,88 ml de ácido trifluoroacético (11,3 mmol) a una solución de 218 mg de éster terc-butílico del ácido {(1S,2S,4R)-4-(ciclohexilcarbamoil)-1-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxipentil}carbámico obtenido en el Ejemplo (95a) (0,38 mmol) en cloruro de metileno (1,7 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después de concentración a presión reducida, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico se añadió a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol/trietilamina = 100/10/1). Se añadieron 15 mg de ácido fumárico (0,13 mmol) a una solución de 126 mg de ciclohexilamida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico obtenida anteriormente (0,26 mmol) en metanol (3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió cloruro de metileno (0,5 ml) al residuo. Se añadió más

cantidad de éter diisopropílico (5 ml) y el sólido se recogió por filtración para obtener 127 mg del compuesto del título (rendimiento: 90%).

Sólido incoloro.

- 5 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,47-7,40 (m, 2H), 7,11 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 6,66 (s, 1H), 3,71-3,62 (m, 3H), 3,56-3,52 (m, 1H), 3,35-3,31 (m, 2H), 3,17-3,12 (m, 1H), 2,90-2,84 (m, 1H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,57 (dd, 1H, J = 13,7 Hz, 4,3 Hz), 1,91-1,84 (m, 3H), 1,78-1,74 (m, 2H), 1,64 (d a, 1H, J = 12,5 Hz), 1,58-1,51 (m, 1H), 1,40-1,14 (m, 14H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 481 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 96)

- 10 (2,2-Dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 2-242)

Se obtuvieron 131 mg del compuesto del título (rendimiento total en tres etapas: 81%) de la misma manera que en el Ejemplo (15b) usando (3R,5S)-3-metil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (76 g), 1-(2-cloro-4-fluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (61 a) y (2,2-dimetilpropil) amina.

- 15 Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,98 (s a, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,64-3,54 (m, 3H), 3,37-3,12 (m, 4H), 2,99-2,90 (m, 1,6H), 2,80-2,73 (m, 1,8H), 2,53-2,49 (m, 0,6H), 1,94-1,88 (m, 1H), 1,59-1,52 (m, 1H), 1,30-1,26 (m, 6H), 1,22 (d, 3H, J = 7,4 Hz), 0,92 (s, 9H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 485 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 97)

- 20 (2,2-dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 2-185)

(97a) N-[(S)-2-[4-(2-Cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil]-2-nitrobenzenosulfonamida

- 25 Una solución de 730 mg de (3R,5S)-3-metil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (76 g) (2,24 mmol) y 689 mg de 1-(2-cloro-5-fluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (62d) (2,68 mmol) en tolueno (22 ml) se agitó a 110 °C durante dos horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/acetato de etilo = 3/1 - 2/1) para obtener 1,23 g del compuesto del título (rendimiento: 94%).
- 30 Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 8,18-8,16 (m, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,81-7,77 (m, 2H), 7,41 (dd, 1H, J = 9,0 Hz, 5,5 Hz), 7,06-6,83 (m, 2H), 5,85 (s a, 0,5H), 5,52 (s a, 0,5H), 4,89 (s a, 1H), 3,63 (s a, 1H), 3,30-3,06 (m, 3H), 2,91-2,57 (m, 4,5H), 2,13-2,05 (m, 1,5H), 1,33 (d a, 3H, J = 7,4 Hz), 1,17 (s a, 3H), 1,07 (s a, 3H).

- 35 (97b) Éster terc-butílico del ácido [(S)-2-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil]carbámico

- Se añadieron 893 mg de carbonato de cesio (2,53 mmol) a una solución de 1,23 g de N-[(S)-2-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil]-2-nitrobenzenosulfonamida obtenida en el Ejemplo (97a) (2,11 mmol) y 0,45 ml de tiofenol (contenido: 95%) (4,22 mmol) en acetonitrilo (10 ml), en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante dos horas. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol = 20/1 - 10/1). Se añadieron 176 mg de bicarbonato sódico (2,09 mmol) y 456 mg de dicarbonato de di-t-butilo (2,09 mmol) a una solución de 4-[(S)-2-amino-2-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil]-1-(2-cloro-5-fluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida anteriormente, en acetato de etilo (10 ml)-agua (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/acetato de etilo = 2/1) para obtener 835 mg del compuesto del título (rendimiento: 80%).
- 50 Sólido incoloro.

- 55 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,44 (dd, 1H, J = 9,0 Hz, 5,5 Hz), 7,06-6,96 (m, 2H), 4,90 (s a, 1H), 4,43 (s a, 1H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,59-3,24 (m, 4H), 2,81-2,38 (m, 4H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,45 (s a, 9H), 1,32 (d a, 3H, J = 7,4 Hz), 1,26 (s a, 3H), 1,23 (s a, 3H).

(97c) Éster terc-butílico del ácido {(1S,2S,4R)-4-(2,2-dimetilpropilcarbamoil)-1-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il- metil]-2-hidroxipentil}carbámico

Se añadieron 20 mg de 2-hidroxipiridina (0,21 mmol) a una solución de 210 mg de éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofurano-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (97b) (0,42 mmol) en (2,2-dimetilpropil)amina (0,74 ml) (6,30 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió y después se añadió agua, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/acetona = 5/2 - 2/1) para obtener 228 mg del compuesto del título (rendimiento: 93%).
Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,43 (dd, 1H, J = 8,6 Hz, 5,5 Hz), 7,05-6,97 (m, 2H), 5,83 (s a, 1H), 5,01-4,77 (m, 2H), 3,93 (s a, 1H), 3,68-3,24 (m, 5H), 3,16 (dd, 1H, J = 12,9 Hz, 6,7 Hz), 2,98 (dd, 1H, J = 12,9 Hz, 5,7 Hz), 2,77-2,51 (m, 3H), 1,78-1,61 (m, 2H), 1,45 (s a, 9H), 1,25-1,23 (m, 9H), 0,91 (s a, 9H).

(97d) (2,2-Dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato)

Se añadieron 0,88 ml de ácido trifluoroacético (11,4 mmol) a una solución de 225 mg de éster terc-butílico del ácido {(1S,2S,4R)-4-(2,2-dimetilpropilcarbamoil)-1-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxipentil}carbámico obtenido en el Ejemplo (97c) (0,38 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después de concentración a presión reducida, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico se añadió a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/ metanol/trietilamina = 100/10/1). Se añadieron 20 mg de ácido fumárico (0,17 mmol) a una solución de 169 mg de (2,2-dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico obtenida anteriormente (0,35 mmol) en metanol (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió cloruro de metileno (0,5 ml) al residuo. Se añadió más cantidad de éter dietílico (5 ml) y el sólido se recogió por filtración para obtener 145 mg del compuesto del título (rendimiento: 70%).
Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,58-7,64 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 2H), 6,66(1H, s), 3,66-3,51 (m, 3H), 3,39-3,10 (m, 4H), 2,97-2,90 (m, 1,6H), 2,79-2,71 (m, 1,8H), 2,52-2,46 (m, 0,6H), 1,93-1,87 (m, 1H), 1,58-1,51 (m, 1H), 1,30-1,26 (m, 6H), 1,21 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 0,92 (s, 9H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 485 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 98)

Isobutilamida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 2-157)

Se obtuvieron 145 mg del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 79%) de la misma manera que en los Ejemplos (1n) y (1o) usando éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (97b) e isobutilamina.
Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 8,08 (s a, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,22-7,12 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 3,66-3,47 (m, 3H), 3,40-3,05 (m, 3H), 3,10-3,05 (m, 1H), 2,99-2,92 (m, 1,6H), 2,76-2,70 (m, 1,8H), 2,50 (dd, 0,6H, J = 13,5 Hz, 4,1 Hz), 1,93-1,86(m, 1H), 1,82-1,74 (m, 1H), 1,59-1,52 (m, 1H), 1,31-1,26(m, 6H), 1,19 (d, 3H, J = 7,04 Hz), 0,93 (d, 6H, J = 6,6 Hz). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 471 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 99)

(2,2-Dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(3-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 2-183)

Se obtuvieron 186 mg del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 77%) de la misma manera que en los Ejemplos (11) a (1o) usando (3R,5S)-3-metil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (76 g), 5,5-dimetil-1-(3-fluoro-2-metilfenil)piperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (67d) y (2,2-dimetilpropil) amina.
Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 8,00-7,97 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 7,05-6,39 (m, 1H),

6,69 (2H, s), 3,72-3,53 (m, 3H), 3,40-3,12 (m, 4H), 2,97-2,91 (m, 1,6H), 2,86-2,74 (m, 1,4H), 2,66-2,62 (m, 0,4H), 2,60-2,54 (m, 0,6H), 2,15-2,14 (m, 3H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,58-1,52 (m, 1H), 1,29-1,22 (m, 9H), 0,93 (s, 9H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 465 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 100)

- 5 (2,2-Dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 2-243)

Se obtuvieron 121 mg del compuesto del título (rendimiento total en tres etapas: 67%) de la misma manera que en el Ejemplo (15b) usando (3R,5S)-3-metil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonyl)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (76 g), 5,5-dimetil-1-(4-fluoro-2-metilfenil)piperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (69a) y
10 (2,2-dimetilpropilamina).
Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,20-7,13 (m, 1H), 7,09-6,98 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 3,67-3,50 (m, 3H), 3,36-3,12 (m, 4H), 2,96-2,90 (m, 1,6H), 2,84-2,74 (m, 1,4H), 2,66-2,62 (m, 0,4H), 2,50 (dd, 0,6H, J = 13,5 Hz, 3,7 Hz), 2,24-2,23 (m, 3H), 1,94-1,83 (m, 1H), 1,59-1,52 (m, 1H), 1,27-1,21 (m, 9H), 0,92 (s, 9H). espectro de masas (FAB⁺),
15 m/z: 465 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 101)

(2,2-Dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 2-184)

- 20 (101a) N-[(S)-2-[2,2-Dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil]-2-nitrobenzenosulfonamida

Una solución de 844 mg de (3R,5S)-3-metil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonyl)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (76 g) (2,59 mmol) y 733 mg de 5,5-dimetil-1-(5-fluoro-2-metilfenil)piperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (70d) (3,10 mmol) en tolueno (26 ml) se agitó a 110 °C durante dos horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/acetato de etilo = 3/1 - 1/1) para obtener 1,39 g del compuesto del título (rendimiento: 95%).
25 Sólido incoloro.

- 30 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 8,18-8,16 (m, 1H), 7,99-7,78 (m, 3H), 7,22-7,18 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 6,81 (d a, 0,4H, J = 7,0 Hz), 6,66 (d a, 0,6H, J = 7,0 Hz), 5,83 (d a, 0,6H, J = 7,4 Hz), 5,57 (d a, 0,4H, J = 7,8 Hz), 4,94 (s a, 0,4H), 4,85 (s a, 0,6H), 3,70-3,26 (m, 2H), 3,12-2,50 (m, 7H), 2,18-2,05 (m, 4H), 1,34-1,32 (m, 3H), 1,17-1,05 (m, 6H).

(101b) Éster terc-butílico del ácido [(S)-2-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil]carbámico

- 35 Se añadieron 966 mg de carbonato de cesio (2,96 mmol) a una solución de 1,39 g de N-[(S)-2-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil]-2-nitrobenzenosulfonamida obtenida en el Ejemplo (101a) (2,47 mmol) y 0,53 ml de tiofenol (contenido: 95%) (4,94 mmol) en acetonitrilo (12 ml), en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante dos horas. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol = 20/1 - 10/1). Se añadieron 213 mg de bicarbonato sódico (2,53 mmol) y 553 mg de dicarbonato de di-t-butilo (2,53 mmol) a una solución de la
40 4-[(S)-2-amino-2-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil]-5,5-dimetil-1-(5-fluoro-2-metilfenil)piperazin-2-ona resultante en acetato de etilo (10 ml)-agua (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se
45 añadió salmuera a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/acetato de etilo = 2/1) para obtener 968 mg del compuesto del título (rendimiento: 82%).
Sólido incoloro.

- 50 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,22 (dd, 1H, J = 8,6 Hz, 6,3 Hz), 6,98-6,93 (m, 1H), 6,87-6,79 (m, 1H), 4,92-4,85 (m, 1H), 4,45-4,41 (m, 1H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,56-3,16 (m, 4H), 2,77-2,41 (m, 4H), 2,19 (bs s, 1,8H), 2,18 (s a, 1,2H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,45 (s a, 9H), 1,32 (d a, 3H, J = 7,4 Hz), 1,23 (s a, 6H).

(101c) Éster terc-butílico del ácido [(1S,2S,4R)-4-(2,2-dimetilpropilcarbamoil)-1-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il-metil]-2-hidroxipentil]carbámico

5 Se añadieron 25 mg de 2-hidroxipiridina (0,26 mmol) a una solución de 250 mg de éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (101b) (0,52 mmol) en 1,22 ml de (2,2-dimetilpropil)amina (10,4 mmol), y la mezcla se agitó a 80 °C durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió y después se añadió agua, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/acetona = 2/1) para obtener 228 mg del compuesto del título (rendimiento: 78%). Sólido incoloro.

10 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,21 (dd, 1H, J = 8,6 Hz, 6,3 Hz), 6,97-6,92 (m, 1H), 6,83-6,81 (m, 1H), 5,81 (s a, 1H), 5,00 (s a, 1H), 4,83 (s a, 1H), 3,96-3,90 (m, 1H), 3,66-3,13 (m, 6H), 2,98 (dd, 1H, J = 13,9 Hz, 6,1 Hz), 2,76-2,57 (m, 3H), 2,17 (s a, 3H), 1,74-1,67 (m, 2H), 1,46 (s a, 9H), 1,26-1,22 (m, 9H), 0,92 (s a, 9H).

(101d) (2,2-Dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato)

15 Se añadieron 0,92 ml de ácido trifluoroacético (12,0 mmol) a una solución de 225 mg de éster terc-butílico del ácido {(1S,2S,4R)-4-(2,2-dimetil-propilcarbamoil)-1-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]etil-2-hidroxipentil}carbámico obtenido en el Ejemplo (101c) (0,40 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después de concentración a presión reducida, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico se añadió a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/ metanol/trietilamina = 100/10/1). Se añadieron 21 mg de ácido fumárico (0,18 mmol) a una solución de 165 mg de la (2,2-dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico (0,36 mmol) en metanol (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió cloruro de metileno (0,5 ml) al residuo. Se añadió más cantidad de éter dietílico (5 ml) y el sólido se recogió por filtración para obtener 148 mg del compuesto del título (rendimiento: 71%). Sólido incoloro.

30 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,33-7,29 (m, 1H), 7,06-6,93 (m, 2H), 6,66(1H, s), 3,68-3,48 (m, 3H), 3,39-3,11 (m, 4H), 2,95-2,89 (m, 1,6H), 2,81-2,73 (m, 1,4H), 2,66-2,62 (m, 0,4H), 2,50-2,46 (m, 0,6H), 2,19 (s, 3H), 1,93-1,87 (m, 1H), 1,58-1,51 (m, 1H), 1,27-1,25 (m, 6H), 1,21 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 0,92 (s, 9H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 465 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 102)

35 Isobutilamida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 2-156)

40 Se obtuvieron 138 mg del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 87%) de la misma manera que en los Ejemplos (In) y (1o) usando éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (101b) e isobutilamina. Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,34-7,30 (m, 1H), 7,07-6,93 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 3,66-3,48 (m, 3H), 3,40-3,06 (m, 4H), 2,99-2,92 (m, 1,6H), 2,80-2,65 (m, 1,8H), 2,50 (dd, 0,6H, J = 13,7 Hz, 3,9 Hz), 2,20 (s, 3H), 1,94-1,76 (m, 2H), 1,58-1,52 (m, 1H), 1,29-1,26 (m, 6H), 1,21 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 0,93 (d, 6H, J = 6,7 Hz). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 451 ((M+H)⁺).

45 (Ejemplo 103)

[(S)-2-metilbutil]amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico, fumarato (Nº de Compuesto Ejemplar 2-251)

50 Se obtuvieron 129 mg del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 54%) de la misma manera que en los Ejemplos (In) y (1o) usando éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (101b) y [(S)-2-metilbutil]amina. Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,32 (dd, 1H, J = 8,2 Hz, 6,3 Hz), 7,04 (dt, 1H, J = 8,2 Hz, 2,7 Hz), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,69 (s, 2H), 3,69-3,49 (m, 3H), 3,40-3,11 (m, 3H), 3,07 (d, 2H, J = 6,7 Hz), 2,98-2,91 (m, 0,6H), 2,83-2,66 (m, 1,8H), 2,50 (dd, 0,6H, J = 13,5 Hz, 3,7 Hz), 2,20 (s a, 3H), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,62-1,52 (m, 2H), 1,48-1,38 (m, 1H), 1,28-1,25 (m, 6H), 1,21-1,11 (m, 4H), 0,95-0,90 (m, 6H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 465 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 104)

Ciclopentilamida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (N° de Compuesto Ejemplar 2-250)

5 (104a) Éster terc-butílico del ácido {(1S,2S,4R)-4-(ciclopentilcarbamoil)-1-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxipentil}carbámico

10 Se añadieron 7,9 mg de 2-hidroxipiridina (0,08 mmol) a una solución de 200 mg de éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofurano-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (101b) (0,42 mmol) en ciclopentilamina (1,5 ml), y la mezcla se agitó a 85 °C durante cuatro horas. La mezcla de reacción se enfrió y después se añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol = 20/1) para obtener 203 mg del compuesto del título (rendimiento: 86%). Sólido incoloro.

15 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,21 (dd, 1H, J = 8,2 Hz, 5,9 Hz), 6,95 (dt, 1H, J = 8,2 Hz, 2,7 Hz), 6,84-6,81 (m, 1H), 5,76-72 (m, 1H), 5,01 (s a, 1H), 4,86 (s a, 1H), 4,23-4,14 (m, 1H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,67-3,17 (m, 5H), 2,77-2,44 (m, 3H), 2,17 (s a, 3H), 2,01-1,97 (m, 2H), 1,76-1,56 (m, 6H), 1,46-1,35 (m, 11H), 1,22-1,19 (m, 9H).

(104b) Ciclopentilamida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato)

20 Se añadieron 0,83 ml de ácido trifluoroacético (10,8 mmol) a una solución de 203 mg de éster terc-butílico del ácido {(1S,2S,4R)-4-(ciclopentilcarbamoil)-1-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxipentil}carbámico obtenido en el Ejemplo (104a) (0,36 mmol) en cloruro de metileno (1,6 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después de concentración a presión reducida, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico se añadió a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol/trietilamina = 100/10/1). Se añadieron 15 mg de ácido fumárico (0,13 mmol) a una solución de 121 mg de ciclopentilamida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico obtenida anteriormente (0,26 mmol) en metanol (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió cloruro de metileno (0,5 ml) al residuo. Se añadió más cantidad de éter diisopropílico (5 ml) y el sólido se recogió por filtración para obtener 114 mg del compuesto del título (rendimiento: 84%). Sólido incoloro.

35 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,33-7,29 (m, 1H), 7,06-6,93 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 4,14-4,07 (m, 1H), 3,68-3,48 (m, 3H), 3,39-3,08 (m, 3H), 2,94-2,89 (m, 0,6H), 2,80-2,63 (m, 1,8H), 2,52-2,47 (m, 0,6H), 2,20 (s a, 3H), 1,97-1,85 (m, 3H), 1,77-1,68 (m, 2H), 1,64-1,41 (m, 5H), 1,27-1,25 (m, 6H), 1,17 (d a, 3H, J = 7,0 Hz). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 463 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 105)

40 Ciclohexilamida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (N° de Compuesto Ejemplar 2-246)

(105a) Éster terc-butílico del ácido {(1S,2S,4R)-4-(ciclohexilcarbamoil)-1-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxipentil}carbámico

45 Se añadió 7,6 mg de 2-hidroxipiridina (0,08 mmol) a una solución de 190 mg de éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofurano-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (101 b) (0,4 mmol) en ciclohexilamina (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió y después se añadió agua, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol = 20/1) para obtener 195 mg del compuesto del título (rendimiento: 85%). Sólido incoloro.

50 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,21 (dd, 1H, J = 8,6 Hz, 6,3 Hz), 6,95 (dt, 1H, J = 8,2 Hz, 2,7 Hz), 6,84-6,81 (m, 1H), 5,62 (s a, 1H), 5,00 (s a, 1H), 4,89 (s a, 1H), 3,96-3,90 (m, 1H), 3,80-3,71 (m, 1H), 3,66-3,13 (m, 6H), 2,77-2,49 (m, 3H), 2,18 (s a, 3H), 1,92-1,90 (m, 2H), 1,73-1,61 (m, 4H), 1,46-1,09 (m, 23H).

55 (105b) Ciclohexilamida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato)

Se añadieron 0,78 ml de ácido trifluoroacético (10,1 mmol) a una solución de 195 mg de éster terc-butílico del ácido {(1S,2S,4R)-4-(ciclohexilcarbamoil)-1-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxipentil}carbámico obtenido en el Ejemplo (105a) (0,34 mmol) en cloruro de metileno (1,6 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después de concentración a presión reducida, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico se añadió a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol/trietilamina = 100/10/1). Se añadieron 17 mg de ácido fumárico (0,14 mmol) a una solución de 136 mg de ciclohexilamida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico obtenida anteriormente (0,28 mmol) en metanol (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió cloruro de metileno (0,5 ml) al residuo. Se añadió más cantidad de éter diisopropílico (5 ml) y el sólido se recogió por filtración para obtener 137 mg del compuesto del título (rendimiento: 84%).

Sólido incoloro.

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,33-7,30 (m, 1H), 7,07-6,93 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 3,66-3,48 (m, 4H), 3,39-3,13 (m, 3H), 2,96-2,90 (m, 0,6H), 2,82-2,75 (m, 0,4H), 2,68-2,64 (m, 1,4H), 2,50 (dd, 0,6H, J = 13,3 Hz, 4,3 Hz), 2,20 (s, 3H), 1,91-1,85 (m, 3H), 1,78-1,75 (m, 2H), 1,66-1,63 (m, 1H), 1,58-1,51 (m, 1H), 1,39-1,14 (m, 14H). espectro de masas (FAB^+), m/z: 477 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

20 (Ejemplo 106)

(2,2-Dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-2-etil-4-hidroxihexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 2-189)

(106a) (S)-4-Bencil-3-[(2R,4E)-6-benciloxi-2-etilhex-4-enoil]oxazolidin-2-ona

Se añadieron 164 ml de una solución de bis(trimetilsilil)amida sódica en n-hexano (1,03 mol/l) (169 mmol) a una solución de 35,3 g de (S)-4-bencil-3-butiriloxazolidin-2-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 5 (141 mmol) en tetrahidrofurano (330 ml) en una atmósfera de nitrógeno y a -78°C durante 45 minutos y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después, una solución de 35,6 g de [(E)-4-bromobut-2-eniloximetil]benceno obtenido en el Ejemplo de Referencia 4 (148 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) se añadió a la solución obtenida anteriormente durante 30 minutos y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después, la mezcla se elevó a -40°C y se agitó adicionalmente durante cuatro horas. Se añadieron 100 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con 500 ml de agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: n-hexano/ acetato de etilo = 7/1 - 2/1) para obtener 46,4 g del compuesto del título (rendimiento: 81%).

Líquido incoloro.

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 7,33-7,20 (m, 8H), 7,16 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 5,75 (dt, 1H, J = 15,1 Hz, 6,8 Hz), 5,68 (dt, 1H, J = 15,1 Hz, 5,4 Hz), 4,71-4,65 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,97 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,29 (dd, 1H, J = 13,2 Hz, 3,4 Hz), 2,64 (dd, 1H, J = 13,2 Hz, 10,3 Hz), 2,52-2,45 (m, 1H), 2,37-2,30 (m, 1H), 1,81-1,70 (m, 1H), 1,62-1,52 (m, 1H), 0,92 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

(106b) Ácido (2R,4E)-6-benciloxi-2-etilhex-4-enoico

Una solución de 23,4 g de (S)-4-bencil-3-[(2R,4E)-6-benciloxi-2-etilhex-4-enoil]oxazolidin-2-ona (57,5 mmol) obtenida en el Ejemplo (106a) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (800 ml) y agua (260 ml) se enfrió en un baño de hielo, y después se le añadieron 35,0 ml de una solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 4,83 g de hidróxido de litio monohidrato (115 mmol). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora, y después se elevó a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 12 horas. Después de enfriar en un baño de hielo, se añadieron 250 ml de una solución acuosa 1,5 M de tiosulfato sódico a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con 500 ml de agua y se lavó con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se hizo ácida con 30 g de dihidrogenofosfato sódico, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 14,3 g del compuesto del título en bruto.

Líquido incoloro.

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,37-7,27 (m, 5H), 5,73-5,62 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,03-3,91 (m, 2H), 2,45-2,34 (m, 2H), 2,33-2,21 (m, 1H), 1,73-1,52 (m, 2H), 0,95 (t, 3H, J = 7,4 Hz).

(106c) (3R,5S)-5-[(R)-2-Benciloxi-1-hidroxietil]-3-etildihidrofuran-2-ona

Se añadieron 335 ml de una solución de una solución tampón de tetraborato sódico (0,05 M) en una solución acuosa 0,4 mM de etilendiamin-tetraacetato disódico, 0,503 g de tetrabutilamonio bisulfato (1,48 mmol) y 8,63 g de 1,2:4,5-di-O-isopropilidene-β-D-eritro-2,3-hexodiuro-2,6-piranos (33,4 mmol) a 8,30 g de ácido (2R,4E)-6-benciloxi-2-etilhex-4-enoico obtenido en el Ejemplo (106b) (33,5 mmol) en un disolvente mixto de acetonitrilo (167 ml) y dimetoximetano (333 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo. Después, una solución de 28,4 g de Oxone (marca comercial) (46,1 mmol) en una solución acuosa 0,4 mM etilendiamin-tetraacetato disódico (168 ml) y una solución de 26,7 g de carbonato potásico (193 mmol) en agua (168 ml) se añadieron gota a gota por separado durante cuatro horas. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora y después se diluyó con 100 ml de agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 6/1 -1/1) para obtener 6,80 g del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 70%).

Líquido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,40-7,29 (m, 5H), 4,58 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 4,54 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 4,46 (ddd, 1H, J = 8,2 Hz, 6,3 Hz, 4,3 Hz), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,64 (dd, 1H, J = 9,8 Hz, 3,9 Hz), 3,56 (dd, 1H, J = 9,8, 6,3 Hz), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,51-2,43 (m, 1H), 2,41 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 2,01-1,93 (m, 1H), 1,92-1,80 (m, 1H), 1,58-1,46 (m, 1H), 1,01 (t, 3H, J = 7,4 Hz).

(106d) (R)-2-Cenciloxi-1-[(2S,4R)-4-etil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil éster del ácido metanosulfónico

Una solución de 25,0 g de (3R,5S)-5-[(R)-2-benciloxi-1-hidroxietil]-3-etildihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (106c) (94,7 mmol) en cloruro de metileno (600 ml) se enfrió en un baño de hielo. Después, se le añadieron 28,7 g de trietilamina (284 mmol) y 15,9 g de cloruro de metanosulfonilo (139 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante tres horas. Se añadieron 500 ml de agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 4/1 - 1/1) para obtener 31,2 g del compuesto del título (rendimiento: 96%).

Líquido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,43-7,28 (m, 5H), 4,86-4,81 (m, 1H), 4,65 (ddd, 1H, J = 8,2 Hz, 5,1 Hz, 4,5 Hz), 4,56 (s, 2H), 3,77 (dd, 1H, J = 11,0 Hz, 5,9 Hz), 3,74 (dd, 1H, J = 11,0 Hz, 5,5 Hz), 3,04 (s, 3H), 2,66-2,57 (m, 1H), 2,53-2,45 (m, 1H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,91-1,79 (m, 1H), 1,60-1,48 (m, 1H), 1,01 (t, 3H, J = 7,4 Hz).

(106e) (3R,5S)-5-[(S)-1-Azido-2-benciloxietil]-3-etildihidrofuran-2-ona

Se añadieron 7,91 g de azida sódica (122 mmol) a una solución de 29,5 g de (R)-2-benciloxi-1-[(2S,4R)-4-etil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil éster del ácido metanosulfónico obtenido en el Ejemplo (106d) (86,3 mmol) en N,N'-dimetilpropileneurea (300 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante dos días. La mezcla de reacción se enfrió y después se vertió en agua enfriada con hielo, seguido de la extracción con éter dietílico. Después, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 6/1) para obtener 23,1 g del compuesto del título (rendimiento: 93%).

Líquido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,40-7,29 (m, 5H), 4,62-4,55 (m, 3H), 3,80-3,73 (m, 2H), 3,66 (ddd, 1H, J = 7,0 Hz, 5,5 Hz, 3,1 Hz), 2,77-2,67 (m, 1H), 2,36-2,27 (m, 1H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,92-1,80 (m, 1H), 1,57-1,43 (m, 1H), 1,00 (t, 3H, J = 7,4 Hz).

(106f) N-[(S)-1-[(2S,4R)-4-Etil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]-2-hidroxietil]-2-nitrobenzenosulfonamida

Una suspensión de 23,5 g de (3R,5S)-5-[(S)-1-azido-2-benciloxietil]-3-etildihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (106e) (81,3 mmol), 40,0 ml de una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano (160 mmol) y 5,21 g de paladio al 10%-carbono (50% húmedo) en etanol (400 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 12 horas. El hidrógeno en el recipiente de reacción se reemplazó por nitrógeno y después la mezcla de reacción se diluyó con 300 ml de etanol. Se separó el paladio-carbono por filtración y se lavó con etanol. El disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para obtener clorhidrato de (3R,5S)-5-[(S)-1-amino-2-hidroxietil]-3-etildihidrofuran-2-ona en bruto.

Se añadieron 25,6 g de trietilamina (253 mmol) y 28,6 g de cloruro de O-nitrobenzenosulfonilo (129 mmol) a una solución de clorhidrato de (3R,5S)-5-[(S)-1-amino-2-hidroxietil]-3-etildihidrofuran-2-ona obtenido en la reacción anterior en un disolvente mixto de tetrahidrofuran (350 ml) y agua (35,0 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante dos horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadieron 500 ml de

agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: acetato de etilo). Además, se añadieron 20 ml de éter diisopropílico y 40 ml de acetato de etilo y el sólido precipitado se recogió por filtración para obtener 17,0 g del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 59%).
Sólido incoloro.

Rotación óptica, $[\alpha]_D^{23,5^\circ} = +34,4^\circ$ (c = 1,00, MeOH).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 8,15-8,11 (m, 1H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,78-7,73 (m, 2H), 5,85 (d a, 1H, J = 7,8 Hz), 4,67 (ddd, 1H, J = 8,3 Hz, 5,4 Hz, 2,9 Hz), 3,73-3,61 (m, 3H), 2,73-2,65 (m, 1H), 2,54 (ddd, 1H, J = 13,2 Hz, 9,8 Hz, 5,4 Hz), 2,08 (ddd, 1H, J = 13,2 Hz, 8,3 Hz, 6,8 Hz), 1,92-1,87 (m, 1H), 1,87-1,77 (m, 1H), 1,59-1,49 (m, 1H), 1,00 (t, 3H, J = 7,4 Hz).

(106 g) (3R,5S)-3-Etil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonyl)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona

Se añadieron 1,60 ml de una solución de azodicarboxilato de dietilo en tolueno (40%) (3,52 mmol) a una solución de 1,05 g de N-[(S)-2-hidroxi-1-[(2S,4R)-4-metil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil]-2-nitrobenzenosulfonamida obtenida en el Ejemplo (106f) (2,93 mmol) y 923 mg de trifenilfosfina (3,52 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) en refrigeración con hielo durante cinco minutos y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante cinco minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: tolueno/acetona = 5/1) para obtener 916 mg del compuesto del título (rendimiento: 92%).
Líquido incoloro.

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 8,14 (dd, 1H, J = 7,8 Hz, 1,6 Hz), 7,83-7,72 (m, 3H), 4,75 (dt, 1H, J = 9,0 Hz, 2,7 Hz), 3,26-3,23 (m, 1H), 2,84 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 2,81-2,72 (m, 1H), 2,65 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 2,57-2,51 (m, 1H), 2,18 (dt, 1H, J = 12,9 Hz, 9,0 Hz), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,53-1,42 (m, 1H), 0,98 (t, 3H, J = 7,4 Hz). espectro de masas (FAB^+), m/z: 340 ((M+H) $^+$).

(106h) N-[(S)-2-[4-(2-Clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-etil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil]-2-nitrobenzenosulfonamida

Una solución de 916 mg de (3R,5S)-3-etil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonyl)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (106 g) (2,69 mmol) y 771 mg de 1-(2-clorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (1k) (3,23 mmol) en tolueno (27 ml) se agitó a 110 °C durante dos horas. Después de un periodo de refrigeración la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/acetato de etilo = 3/1 - 2/1) para obtener 1,49 g del compuesto del título (rendimiento: 96%).
Sólido incoloro.

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 8,17 (d a, 1H, J = 7,8 Hz), 7,93 (s a, 1H), 7,79 (s a, 2H), 7,45 (d a, 1H, J = 8,2 Hz), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,19-7,10 (m, 1H), 5,90 (s a, 0,5H), 5,51 (s a, 0,5H), 4,89 (s a, 1H), 3,63 (s a, 1H), 3,30-3,10 (m, 3H), 2,91-2,45 (m, 4,5H), 2,15 (s a, 1,5H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,64-1,51 (m, 1H), 1,17 (s a, 3H), 1,07 (s a, 3H), 1,04 (t a, 3H, J = 7,4 Hz).

(106i) Éster terc-butílico del ácido [(S)-2-[4-(2-Clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-etil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil]carbámico

Se añadieron 1,00 g de carbonato de cesio (3,08 mmol) a una solución de 1,49 g de N-[(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-etil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil]-2-nitrobenzenosulfonamida obtenida en el Ejemplo (106h) (2,57 mmol) y 0,52 ml de tiofenol (contenido: 95%) (5,14 mmol) en N,N-dimetilformamida (13 ml), en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol = 50/1 - 10/1). Se añadieron 235 mg de bicarbonato sódico (2,80 mmol) y 610 mg de dicarbonato de di-t-butilo (2,80 mmol) a una solución de 4-[(S)-2-amino-2-[(2S,4R)-4-etil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil]-1-(2-clorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida anteriormente en acetato de etilo (12 ml)-agua (12 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la extracción con acetato de etilo, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/acetato de etilo = 2/1 - 1/1) para obtener 1,11 g del compuesto del título (rendimiento: 88%).
Sólido incoloro.

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,47 (d a, 1H, J = 7,4 Hz), 7,34-7,20 (m, 3H), 4,91-4,83 (m, 1H), 4,46-4,40 (m, 1H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,58-3,24 (m, 4H), 2,80-2,36 (m, 4H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,91-1,81 (m, 1H), 1,62-1,50 (m,

1H),1,45 (s, 9H), 1,26 (s a, 3H), 1,22 (s a, 3H) 1,03 (t a, 3H, J = 7,4 Hz).

(106j) Éster terc-butílico del ácido {(1S,2S,4R)-4-(2,2-dimetilpropilcarbamoil)-1-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxihexil}carbámico

5 Se añadieron 24 mg de 2-hidroxipiridina (0,26 mmol) a una solución de 250 mg de éster t-butílico del ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-etil-5-oxotetrahidrofurano-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (106i) (0,51 mmol) en (2,2-dimetilpropil)amina (1,20 ml) (10,2 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió y después se añadió agua, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/ acetona = 3/1 - 2/1) para obtener 246 mg del compuesto del título (rendimiento: 83%).
10 Sólido incoloro.

15 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,47 (d a, 1H, J = 7,4 Hz), 7,34-7,21 (m, 3H), 5,81 (s a, 1H), 5,03-4,81 (m, 2H), 3,91 (s a, 1H), 3,69-3,62 (m, 1H), 3,51-3,17 (m, 5H), 2,97 (dd a, 1H, J = 12,9 Hz, 4,7 Hz), 2,80-2,63 (m, 2H), 2,33 (s a, 1H), 1,80-1,64 (m, 3H), 1,56-1,48(m, 1H), 1,45 (s a, 9H), 1,26-1,22 (m, 6H), 0,95(t a, 3H, J = 7,6 Hz), 0,92 (s a, 9H).

(106k) (2,2-Dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-2-etil-4-hidroxihexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato)

20 Se añadieron 0,97 ml de ácido trifluoroacético (12,6 mmol) a una solución de 243 mg de éster terc-butílico del ácido {(1S,2S,4R)-4-(2,2-dimetil-propilcarbamoil)-1-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxihexil}carbámico obtenido en el Ejemplo (106j) (0,42 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después de concentración a presión reducida, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico se añadió a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol/trietilamina = 100/10/1). Se añadieron 23 mg de ácido fumárico (0,20 mmol) a una solución de 189 mg de (2,2-dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-2-etil-4-hidroxihexanoico obtenida
25 anteriormente (0,39 mmol) en metanol (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió cloruro de metileno (0,5 ml) al residuo. Se añadió más cantidad de éter dietílico (5 ml) y el sólido se recogió por filtración para obtener 175 mg del compuesto del título (rendimiento: 77%).
30 Sólido incoloro.

35 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,98 (t a, 1H, J = 5,7 Hz), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 6,67 (1H, s), 3,66-3,50 (m, 3H), 3,37-3,09 (m, 4H), 2,95-2,89 (m, 1,6H), 2,78-2,66 (m, 0,8H), 2,61-2,48 (m, 1,6H), 1,90-1,83 (m, 1H), 1,72-1,48 (m, 3H), 1,30-1,26 (m, 6H), 0,97 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 0,93 (s, 9H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 481 ((M+H⁺)).

(Ejemplo 107)

40 Isobutilamida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-2-etil-4-hidroxihexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (N° de Compuesto Ejemplar 1-161)

(107a) Éster terc-butílico del ácido {(1S,2S,4R)-4-(isobutilcarbamoil)-1-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxihexil}carbámico

45 Se añadieron 24 mg de 2-hidroxipiridina (0,26 mmol) a una solución de 250 mg de éster t-butílico del ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-etil-5-oxotetrahidrofurano-2-il]etil}carbámico obtenida en el Ejemplo (106i) (0,51 mmol) en isobutilamina (0,99 ml) (10,2 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió y después se añadió agua, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/acetona = 3/1 - 2/1) para obtener 267 mg del compuesto del título (rendimiento: 92%).
50 Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,47 (dd, 1H, J = 7,4 Hz, 2,0 Hz), 7,34-7,21 (m, 3H), 5,82 (t a, 1H, J = 5,9 Hz), 5,02 (s a, 1H), 3,90 (s a, 1H), 3,69-3,63 (m, 1H), 3,48-3,13 (m, 5H), 3,08-2,99 (m, 1H), 2,80-2,61 (m, 2H), 2,30 (s a, 1H), 1,80-1,63 (m, 4H), 1,53-1,40 (m, 10H), 1,26 (s a, 3H), 1,22 (s a, 3H), 0,95-0,91 (m, 9H).

55 (107b) (2,2-Dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-2-etil-4-hidroxihexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato)

Se añadieron 1,09 ml de ácido trifluoroacético (14,1 mmol) a una solución de 264 mg de éster terc-butílico del ácido {(1S,2S,4R)-4-(isobutilcarbamoil)-1-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxi-hexil}carbámico obtenido en el Ejemplo (107a) (0,47 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después de concentración a presión reducida, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico se añadió a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol/trietilamina = 100/10/1). Se añadieron 26 mg de ácido fumárico (0,22 mmol) a una solución de 210 mg de isobutilamida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-2-etil-4-hidroxi-hexanoico obtenida anteriormente (0,45 mmol) en metanol (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió cloruro de metileno (0,5 ml) al residuo. Se añadió más cantidad de éter dietílico (5 ml) y el sólido se recogió por filtración para obtener 192 mg del compuesto del título (rendimiento: 78%). Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,55-7,53 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 6,66(1H, s), 3,66-3,48 (m, 3H), 3,37-3,07 (m, 4H), 2,96-2,89 (m, 1,6H), 2,78-2,65 (m, 0,8H), 2,55-2,47 (m, 1,6H), 1,98-1,75 (m, 2H), 1,70-1,47 (m, 3H), 1,30-1,26 (m, 6H), 0,97-0,92 (m, 9H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 467 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 108)

(2-Hidroxi-2-dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-2-etil-4-hidroxi-hexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (N° de Compuesto Ejemplar 2-175)

Se obtuvieron 145 mg del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 60%) de la misma manera que en los Ejemplos (In) y (1o) usando éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-etil-5-oxotetrahydro-furan-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (106i) y (1,1-dimetiletanol)amina. Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,55-7,53 (m, 1H), 7,43-7,32 (m, 3H), 6,66(1H, s), 3,66-3,51 (m, 3H), 3,37-3,10 (m, 5H), 2,92 (t, 0,6H, J = 11,3 Hz), 2,77-2,66 (m, 0,8H), 2,61-2,53 (m, 1H), 2,49 (dd, 0,6H, J = 12,9 Hz, 3,9 Hz), 1,87-1,81 (m, 1H), 1,72-1,47 (m, 3H), 1,30-1,25 (m, 6H), 1,20 (s, 6H), 0,96 (t, 3H, J = 7,4 Hz). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 483((M+H)⁺)

(Ejemplo 109)

(4-Fluorofenil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-2-etil-4-hidroxi-hexanoico, fumarato (N° de Compuesto Ejemplar 2-222)

Se obtuvieron 139 mg del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 42%) de la misma manera que en los Ejemplos (41a) y (1o) usando éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-etil-5-oxotetrahydrofuran-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (106i) y 4-fluoroanilina, y usando una solución de cloruro de dimetilaluminio en cloruro de metileno (1,0 mol/l) en lugar de una solución de trimetilaluminio en hexano (1,0 mlol/l). Sólido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,62-7,53 (m, 2H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,08-7,03 (m, 2H), 6,69 (2H, s), 3,66-3,56 (m, 3H), 3,34-3,16 (m, 3H), 2,97-2,92 (m, 0,6H), 2,79-2,69 (m, 1,8H), 2,51 (dd, 0,6H, J = 13,7 Hz, 3,9 Hz), 1,97-1,92 (m, 1H), 1,79-1,58 (m, 3H), 1,30-1,24 (m, 6H), 1,03 (t, 3H, J = 7,3 Hz). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 505 ((M+H)⁺)

(Ejemplo 110)

(2,2-Dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-2-etil-4-hidroxi-hexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (N° de Compuesto Ejemplar 2-187)

(110a) N-[(S)-2-[2,2-Dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-etil-5-oxotetrahydrofurano-2-il]etil]-2-nitrobencenosulfonamida

Una solución de 770 mg de (3R,5S)-3-etil-5-[(S)-1-(2-nitrobencenosulfonyl)aziridin-2-il]dihydrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (106 g) (2,26 mmol) y 593 mg de 5,5-dimetil-1-(2-metilfenil)piperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (51d) (2,71 mmol) en tolueno (23 ml) se agitó a 110 °C durante cinco horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/acetato de etilo = 4/1) para obtener 1,22 g del compuesto del título (rendimiento: 97%).

Sólido incoloro.

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 8,17 (d a, 1H, J = 6,8 Hz), 7,96-7,91 (m, 1H), 7,84-7,75 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 3H), 7,07-7,05 (m, 0,4H), 6,95 (d a, 0,6H, J = 6,4 Hz), 5,89 (d a, 0,6H, J = 6,4 Hz), 5,59 (s a, 0,4H), 4,94-4,85 (m, 1H), 3,67-3,60 (m, 1H), 3,39-2,50 (m, 8H), 2,20-2,09 (m, 4H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,64-1,53 (m, 1H), 1,16-1,01 (m, 9H).

5 (110b) Éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-etil-5-oxotetrahidrofurano-2-il]etil}carbámico

854 mg de carbonato de cesio (2,62 mmol) se añadió a una solución de 1,22 g de N-[(S)-2-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-etil-5-oxotetrahidrofurano-2-il]etil]-2-nitrobenzenosulfonamida obtenida en el Ejemplo (110a) (2,18 mmol) y 0,45 ml de tiofenol (contenido: 95%) (4,37 mmol) en acetonitrilo (22 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol = 19/1 - 9/1). Se añadieron 197 mg de bicarbonato sódico (2,34 mmol) y 510 mg de dicarbonato de di-t-butilo (2,34 mmol) a una solución de 4-{ (S)-2-amino-2-[(2S,4R)-4-etil-5-oxotetrahidrofurano-2-il]etil}-5,5-dimetil-1-(2-metilfenil)piperazin-2-ona obtenida anteriormente en acetato de etilo (10 ml)-agua (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: n-hexano/acetato de etilo = 3/7) para obtener 915 mg del compuesto del título (rendimiento: 88%).

10
15
20 Sólido incoloro.

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,28-7,22 (m, 3H), 7,13-7,06 (m, 1H), 4,47-4,43 (m, 1H), 3,86 (s a, 1H), 3,56-3,16 (m, 4H), 2,76-2,37 (m, 4H), 2,24 (bs s, 1,8H), 2,23 (s a, 1,2H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,92-1,81 (m, 1H), 1,62-1,51 (m, 1H), 1,46 (s a, 9H), 1,22 (s a, 6H), 1,03 (t a, 3H, J = 7,4 Hz).

25 (110c) Éster terc-butílico del ácido {(1S,2S,4R)-4-(2,2-dimetilpropilcarbamoil)-1-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]etil}-2-hidroxihexil}carbámico

Se añadieron 10 mg de 2-hidroxipiridina (0,11 mmol) a una solución de 100 mg de éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-4-etil-5-oxotetrahidrofurano-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (110b) (0,21 mmol) en (2,2-dimetilpropil)amina (0,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante cuatro horas. La mezcla de reacción se enfrió, después se concentró a presión reducida y se agitó adicionalmente a 80 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió y después se añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: acetato de etilo) para obtener 105 mg del compuesto del título (rendimiento: 89%).

30
35 Sólido incoloro.

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,28-7,22 (m, 3H), 7,11-7,07 (m, 1H), 5,05-4,96 (m, 2H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,68-3,15 (m, 6H), 2,99-2,95 (m, 1H), 2,78-2,61 (m, 2H), 2,38-2,29 (m, 1H), 2,22 (s a, 3H), 1,78-1,69 (m, 3H), 1,55-1,39 (m, 1H), 1,46 (s a, 9H), 1,23-1,22 (m, 6H), 0,97-0,91 (m, 12H).

40 (110d) (2,2-dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-2-etil-4-hidroxihexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato)

Se añadió 0,43 ml de ácido trifluoroacético (5,6 mmol) a una solución de 105 mg de éster terc-butílico del ácido {(1S,2S,4R)-4-(2,2-dimetil-propilcarbamoil)-1-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]etil}-2-hidroxihexil}carbámico obtenido en el Ejemplo (110c) (0,19 mmol) en cloruro de metileno (1,0 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después de concentración a presión reducida, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol/trietilamina = 9/1/0 - 90/10/1). Se añadieron 9,7 mg de ácido fumárico (0,08 mmol) a una solución de 77 mg de (2,2-dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico obtenida anteriormente (0,17 mmol) en metanol (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió n-hexano (1 ml) al residuo. El sólido se recogió por filtración para obtener 69 mg del compuesto del título (rendimiento: 71%).

45
50 Sólido incoloro.

55 Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,32-7,24 (m, 3H), 7,19-7,11 (m, 1H), 6,66(1H, s), 3,69-3,50 (m, 3H), 3,37-3,11 (m, 4H), 2,94-2,82 (m, 1,6H), 2,79-2,76 (m, 0,4H), 2,65-2,54 (m, 1,4H), 2,49 (dd, 0,6H, J = 13,4 Hz, 4,3 Hz), 2,24 (s, 1,2H), 2,23 (s, 1,8H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,70-1,49 (m, 3H), 1,27-1,25 (m, 6H), 0,97 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 0,93 (s, 9H). espectro de masas (FAB^+), m/z: 461 ((M+H) $^+$).

(Ejemplo 111)

(2,2-Dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(2-etilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-2-etil-4-hidroxihexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (N° de Compuesto Ejemplar 2-199)

- 5 Se obtuvieron 81 mg del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 57%) de la misma manera que en los Ejemplos (11) a (1o) usando (3R,5S)-3-etil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (106 g), 1-(2-etilfenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (53a) y (2,2-dimetilpropil)amina. Sólido incoloro.

10 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,99 (s a, 1H), 7,39-7,26 (m, 3H), 7,16-7,10 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,74-3,48 (m, 4H), 3,38-3,13 (m, 2H), 2,95-2,90 (m, 1,6H), 2,67-2,61 (m, 0,4H), 2,52-2,48 (m, 1H), 2,62-2,55 (m, 3H), 1,90-1,84 (m, 1H), 1,69-1,53 (m, 3H), 1,29-1,20 (m, 9H), 0,98 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 0,94 (s, 9H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 475 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 112)

(2,2-dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-2-etil-4-hidroxihexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (N° de Compuesto Ejemplar 2-192)

- 15 Se obtuvieron 179 mg del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 73%) de la misma manera que en los Ejemplos (11) a (1o) usando (3R,5S)-3-etil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (106 g), 1-(2-cloro-5-fluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (62d) y (2,2-dimetilpropil)amina. Sólido incoloro.

20 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,56 (dd, 1H, J = 9,7 Hz, 5,2 Hz), 7,21-7,16 (m, 2H), 6,6,7 (1H, s), 3,63-3,54 (m, 3H), 3,39-3,16 (m, 4H), 2,97-2,90 (m, 1,6H), 2,72 (s a, 0,8H), 2,57-2,48 (m, 1,6H), 1,89-1,82 (m, 1H), 1,70-1,49 (m, 3H), 1,30 (s a, 3H), 1,26 (s a, 6H), 0,97 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 0,93 (s, 9H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 499 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 113)

25 Isobutilamida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(3-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-2-etil-4-hidroxihexanoico, fumarato (N° de Compuesto Ejemplar 2-162)

Se obtuvieron 164 mg del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 46%) de la misma manera que en los Ejemplos (11) a (1o) usando (3R,5S)-3-etil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (106 g), 5,5-dimetil-1-(3-fluoro-2-metilfenil)piperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (67d) e isobutilamina. Sólido incoloro.

30 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 8,13 (s a, 1H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,10 (t a, 1H, J = 8,8 Hz), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,70 (s, 2H), 3,71-3,48 (m, 3H), 3,39-3,11 (m, 4H), 2,97-2,89 (m, 1,6H), 2,85-2,79 (m, 0,4H), 2,64-2,60 (m, 0,4H), 2,56-2,48 (m, 1,6H), 2,14 (s a, 3H), 1,89-1,75 (m, 2H), 1,69-1,48 (m, 3H), 1,28-1,25 (m, 6H), 0,98-0,93 (m, 9H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 465 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 114)

35 (2,2-Dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-2-etil-4-hidroxihexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (N° de Compuesto Ejemplar 2-191)

40 Se obtuvieron 142 mg del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 37%) de la misma manera que en los Ejemplos (11) a (1o) usando (3R,5S)-3-etil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (106 g), 5,5-dimetil-1-(5-fluoro-2-metilfenil)piperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (70d) y (2,2-dimetilpropil)amina. Sólido incoloro.

45 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,33-7,29 (m, 1H), 7,06-6,92 (m, 2H), 6,66(1H, s), 3,68-3,47 (m, 3H), 3,38-3,11 (m, 4H), 2,94-2,89 (m, 1,6H), 2,80-2,74 (m, 0,4H), 2,66-2,54 (m, 1,4H), 2,48 (dd, 0,6H, J = 12,9 Hz, 3,9 Hz), 2,19 (s, 3H), 1,89-1,82 (m, 1H), 1,72-1,47 (m, 3H), 1,26-1,24 (m, 6H), 0,97 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 0,93 (s, 9H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 479 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 115)

Isobutilamida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-2-etil-4-hidroxihexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (N° de Compuesto Ejemplar 2-163)

50 Se obtuvieron 133 mg del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 35%) de la misma manera que en los Ejemplos (11) a (1o) usando (3R,5S)-3-etil-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]dihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (106 g), 5,5-dimetil-1-(5-fluoro-2-metilfenil)piperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (70d) e isobutilamina.

Sólido incoloro.

5 Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,33-7,29 (m, 1H), 7,06-6,92 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 3,68-3,46 (m, 3H), 3,38-3,10 (m, 4H), 2,95-2,89 (m, 1,6H), 2,81-2,75 (m, 0,4H), 2,63 (dd, 0,4H, $J = 13,7$ Hz, 4,3 Hz), 2,57-2,45 (m, 1,6H), 2,20 (s, 3H), 1,88-1,75 (m, 2H), 1,70-1,46 (m, 3H), 1,27-1,25 (m, 6H), 0,97-0,92 (m, 9H). espectro de masas (FAB^+), m/z : 465 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Ejemplo 116)

(2,2-Dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-propilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 2-200)

(116a) (S)-4-Bencil-3-[(2R,4E)-6-benciloxi-2-propilhex-4-enoil]oxazolidin-2-ona

10 Se añadieron 165 ml de una solución de bis(trimetilsilil)amida sódica en n-hexano (1,03 mol/l) (169 mmol) a una solución de 37,0 g de (S)-4-bencil-3-pentanoiloxazolidin-2-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 6 (142 mmol) en tetrahidrofurano (330 ml) en una atmósfera de nitrógeno y a -78 °C durante 45 minutos y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después, una solución de 35,8 g de [(E)-4-bromobut-2-eniloximetil]benceno obtenido
15 en el Ejemplo de Referencia 4 (148 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) se añadió a la solución obtenida anteriormente durante 30 minutos y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después, la mezcla se elevó a -40 °C y se agitó adicionalmente durante cuatro horas. Se añadieron 90 ml de una solución acuosa de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con 500 ml de agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.
20 Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: n-hexano/acetato de etilo = 7/1 - 2/1) para obtener 47,3 g del compuesto del título (rendimiento: 79%).
Líquido incoloro.

25 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,34-7,22 (m, 8H), 7,18-7,13 (m, 2H), 5,75 (dt, 1H, $J = 15,6$ Hz, 6,7 Hz), 5,67 (dt, 1H, $J = 15,6$ Hz, 5,5 Hz), 4,71-4,63 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,18-4,13 (m, 1H), 4,11 (dd, 1H, $J = 9,3$ Hz, 2,7 Hz), 3,99-3,89 (m, 3H), 3,29 (dd, 1H, $J = 13,3$ Hz, 3,1 Hz), 2,62 (dd, 1H, $J = 13,3$ Hz, 9,8 Hz), 2,52-2,44 (m, 1H), 2,37-2,29 (m, 1H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,53-1,43 (m, 1H), 1,38-1,27 (m, 2H), 0,91 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz).

(116b) ácido (2R,4E)-6-Benciloxi-2-propilhex-4-enoico

30 Una solución de 24,1 g de (S)-4-bencil-3-[(2R,4E)-6-benciloxi-2-propilhex-4-enoil]oxazolidin-2-ona (57,2 mmol) obtenida en el Ejemplo (116a) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (800 ml) y agua (260 ml) se enfrió en un baño de hielo, y después se le añadieron 35,0 ml de una solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y 4,83 g de hidróxido de litio monohidrato (115 mmol). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, y después se elevó a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 16 horas. Después de enfriar en un baño de hielo,
35 se añadieron 250 ml de una solución acuosa 1,5 M de tiosulfato sódico a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con 500 ml de agua y se lavó con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se hizo ácida con 30 g de dihidrogenofosfato sódico, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 13,6 g del compuesto del título en bruto.
40 Líquido incoloro.

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,37-7,25 (m, 5H), 5,73-5,61 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,02-3,92 (m, 2H), 2,51-2,34 (m, 2H), 2,31-2,22 (m, 1H), 1,68-1,57 (m, 1H), 1,54-1,23 (m, 3H), 0,91 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz).

(116c) (3R,5S)-5-[(R)-2-Benciloxi-1-hidroxietil]-3-propildihidrofuran-2-ona

45 Se añadieron 400 ml de una solución de una solución tampón de tetraborato sódico (0,05 M) en una solución acuosa 0,4 mM de etilendiamin-tetraacetato disódico, 0,600 g de tetrabutilamonio bisulfato (1,77 mmol) y 10,3 g de 1,2,4,5-di-O-isopropilideno- β -D-eritro-2,3-hexodiuro-2,6-piranososa (39,9 mmol) a 10,5 g de ácido (2R,4E)-6-benciloxi-2-propilhex-4-enoico obtenido en el Ejemplo (116b) (40,0 mmol) en un disolvente mixto de acetonitrilo (150 ml) y dimetoximetano (300 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo. Después, una solución de 34,0 g de Oxone (marca comercial) (55,2 mmol) en una solución acuosa 0,4 mM de etilendiamin-tetraacetato disódico (200 ml) y una solución de 31,8 g de carbonato potásico (230 mmol) en agua (200 ml) se añadieron gota a gota por separado durante siete horas. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora y después se diluyó con 200 ml de agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía
55 en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: n-hexano/acetato de etilo = 6/1 -1/1) para obtener 7,30 g del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 66%).
Líquido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,40-7,29 (m, 5H), 4,58 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 4,54 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 4,46 (ddd, 1H, J = 8,2 Hz, 6,3 Hz, 4,3 Hz), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,64 (dd, 1H, J = 9,8 Hz, 3,7 Hz), 3,56 (dd, 1H, J = 9,8 Hz, 5,9 Hz), 2,70-2,61 (m, 1H), 2,50-2,41 (m, 2H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,86-1,75 (m, 1H), 1,49-1,36 (m, 3H), 0,95 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

5 (116d) (R)-2-Benciloxi-1-[(2S,4R)-5-oxo-4-propiltetrahidrofuran-2-il]etil éster del ácido metanosulfónico

Una solución de 12,1 g de (R,5S)-5-[(R)-2-benciloxi-1-hidroxi-etil]-3-propildihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (116c) (43,5 mmol) en cloruro de metileno (300 ml) se enfrió en un baño de hielo. Después, se le añadieron 13,2 g de trietilamina (131 mmol) y 7,30 g de cloruro de metanosulfonilo (63,7 mmol), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora. Se añadieron 500 ml de agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: n-hexano/acetato de etilo = 4/1 - 1/1) para obtener 15,2 g del compuesto del título (rendimiento: cuant.). Líquido incoloro.

15 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,40-7,28 (m, 5H), 4,86-4,80 (m, 1H), 4,65 (ddd, 1H, J = 8,2 Hz, 5,5 Hz, 4,5 Hz), 4,56 (s, 2H), 3,77 (dd, 1H, J = 11,0 Hz, 5,9 Hz), 3,74 (dd, 1H, J = 11,0 Hz, 5,5 Hz), 3,04 (s, 3H), 2,71-2,62 (m, 1H), 2,54-2,45 (m, 1H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,85-1,76 (m, 1H), 1,51-1,36 (m, 3H), 0,95 (t, 3H, J = 7,4 Hz).

(116e) (3R,5S)-5-[(S)-1-Azido-2-benciloxietil]-3-propildihidrofuran-2-ona

20 Se añadieron 7,49 g de azida sódica (115 mmol) a una solución de 29,1 g de (R)-2-benciloxi-1-[(2S,4R)-5-oxo-4-propiltetrahidrofuran-2-il]etil éster del ácido metanosulfónico obtenido en el Ejemplo (116d) (81,7 mmol) en N,N'-dimetilpropileneurea (300 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante dos días. La mezcla de reacción se enfrió y después se vertió en agua enfriada con hielo, seguido de la extracción con éter dietílico. Después, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: n-hexano/acetato de etilo = 6/1) para obtener 23,0 g del compuesto del título (rendimiento: 93%). Líquido incoloro.

30 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,40-7,28 (m, 5H), 4,62-4,54 (m, 3H), 3,80-3,73 (m, 2H), 3,66 (ddd, 1H, J = 6,6 Hz, 5,5 Hz, 3,1 Hz), 2,81-2,72 (m, 1H), 2,35-2,27 (m, 1H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,87-1,75 (m, 1H), 1,48-1,35 (m, 3H), 0,95 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

(116f) N-[(S)-2-Hidroxi-1-[(2S,4R)-5-oxo-4-propiltetrahidrofuran-2-il]etil]-2-nitrobenzenosulfonamida

35 Una suspensión de 23,0 g de (3R,5S)-5-[(S)-1-azido-2-benciloxietil]-3-propildihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (116e) (75,9 mmol), 40,0 ml de una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano (160 mmol) y 5,20 g de paladio al 10%-carbono (50% húmedo) en etanol (400 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante siete horas. El hidrógeno en el recipiente de reacción se reemplazó por nitrógeno y después la mezcla de reacción se diluyó con 200 ml de etanol. Se separó paladio-carbono por filtración y se lavó con etanol. El disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para obtener clorhidrato de (3R,5S)-5-[(S)-1-amino-2-hidroxi-etil]-3-propildihidrofuran-2-ona en bruto.

40 Se añadieron 23,9 g de trietilamina (237 mmol) y 26,7 g de cloruro de O-nitrobenzenosulfonilo (120 mmol) a una solución de clorhidrato de (3R,5S)-5-[(S)-1-amino-2-hidroxi-etil]-3-propildihidrofuran-2-ona obtenido en la reacción anterior en un disolvente mixto de tetrahidrofuran (350 ml) y agua (35,0 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante dos horas y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadieron 500 ml de agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: acetato de etilo). Además, se añadieron 30 ml de éter diisopropílico y 30 ml de acetato de etilo, y el sólido precipitado se recogió por filtración para obtener 14,6 g del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 52%). Sólido incoloro.

50 Rotación óptica, $[\alpha]_D^{23} = +37,0^\circ$ (c = 1,00, MeOH).

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 8,16-8,10 (m, 1H), 7,93-7,87 (m, 1H), 7,78-7,72 (m, 2H), 5,85 (d a, 1H, J = 7,8 Hz), 4,67 (ddd, 1H, J = 8,2 Hz, 5,5 Hz, 3,2 Hz), 3,73-3,61 (m, 3H), 2,80-2,71 (m, 1H), 2,54 (ddd, 1H, J = 13,3 Hz, 9,8 Hz, 5,5 Hz), 2,06 (ddd, 1H, J = 13,3 Hz, 8,2 Hz, 7,0 Hz), 1,94-1,90 (m, 1H), 1,82-1,70 (m, 1H), 1,51-1,35 (m, 3H), 0,94 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

55 (116 g) (3R,5S)-5-[(S)-1-(2-Nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]-3-propildihidrofuran-2-ona

- Se añadieron 2,95 ml de una solución de azodicarboxilato de dietilo en tolueno (40%) (6,48 mmol) a una solución de 2,01 g de N-((S)-2-hidroxi-1-[(2S,4R)-5-oxo-4-propiltetrahidrofurano-2-il]etil)-2-nitrobenzenosulfonamida obtenida en el Ejemplo (116f) (5,4 mmol) y 1,7 g de trifetilfosfina (6,48 mmol) en tetrahidrofurano (54 ml) en refrigeración con hielo durante cinco minutos y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: tolueno/ acetona = 5/1) para obtener 1,4 g del compuesto del título (rendimiento: 74%). Líquido incoloro.
- 5 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 8,14 (dd, 1H, J = 7,4 Hz, 1,6 Hz), 7,83-7,73 (m, 3H), 4,77 (dt, 1H, J = 8,6 Hz, 2,4 Hz), 3,26-3,23 (m, 1H), 2,87-2,79 (m, 2H), 2,65 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 2,59-2,53 (m, 1H), 2,17 (dt, 1H, J = 12,5 Hz, 9,4 Hz), 1,87-1,77 (m, 1H), 1,46-1,32 (m, 3H), 0,93 (t, 3H, J = 7,6 Hz).
- 10 (116h) N-((S)-2-[4-(2-Clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-5-oxo-4-propiltetrahidrofurano-2-il]etil)-2-nitrobenzenosulfonamida
- Una solución de 700 mg de (3R,5S)-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonyl)aziridin-2-il]-3-propildihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (116 g) (1,98 mmol) y 611 mg de 1-(2-clorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (1k) (2,57 mmol) en tolueno (20 ml) se agitó a 110 °C durante 1,5 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: tolueno/acetona = 5/1) para obtener 888 mg del compuesto del título (rendimiento: 76%). Sólido incoloro.
- 15 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 8,18-8,10 (m, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,80-7,74 (m, 2H), 7,46-7,11 (m, 4H), 5,91 (s a, 0,5H), 5,52 (s a, 0,5H), 4,89 (s a, 1H), 3,64 (s a, 1H), 3,30-2,50 (m, 7H), 2,17-2,06 (m, 1H), 1,87-1,76 (m, 1H), 1,50-1,39 (m, 2H), 1,17 (s a, 3H), 1,07 (s a, 3H), 0,96 (t a, 3H, J = 7,2 Hz).
- 20 (116i) éster terc-butílico del ácido ((S)-2-[4-(2-Clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-5-oxo-4-propiltetrahidrofurano-2-il]etil)carbámico
- Se añadieron 585 mg de carbonato de cesio (1,8 mmol) a una solución de 888 mg de N-((S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-5-oxo-4-propiltetrahidrofurano-2-il]etil)-2-nitrobenzenosulfonamida obtenida en el Ejemplo (116h) (1,50 mmol) y 0,46 ml de tiofenol (contenido: 95%) (4,5 mmol) en acetonitrilo (15 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2,5 horas. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol = 50/1 - 10/1). Se añadieron 94 mg de bicarbonato sódico (1,12 mmol) y 245 mg de dicarbonato de di-t-butilo (1,12 mmol) a una solución de 4-((S)-2-amino-2-[(2S,4R)-5-oxo-4-propiltetrahidrofurano-2-il]etil)-1-(2-clorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida anteriormente en acetato de etilo (5 ml)-agua (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol = 40/1 - 20/1) para obtener 418 mg del compuesto del título (rendimiento: 55%). Sólido incoloro.
- 25 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,48 (d a, 1H, J = 7,4 Hz), 7,34-7,21 (m, 3H), 4,91-4,85 (m, 1H), 4,49-4,43 (m, 1H), 3,68 (s a, 1H), 3,59-3,24 (m, 5H), 2,80-2,37 (m, 4H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,85-1,78 (m, 1H), 1,45-1,22 (m, 17H), 0,96 (t a, 3H, J = 7,0 Hz).
- 30 (116j) Éster terc-butílico del ácido ((1S,2S,4R)-4-(2,2-dimetilpropilcarbamoil)-1-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]etil)-2-hidroxiheptil)carbámico
- Se añadieron 3,8 mg de 2-hidroxipiridina (0,04 mmol) a una solución de 101 mg de éster t-butílico del ácido ((S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-5-oxo-4-propiltetrahidrofurano-2-il]etil)carbámico obtenido en el Ejemplo (116i) (0,2 mmol) en (2,2-dimetilpropil)amina (1 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante cinco horas. La mezcla de reacción se enfrió y después se añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol = 30/1 - 20/1) para obtener 111 mg del compuesto del título (rendimiento: 94%). Sólido incoloro.
- 35 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,47 (d a, 1H, J = 7,4 Hz), 7,34-7,21 (m, 3H), 5,84 (s a, 1H), 5,03 (s a, 1H), 3,92 (s a, 1H), 3,70-3,65 (m, 1H), 3,49-3,16 (m, 5H), 2,98-2,95 (m, 1H), 2,80-2,63 (m, 2H), 2,44 (s a, 1H), 1,76-1,65 (m, 4H), 1,46 (s a, 9H), 1,44-1,22 (m, 8H), 0,95-0,91 (m, 12H).
- 40 (116k) (2,2-Dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-propilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato)
- 45
- 50
- 55

Se añadieron 0,43 ml de ácido trifluoroacético (5,6 mmol) a una solución de 111 mg de éster terc-butílico del ácido {(1S,2S,4R)-4-(2,2-dimetil-propilcarbamoil)-1-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-ilmetil]-2-hidroxiheptil}carbámico obtenido en el Ejemplo (116j) (0,19 mmol) en cloruro de metileno (0,8 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después de concentración a presión reducida, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico se añadió a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: cloruro de metileno/metanol/trietilamina = 100/10/1). Se añadieron 5,8 mg de ácido fumárico (0,05 mmol) a una solución de 52 mg de (2,2-dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-propilhexanoico obtenida anteriormente (0,1 mmol) en metanol (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió cloruro de metileno (0,5 ml) al residuo. Se añadió más cantidad de éter diisopropílico (5 ml) y el sólido se recogió por filtración para obtener 46 mg del compuesto del título (rendimiento: 84%).

Sólido incoloro.

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,56-7,54 (m, 1H), 7,42-7,32 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 3,72-3,48 (m, 3H), 3,37-3,13 (m, 4H), 2,92-2,88 (m, 1,6H), 2,67-2,64 (m, 1,8H), 2,52-2,47 (m, 0,6H), 1,89-1,82 (m, 1H), 1,66-1,58 (m, 2H), 1,47-1,36 (m, 3H), 1,30-1,26 (m, 6H), 0,97-0,93 (m, 12H). espectro de masas (FAB^+), m/z: 495 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Ejemplo 117)

Isobutilamida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-propilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 2-218)

Se obtuvieron 133 mg del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 80%) de la misma manera que en los Ejemplos (1n) y (1o) usando éster terc-butílico del ácido {(S)-2-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-1-[(2S,4R)-5-oxo-4-etiltetrahidrofuran-2-il]etil}carbámico obtenido en el Ejemplo (116i) e isobutilamina.

Sólido incoloro.

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,55-7,53 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 3,66-3,50 (m, 4H), 3,38-3,11 (m, 3H), 2,98-2,90 (m, 1,6H), 2,81-2,71 (m, 0,8H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,51 (dd, 0,6H, J = 13,5 Hz, 4,5 Hz), 1,89-1,77 (m, 2H), 1,67-1,58 (m, 2H), 1,49-1,34 (m, 3H), 1,29-1,26 (m, 6H), 0,96-0,92 (m, 9H). espectro de masas (FAB^+), m/z: 481 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Ejemplo 118)

(2,2-Dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-propilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 2-213)

Se obtuvieron 155 mg del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 74%) de la misma manera que en los Ejemplos (11) a (1o) usando (3R,5S)-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]-3-propildihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (116 g), 5,5-dimetil-1-(2-metilfenil)piperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (51d) y (2,2-dimetilpropil)amina.

Sólido incoloro.

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,32-7,24 (m, 3H), 7,19-7,11 (m, 1H), 6,67(1H, s), 3,69-3,50 (m, 3H), 3,37-3,10 (m, 4H), 2,93-2,87 (m, 1,6H), 2,77 (dd, 0,4H, J = 13,2 Hz, 10,2 Hz), 2,69-2,60 (m, 1,4H), 2,47 (dd, 0,6H, J = 13,4 Hz, 4,3 Hz), 2,24 (s, 1,2H), 2,23 (s, 1,8H), 1,89-1,82 (m, 1H), 1,68-1,33 (m, 5H), 1,27-1,24 (m, 6H), 0,97-0,90 (m, 12H). espectro de masas (FAB^+), m/z: 475 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Ejemplo 119)

(2,2-Dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-propilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 2-217)

Se obtuvieron 103 mg del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 74%) de la misma manera que en los Ejemplos (11) a (1o) usando (3R,5S)-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]-3-propildihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (116 g), 1-(2-cloro-5-fluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (62d) y (2,2-dimetilpropil)amina.

Sólido incoloro.

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,59-7,55 (m, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 3,70-3,46 (m, 3H), 3,36-3,13 (m, 4H), 2,90-2,88 (m, 1,6H), 2,72-2,65 (m, 1,8H), 2,52-2,49 (m, 0,6H), 1,89-1,83 (m, 1H), 1,66-1,58 (m, 2H), 1,43-1,35 (m, 3H), 1,30-1,26 (m, 6H), 0,97-0,93 (m, 12H). espectro de masas (FAB^+), m/z: 513 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Ejemplo 120)

Isobutilamida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-propilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (N° de Compuesto Ejemplar 2-211)

5 Se obtuvieron 70 mg del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 73%) de la misma manera que en los Ejemplos (11) a (1o) usando (3R,5S)-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]-3-propildihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (116 g), 5,5-dimetil-1-(5-fluoro-2-metilfenil)piperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (70d) e isobutilamina. Sólido incoloro.

10 Espectro de RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz), δ: 7,33-7,30 (m, 1H), 7,06-6,93 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 3,71-3,36 (m, 3H), 3,34-3,11 (m, 4H), 2,95-2,90 (m, 1,6H), 2,80-2,75 (m, 0,4H), 2,66-2,60 (m, 1,4H), 2,49-2,46 (m, 0,6H), 2,20 (s, 3H), 1,87-1,76 (m, 2H), 1,63-1,55 (m, 2H), 1,37-1,34 (m, 3H), 1,26-1,22 (m, 6H), 0,96-0,92 (m, 9H). espectro de masas (FAB⁺), m/z: 478 ((M+H)⁺).

(Ejemplo 121)

(2,2-Dimetilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-2-ciclopropil-4-hidroxihexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (N° de Compuesto Ejemplar 2-208)

(121a) (S)-4-Bencil-3-[(2S,4E)-6-benciloxi-2-ciclopropilhex-4-enoil]oxazolidin-2-ona

15 Se obtuvieron 23,0 g del compuesto del título (rendimiento: 69%) de la misma manera que en el Ejemplo (76a) usando (S)-4-bencil-3-propioniloxazolidin-2-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 7 y [(E)-4-bromobut-2-eniloximetil]benceno obtenido en el Ejemplo de Referencia 4. Líquido incoloro.

20 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,34-7,22 (m, 8H), 7,18-7,13 (m, 2H), 5,79 (dt, 1H, J = 15,6 Hz, 6,8 Hz), 5,69 (dt, 1H, J = 15,6 Hz, 5,8 Hz), 4,74-4,66 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,20-4,07 (m, 2H), 3,97 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 3,34-3,26 (m, 2H), 2,67-2,56 (m, 2H), 2,55-2,46 (m, 1H), 1,16-1,05 (m, 1H), 0,63-0,55 (m, 1H), 0,52-0,44 (m, 1H), 0,32-0,20 (m, 2H).

(121b) Ácido (2S,4E)-6-benciloxi-2-ciclopropilhex-4-enoico

25 Se obtuvieron 14,3 g del compuesto del título (rendimiento: cuant.) de la misma manera que en el Ejemplo (76b) usando (S)-4-bencil-3-[(2S,4E)-6-benciloxi-2-ciclopropilhex-4-enoil]oxazolidin-2-ona obtenida en el Ejemplo (121a). Líquido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz), δ: 7,37-7,26 (m, 5H), 5,75 (dt, 1H, J = 15,6 Hz, 6,4 Hz), 5,69 (dt, 1H, J = 15,6 Hz, 5,4 Hz), 4,49 (s, 2H), 3,98 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 2,57-2,49 (m, 1H), 2,48-2,40 (m, 1H), 1,73-1,65 (m, 1H), 1,01-0,92 (m, 1H), 0,64-0,51 (m, 2H), 0,39-0,32 (m, 1H), 0,22-0,15 (m, 1H).

(121c) (3S,5S)-5-[(R)-2-Benciloxi-1-hidroxietil]-3-ciclopropildihidrofuran-2-ona

30 Se obtuvieron 10,3 g del compuesto del título (rendimiento: 72%) de la misma manera que en el Ejemplo (76c) usando ácido (2S,4E)-6-benciloxi-2-ciclopropilhex-4-enoico obtenido en el Ejemplo (121b). Líquido incoloro.

35 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,41-7,30 (m, 5H), 4,59 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 4,55 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 4,53-4,47 (m, 1H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,63 (dd, 1H, J = 9,8 Hz, 4,4 Hz), 3,56 (dd, 1H, J = 9,8 Hz, 6,4 Hz), 2,48-2,39 (m, 2H), 2,29-2,22 (m, 1H), 2,11-2,04 (m, 1H), 1,00-0,92 (m, 1H), 0,70-0,62 (m, 1H), 0,57-0,50 (m, 1H), 0,48-0,41 (m, 1H), 0,32-0,25 (m, 1H).

(121d) (R)-2-Benciloxi-1-[(2S,4S)-4-ciclopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil éster del ácido metanosulfónico

40 Se obtuvo 16,0 g del compuesto del título (rendimiento: cuant.) de la misma manera que en el Ejemplo (76d) usando (3S, 5S)-5-[(R)-2-benciloxi-1-hidroxietil]-3-ciclopropildihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (121c). Líquido incoloro.

Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,41-7,28 (m, 5H), 4,86-4,79 (m, 1H), 4,69 (ddd, 1H, J = 7,8 Hz, 5,9 Hz, 5,5 Hz), 4,56 (s, 2H), 3,77 (dd, 1H, J = 10,6 Hz, 6,7 Hz), 3,73 (dd, 1H, J = 10,6 Hz, 5,5 Hz), 3,04 (s, 3H), 2,52-2,43 (m, 1H), 2,28-2,21 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 1H), 1,00-0,90 (m, 1H), 0,70-0,62 (m, 1H), 0,59-0,50 (m, 1H), 0,48-0,40 (m, 1H), 0,33-0,25 (m, 1H).

45 (121e) (3S,5S)-5-[(S)-1-Azido-2-benciloxietil]-3-ciclopropildihidrofuran-2-ona

Se obtuvieron 10,5 g del compuesto del título (rendimiento: 77%) de la misma manera que en el Ejemplo (76e) usando (R)-2-benciloxi-1-[(2S,4S)-4-ciclopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil éster del ácido metanosulfónico obtenido en el Ejemplo (121d). Líquido incoloro.

50 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,41-7,28 (m, 5H), 4,64-4,59 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,76 (d, 2H, J = 6,3 Hz),

3,65 (ddd, 1H, J = 6,3 Hz, 5,5 Hz, 3,1 Hz), 2,38-2,27 (m, 2H), 2,18-2,07 (m, 1H), 0,99-0,88 (m, 1H), 0,70-0,61 (m, 1H), 0,57-0,41 (m, 2H), 0,31-0,23 (m, 1H).

(121f) N-((S)-1-[(2S,4S)-4-Ciclopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]-2-hidroxietil)-2-nitrobenzenosulfonamida

5 Se obtuvieron 4,00 g del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 38%) de la misma manera que en el Ejemplo (1f) usando (3S,5S)-5-[(S)-1-azido-2-benciloxietil]-3-ciclopropildihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (121e). Sólido incoloro.

Rotación óptica, $[\alpha]_D^{240\text{ }^\circ\text{C}} = +51,3^\circ$ (c = 1,00, MeOH).

10 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 8,16-8,10 (m, 1H), 7,94-7,88 (m, 1H), 7,79-7,73 (m, 2H), 5,81 (d a, 1H, J = 7,8 Hz), 4,71 (ddd, 1H, J = 7,6 Hz, 6,5 Hz, 2,7 Hz), 3,74-3,61 (m, 3H), 2,54 (ddd, 1H, J = 13,1 Hz, 9,6 Hz, 6,3 Hz), 2,34-2,27 (m, 1H), 2,16 (ddd, 1H, J = 13,3 Hz, 7,8 Hz, 5,5 Hz), 1,87-1,81 (m, 1H), 1,00-0,90 (m, 1H), 0,68-0,60 (m, 1H), 0,58-0,50 (m, 1H), 0,48-0,41 (m, 1H), 0,33-0,25 (m, 1H).

(121 g) (3S,5S)-5-[(S)-1-(2-Nitrobenzenosulfonyl)aziridin-2-il]-3-ciclopropildihidrofuran-2-ona

15 Se obtuvieron 1,2 g del compuesto del título (rendimiento: 63%) de la misma manera que en el Ejemplo (1g) usando N-((S)-1-[(2S,4S)-4-ciclopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]-2-hidroxietil)-2-nitrobenzenosulfonamida obtenida en el Ejemplo (121f).

Líquido incoloro.

20 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 8,10 (dd, 1H, J = 7,4 Hz, 1,6 Hz), 7,84-7,72 (m, 3H), 4,77 (dt, 1H, J = 8,2 Hz, 2,7 Hz), 3,25-3,22 (m, 1H), 2,82 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 2,64 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 2,56-2,50 (m, 1H), 2,39 (dd, 1H, J = 18,0 Hz, 9,0 Hz), 2,28 (dt, 1H, J = 12,9 Hz, 9,0 Hz), 0,92-0,84 (m, 1H), 0,70-0,63 (m, 1H), 0,55-0,40 (m, 2H), 0,27-0,21 (m, 1H).

(121h) (2,2-Dimetilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-2-ciclopropil-4-hidroxi-hexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato)

25 Se obtuvieron 63 mg del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 33%) de la misma manera que en los Ejemplos (11) a (1o) usando (3S,5S)-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonyl)aziridin-2-il]-3-ciclopropildihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (121 g), 1-(2-clorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (1k) y (2,2-dimetilpropil)amina. Sólido incoloro.

30 Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,55-7,54 (m, 1H), 7,42-7,32 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 3,67-3,54 (m, 3H), 3,37-3,15 (m, 4H), 2,98-2,93 (m, 0,6H), 2,84-2,72 (m, 1,8H), 2,53-2,51 (m, 0,6H), 2,07-2,02 (m, 1H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,31-1,26 (m, 6H), 1,01-0,93 (m, 10H), 0,63-0,59 (m, 1H), 0,54-0,50 (m, 1H), 0,46-0,41 (m, 1H), 0,26-0,21 (m, 1H). espectro de masas (FAB^+), m/z: 493 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Ejemplo 122)

(2,2-Dimetilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-2-ciclopropil-4-hidroxi-hexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (N° de Compuesto Ejemplar 2-209)

35 Se obtuvieron 67 mg del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 83%) de la misma manera que en los Ejemplos (11) a (1o) usando (3S,5S)-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonyl)aziridin-2-il]-3-ciclopropildihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (121 g), 1-(2-cloro-5-fluorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (62d) y (2,2-dimetilpropil)amina. Sólido incoloro.

40 Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz), δ : 7,88 (s a, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,21-7,18 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 3,63-3,53 (m, 3H), 3,39-3,16 (m, 4H), 2,98-2,93 (m, 0,6H), 2,84-2,74 (m, 1,8H), 2,53-2,49 (m, 0,6H), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,30-1,26 (m, 6H), 0,99-0,93 (m, 10H), 0,63-0,61 (m, 1H), 0,53-0,51 (m, 1H), 0,45-0,43 (m, 1H), 0,25-0,22 (m, 1H). Espectro de masas (FAB^+), m/z: 511 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Ejemplo 123)

45 (2,2-Dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-2-isobutil-4-hidroxi-hexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (N° de Compuesto Ejemplar 2-229)

(123a) (S)-4-Bencil-3-[(2R,4E)-6-benciloxi-2-isobutilhex-4-enoil]oxazolidin-2-ona

50 Se obtuvieron 26,9 g del compuesto del título (rendimiento: 71%) de la misma manera que en el Ejemplo (76a) usando (S)-4-bencil-3-(4-metilpentanoil)oxazolidin-2-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 8 y [(E)-4-bromobut-2-eniloximetil]benceno obtenido en el Ejemplo de Referencia 4.

Líquido incoloro.

5 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 7,32-7,24 (m, 8H), 7,15 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 5,76 (dt, 1H, J = 15,6 Hz, 6,8 Hz), 5,67 (dt, 1H, J = 15,6 Hz, 5,9 Hz), 4,68-4,64 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,17-4,09 (m, 2H), 4,07-4,01 (m, 1H), 3,97 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 3,29 (dd, 1H, J = 13,2 Hz, 3,4 Hz), 2,61 (dd, 1H, J = 13,2 Hz, 10,1 Hz), 2,47-2,41 (m, 1H), 2,36-2,31 (m, 1H), 1,76-1,70 (m, 1H), 1,60-1,52 (m, 1H), 1,35-1,29 (m, 1H), 0,91 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 0,89 (d, 3H, J = 6,4 Hz).

(123b) Ácido (2R,4E)-6-benciloxi-2-isobutilhex-4-enoico

Se obtuvieron 21,05 g del compuesto del título (rendimiento: cuant.) de la misma manera que en el Ejemplo (76b) usando (S)-4-bencil-3-[(2R,4E)-6-benciloxi-2-isobutilhex-4-enoil]oxazolidin-2-ona obtenida en el Ejemplo (123a).

Líquido incoloro.

10 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,36-7,26 (m, 5H), 5,72-5,62 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,98-3,96 (m, 2H), 2,57-2,50 (m, 1H), 2,41-2,34 (m, 1H), 2,28-2,22 (m, 1H), 1,68-1,56 (m, 2H), 1,33-1,27 (m, 1H), 0,91 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 0,90 (d, 3H, J = 6,3 Hz).

(123c) (3R,5S)-5-[(R)-2-Benciloxi-1-hidroxietil]-3-isobutildihidrofuran-2-ona

15 Se obtuvieron 16,84 g del compuesto del título (rendimiento: 84%) de la misma manera que en el Ejemplo (76c) usando ácido (2R,4E)-6-benciloxi-2-isobutilhex-4-enoico obtenido en el Ejemplo (123b).

Líquido incoloro.

20 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,38-7,30 (m, 5H), 4,58 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 4,55 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 4,49-4,45 (m, 1H), 3,89-3,85 (m, 1H), 3,64 (dd, 1H, J = 9,8 Hz, 4,4 Hz), 3,56 (dd, 1H, J = 9,8 Hz, 5,9 Hz), 2,72-2,66 (m, 1H), 2,51-2,45 (m, 2H), 1,94 (dt, 1H, J = 13,2 Hz, 8,3 Hz), 1,75-1,67 (m, 2H), 1,37-1,30 (m, 1H), 0,95 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 0,91 (d, 3H, J = 6,4 Hz).

(123d) (R)-2-Benciloxi-1-[(2S,4R)-4-isobutil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil éster del ácido metanosulfónico

Se obtuvieron 18,98 g del compuesto del título (rendimiento: 93%) de la misma manera que en el Ejemplo (76d) usando (3R, 5S)-5-[(R)-2-benciloxi-1-hidroxietil]-3-isobutildihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (123c).

Líquido incoloro.

25 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 7,38-7,30 (m, 5H), 4,85-4,80 (m, 1H), 4,66-4,62 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,76 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 3,04 (s, 3H), 2,73-2,66 (m, 1H), 2,54-2,49 (m, 1H), 2,02-1,86 (m, 1H), 1,74-1,65 (m, 2H), 1,38-1,31 (m, 1H), 0,95 (d, 3H, J = 5,9 Hz), 0,91 (d, 3H, J = 5,9 Hz).

(123e) (3R,5S)-5-[(S)-1-Azido-2-benciloxietil]-3-isobutildihidrofuran-2-ona

30 Se obtuvieron 14,80 g del compuesto del título (rendimiento: 87%) de la misma manera que en el Ejemplo (76e) usando (R)-2-benciloxi-1-[(2S,4R)-4-isobutil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil éster del ácido metanosulfónico obtenido en el Ejemplo (123d).

Líquido incoloro.

35 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 7,38-7,30 (m, 5H), 4,61-4,55 (m, 3H), 3,76 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 3,68-3,65 (m, 1H), 2,84-2,77 (m, 1H), 2,35-2,30 (m, 1H), 2,00 (dt, 1H, J = 13,2 Hz, 8,3 Hz), 1,75-1,64 (m, 2H), 1,34-1,28 (m, 1H), 0,95 (d, 3H, J = 5,9 Hz), 0,92 (d, 3H, J = 5,9 Hz).

(123f) N-[(S)-1-[(2S,4R)-4-Isobutil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]-2-hidroxietil]-2-nitrobenzenosulfonamida

Se obtuvieron 11,72 g del compuesto del título (rendimiento total en dos etapas: 65%) de la misma manera que en el Ejemplo (1f) usando (3R,5S)-5-[(S)-1-azido-2-benciloxietil]-3-isobutildihidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (123e).

Sólido incoloro.

40 Rotación óptica, $[\alpha]_D^{239\text{ °C}} = +37,8^\circ$ (c = 1,00, MeOH).

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 8,15-8,11 (m, 1H), 7,92-7,88 (m, 1H), 7,77-7,74 (m, 2H), 5,87 (d a, 1H, J = 7,8 Hz), 4,69-4,66 (m, 1H), 3,72-3,62 (m, 3H), 2,85-2,79 (m, 1H), 2,57 (ddd, 1H, J = 13,2 Hz, 9,8 Hz, 5,4 Hz), 2,05 (dt, 1H, J = 13,2 Hz, 5,4 Hz), 1,98 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 1,72-1,65 (m, 2H), 1,37-1,30 (m, 1H), 0,95 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 0,91 (d, 1H, J = 6,4 Hz).

45 (123 g) (3R,5S)-5-[(S)-1-(2-Nitrobenzenosulfonyl)aziridin-2-il]-3-isobutildihidrofuran-2-ona

1,76 g del compuesto del título (rendimiento: 92%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo (1g) usando N-[(S)-1-[(2S,4R)-4-isobutil-5-oxotetrahidrofuran-2-il]-2-hidroxietil]-2-nitrobenzenosulfonamida obtenida en el Ejemplo (123f).

Líquido de color amarillo.

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 8,13 (dd, 1H, J = 7,4 Hz, 1,6 Hz), 7,83-7,73 (m, 3H), 4,78 (dt, 1H, J = 8,6 Hz, 2,0 Hz), 3,27-3,24 (m, 1H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,83 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 2,66 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 2,61 (ddd, 1H, J = 12,9 Hz, 9,4 Hz, 2,4 Hz), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,77-1,62 (m, 2H), 1,28 (ddd, 1H, J = 12,9 Hz, 10,6 Hz, 4,7 Hz), 0,95 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 0,92 (d, 3H, J = 6,3 Hz).

- 5 (123h) (2,2-Dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isobutilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato)

Se obtuvieron 122 mg del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 66%) de la misma manera que en los Ejemplos (11) a (1o) usando (3R,5S)-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]-3-isobutilhidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (123 g), 1-(2-clorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (1k) y (2,2-dimetilpropil)amina.
Sólido incoloro.

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz), δ : 8,01 (s a, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 6,70 (s, 1H), 3,73-3,48 (m, 3H), 3,38-3,18 (m, 4H), 2,97-2,82 (m, 1,6H), 2,77-2,68 (m, 1,8H), 2,50 (dd, 0,6H, J = 13,3 Hz, 3,9 Hz), 1,84-1,78 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 3H), 1,33-1,22 (m, 7H), 0,97-0,93 (m, 15H). Espectro de masas (FAB^+), m/z: 509 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

15 **(Ejemplo 124)**

Isobutilamida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isobutilhexanoico, hemifumarato (1/2 fumarato) (Nº de Compuesto Ejemplar 2-230)

- Se obtuvieron 160 mg del compuesto del título (rendimiento total en cuatro etapas: 70%) de la misma manera que en los Ejemplos (11) a (1o) usando (3R,5S)-5-[(S)-1-(2-nitrobenzenosulfonil)aziridin-2-il]-3-isobutilhidrofuran-2-ona obtenida en el Ejemplo (123g), 1-(2-clorofenil)-5,5-dimetilpiperazin-2-ona obtenida en el Ejemplo (1k) e isobutilamina.
Sólido incoloro.

Espectro de RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz), δ : 8,14 (s a, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 6,69 (s, 1H), 3,67-3,47 (m, 3H), 3,37-3,13 (m, 4H), 2,97-2,87 (m, 1,6H), 2,74-2,64 (m, 1,8H), 2,50 (dd, 0,6H, J = 13,5 Hz, 3,3 Hz), 1,83-1,77 (m, 2H), 1,64-1,57 (m, 3H), 1,31-1,23 (m, 7H), 0,98-0,92 (m, 12H). Espectro de masas (FAB^+), m/z: 495 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

25 **(Ejemplo de Referencia 1)**

(2R)-1-(Benciloxi)but-3-en-2-ol

(1a) {(4S,5S)-5-[(Benciloxi)metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il}metanol

- Se añadieron en porciones 7,71 g de hidruro sódico (contenido: 60%) (193 mmol) a una solución de 30,92 g de (+)-2,3-O-isopropilideno-L-treitol (191 mmol) en N,N-dimetilformamida (285 ml) en una atmósfera de nitrógeno y en refrigeración con hielo durante 45 minutos y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora. Se añadieron 23,8 ml de bromuro de bencilo (200 mmol) a la mezcla de reacción durante 30 minutos y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante tres horas. Se añadieron 2,2 ml de ácido acético (38 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: n-hexano/acetato de etilo = 2/1 - 1/1) para obtener 35,27 g del compuesto del título (rendimiento: 73%).
Líquido de color amarillo.

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,38-7,28 (m, 5H), 4,59 (s, 2H), 4,08-4,03 (m, 1H), 3,97-3,93 (m, 1H), 3,77 (dt, 1H, J = 11,7 Hz, 4,3 Hz), 3,71-3,65 (m, 2H), 3,56 (dd, 1H, J = 9,8 Hz, 5,9 Hz), 2,17 (dd, 1H, J = 8,2 Hz, 4,7 Hz), 1,42 (s, 3H), 1,41 (s, 3H).

(1b) Metanosulfonato de {(4S,5S)-5-[(benciloxi)metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il}metilo

- Una solución de 19,21 g de cloruro de metanosulfonilo (168 mmol) en cloruro de metileno (90 ml) se añadió a una solución de 35,27 g de {(4S,5S)-5-[(benciloxi)metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il}metanol obtenido en el Ejemplo de Referencia (1a) (140 mmol) y 29,2 ml de trietilamina (210 mmol) en cloruro de metileno (270 ml) en refrigeración con hielo durante 30 minutos, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Se añadieron 0,76 ml de agua (42 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 46,19 g del compuesto del título en bruto.

Líquido de color amarillo.

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 7,37-7,28 (m, 5H), 4,58 (s, 2H), 4,42 (dd, 1H, $J = 11,2$ Hz, 3,4 Hz), 4,27 (dd, 1H, $J = 11,2$ Hz, 5,4 Hz), 4,15-4,11 (m, 1H), 4,07-4,03 (m, 1H), 3,69 (dd, 1H, $J = 9,8$ Hz, 4,9 Hz), 3,58 (dd, 1H, $J = 9,8$ Hz, 5,4 Hz), 3,02 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,42 (s, 3H).

(1c) (4S,5S)-4-[(Benciloxi)metil]-5-(yodometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano

- 5 Una solución de 46,19 g de del metanosulfonato de {(4S,5S)-5-[(benciloxi)metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il}metilo en bruto obtenido en el Ejemplo de Referencia (1b) (140 mmol) y 62,87 g de yoduro sódico (419 mmol) en acetonitrilo (420 ml) se agitó a 80 °C durante 22 horas. La mezcla de reacción se enfrió, después se concentró a presión reducida y se diluyó con agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1,5 M de sulfito sódico, agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 49,20 g del compuesto del título en bruto.
- 10 Líquido de color amarillo.

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,38-7,27 (m, 5H), 4,59 (s, 2H), 3,99-3,95 (m, 1H), 3,9-3,84 (m, 1H), 3,67 (dd, 1H, $J = 10,2$ Hz, 5,1 Hz), 3,64 (dd, 1H, $J = 10,2$ Hz, 5,1 Hz), 3,35 (dd, 1H, $J = 10,6$ Hz, 5,1 Hz), 3,28 (dd, 1H, $J = 10,6$ Hz, 5,1 Hz), 1,47 (s, 3H), 1,42 (s, 3H).

- 15 (1d) (2R)-1-(Benciloxi)but-3-en-2-ol

- Una mezcla de 49,20 g del (4S,5S)-4-[(benciloxi)metil]-5-(yodometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano en bruto obtenido en el Ejemplo de Referencia (1c) (136 mmol) y 26,66 g de polvo de cinc (408 mmol) en etanol (420 ml) se agitó a 80 °C durante tres horas. Después de enfriar la mezcla de reacción, el polvo de cinc sin reaccionar se separó por filtración usando Celite 545 y se lavó con etanol. El filtrado se concentró a presión reducida y se diluyó con ácido clorhídrico 1 M, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con agua, una solución acuosa 1,5 M de sulfito sódico y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 24,29 g del compuesto del título en bruto.
- 20 Líquido de color amarillo.

- 25 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 7,38-7,29 (m, 5H), 5,84 (ddd, 1H, $J = 17,1$ Hz, 10,3 Hz, 5,4 Hz), 5,37 (dt, 1H, $J = 17,1$ Hz, 1,5 Hz), 5,20 (dt, 1H, $J = 10,3$ Hz, 1,5 Hz), 4,58 (s, 2H), 4,38-4,33 (m, 1H), 3,55 (dd, 1H, $J = 9,8$ Hz, 3,4 Hz), 3,38 (dd, 1H, $J = 9,8$ Hz, 7,8 Hz), 2,41 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz).

(Ejemplo de Referencia 2)

3-Amino-2,2-di(metil)propionamida

(2a) 3-Benciloxicarbonilamino-2,2-di(metil)propanol

- 30 Se añadieron 50,0 g de N-(benciloxicarboniloxi)succinimida (200 mmol) a una solución de 13,8 g de 3-amino-2,2-dimetilpropanol (134 mmol) en tetrahidrofurano (140 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: tolueno/ acetato de etilo = 9/1 - 3/1) para obtener 29,52 g del compuesto del título (rendimiento: 93%).
- 35 Líquido incoloro.

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,39-7,31 (m, 5H), 5,16 (s a, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,42 (t, 1H, $J = 7,0$ Hz), 3,22 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz), 3,04 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz), 0,86 (s, 6H).

- 40 (2b) 3-Benciloxicarbonilamino-2,2-di(metil)propionamida

- Se añadieron 11,6 g de peryodato sódico (54,2 mmol) y 0,2 g de tricloruro de rutenio (0,96 mmol) a una solución de 4,6 g de 3-benciloxicarbonilamino-2,2-di(metil)propanol obtenido en el Ejemplo de Referencia (2a) (19,4 mmol) en un disolvente mixto de tetracloruro de carbono (40 ml), acetonitrilo y agua (40 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron 11,6 g de peryodato sódico (54,2 mmol) y 0,2 g de tricloruro de rutenio (0,96 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante tres días. La mezcla de reacción se diluyó con agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, se añadieron 300 ml de una solución acuosa saturada de carbonato potásico al residuo, seguido de lavado con acetato de etilo. La fase acuosa se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 3,16 g de ácido 3-benciloxicarbonilamino-2,2-di(metil)propiónico en bruto. Se añadieron 3,0 g de 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (18,5 mmol) a una solución de 3,1 g del ácido 3-benciloxicarbonilamino-2,2-di(metil)propiónico en bruto obtenido anteriormente (12,3 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadieron 20 ml de una solución acuosa al 28% amoniaco (914 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante
- 45
- 50
- 55

una hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, se añadieron 300 ml de una solución acuosa saturada de carbonato potásico al residuo, seguido de lavado con acetato de etilo. La fase acuosa se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: acetato de etilo/n-hexano = 2/1 - 3/1) para obtener 2,54 g del compuesto del título (rendimiento: 54%).
Líquido incoloro.

10 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,36-7,28 (m, 5H), 5,82 (s a, 1H), 5,71 (s a, 1H), 5,48 (s a, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,31 (d, 2H, J = 6,7 Hz), 1,21 (s, 6H).

(2c) 3-Amino-2,2-di(metil)propionamida

15 Una suspensión de 2,5 g de 3-benciloxicarbonilamino-2,2-di(metil)propionamida obtenida en el Ejemplo de Referencia (2b) (10 mmol) y 1,2 g de paladio al 7,5%-carbono (50% húmedo) en etanol (50 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante dos horas. El hidrógeno en el recipiente de reacción se reemplazó por nitrógeno. Después, se separó el paladio-carbono por filtración y se lavó con etanol. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió n-hexano al residuo, y el sólido precipitado se recogió por filtración para obtener 0,99 g del compuesto del título (rendimiento: 85%).
20 Sólido incoloro.

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7,73 (s a, 1H), 5,68 (s a, 1H), 2,78 (s, 2H), 1,16 (s, 6H).

(Ejemplo de Referencia 3)

Éster terc-butílico del ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbámico

(3a) Éster terc-butílico del ácido (2-hidroxi-1,1-dimetiletil)carbámico

25 Se añadieron 230,4 ml de dicarbonato di-t-butilo (1,00 mol) a una solución de 98,05 g de 2-amino-2-metil-1-propanol (1,10 mol) y 154 ml de trietilamina (1,10 mol) en cloruro de metileno (500 ml) a temperatura ambiente durante 20 minutos, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la
30 filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 189,25 g del compuesto del título en bruto (rendimiento: cuant.).
Sólido incoloro.

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 4,64 (s a, 1H), 4,01 (s a, 1H), 3,59 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 1,43 (s, 9H), 1,25 (s, 6H).

35 (3b) Éster terc-butílico del ácido (1,1-dimetil-2-oxoetil)carbámico

Se añadieron 0,94 g de N-óxido tetrametilpiperidina (6,0 mmol) y 3,57 g de bromuro potásico (30 mmol) a una solución de 56,78 g de éster terc-butílico del ácido (2-hidroxi-1,1-dimetiletil)carbámico obtenido en el Ejemplo de Referencia (3a) (300 mmol) en una mezcla de cloruro de metileno (500 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (525 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadieron 534
40 ml de una solución acuosa al 5% de hipoclorito sódico (360 mmol) a la mezcla de reacción en refrigeración con hielo durante 1,5 horas y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se devolvió a temperatura ambiente, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió
45 hexano al residuo y el sólido se recogió por filtración para obtener 42,32 g del compuesto del título (rendimiento: 79%).
Sólido incoloro.

Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 9,43 (s, 1H), 4,97 (s a, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,33 (s, 6H).

(Ejemplo de Referencia 4)

[(E)-4-Bromobut-2-eniloximetil]benceno

50 Una solución de 10,8 ml de alcohol bencílico (103 mmol), 3,16 g de bisulfato de tetrabutilamonio (58,5 mmol) y 8,63 g de hidróxido sódico (840 mmol) en agua (45,6 ml) se añadió a una solución de 20,0 g de trans-1,4-dibromo-2-buteno (94,7 mmol) en cloruro de metileno (80 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante dos días. La mezcla de reacción se diluyó con 300 ml de agua, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica

se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elusión: n-hexano/acetato de etilo = 20/1) para obtener 10,9 g del compuesto del título (rendimiento: 48%). Líquido de color amarillo.

- 5 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,40-7,25 (m, 5H), 6,03-5,94 (m, 1H), 5,93-5,84 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,05 (dd, 1H, J = 5,4 Hz, 1,0 Hz), 3,97 (dd, 1H, J = 7,4, 0,8 Hz).

(Ejemplo de Referencia 5)

(S)-4-Bencil-3-butirilo oxazolidin-2-ona

- 10 Se añadieron 90 ml de una solución de n-butillitio en n-hexano (1,60 mol/l) (144 mmol) a una solución de 25,0 g de (S)-4-bencil-2-oxazolidinona (141 mmol) en tetrahidrofurano (600 ml) en una atmósfera de nitrógeno y a -78 °C durante 10 minutos, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Después, se añadieron 16,5 ml de cloruro de n-butirilo (156 mmol) durante 10 minutos. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos y después se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante tres horas. Se añadieron 90 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con 300 ml de agua, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 35,3 g del compuesto del título en bruto. Líquido de color amarillo.

- 20 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,37-7,19 (m, 5H), 4,71-4,64 (m, 1H), 4,23-4,14 (m, 2H), 3,30 (dd, 1H, J = 13,3 Hz, 3,5 Hz), 3,01-2,83 (m, 2H), 2,77 (dd, 1H, J = 13,3 Hz, 9,4 Hz), 1,79-1,68 (m, 2H), 1,01 (t, 3H, J = 7,4 Hz).

(Ejemplo de Referencia 6)

(S)-4-Bencil-3-pentanoil oxazolidin-2-ona

- 25 Se añadieron 90 ml de una solución de n-butillitio en n-hexano (1,60 mol/l) (144 mmol) a una solución de 25,0 g de (S)-4-bencil-2-oxazolidinona (141 mmol) en tetrahidrofurano (600 ml) en una atmósfera de nitrógeno y a -78 °C durante 10 minutos y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Después, se añadieron 19,0 ml de cloruro de n-valerilo (159 mmol) durante 10 minutos. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos y después se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante tres horas. Se añadieron 90 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con 300 ml de agua, seguido de la extracción con cloruro de metileno. Después, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 37,3 g del compuesto del título en bruto. Líquido de color amarillo.

- 35 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,36-7,19 (m, 5H), 4,71-4,64 (m, 1H), 4,23-4,14 (m, 2H), 3,30 (dd, 1H, J = 13,3 Hz, 3,5 Hz), 3,02-2,86 (m, 2H), 2,77 (dd, 1H, J = 13,5 Hz, 9,8 Hz), 1,73-1,64 (m, 2H), 1,47-1,37 (m, 2H), 0,96 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

(Ejemplo de Referencia 7)

(S)-4-Bencil-3-(2-ciclopropilacetil)oxazolidin-2-ona

- 40 Se obtuvieron 21,0 g del compuesto del título (rendimiento: 90%) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 5, usando (S)-4-bencil-2-oxazolidinona y cloruro de pivaloilo. Líquido incoloro.

- 45 Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,37-7,19 (m, 5H), 4,74-4,66 (m, 1H), 4,24-4,15 (m, 2H), 3,32 (dd, 1H, J = 13,7 Hz, 3,1 Hz), 2,94 (dd, 1H, J = 17,2 Hz, 7,0 Hz), 2,84-2,76 (m, 2H), 1,21-1,10 (m, 1H), 0,65-0,55 (m, 2H), 0,28-0,18 (m, 2H).

(Ejemplo de Referencia 8)

(S)-4-Bencil-3-(4-metilpentanoil)oxazolidin-2-ona

- 50 Se obtuvieron 27,1 g del compuesto del título en bruto (rendimiento: cuant.) de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 5, usando (S)-4-bencil-2-oxazolidinona y cloruro de 4-metilpentanoilo. Líquido de color amarillo.

- Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ: 7,36-7,20 (m, 5H), 4,70-4,64 (m, 1H), 4,22-4,15 (m, 2H), 3,30 (dd, 1H, J = 13,5 Hz, 3,3 Hz), 3,02-2,87 (m, 2H), 2,76 (dd, 1H, J = 13,3 Hz, 9,8 Hz), 1,70-1,54 (m, 3H), 0,95 (d, 6H, J = 6,3 Hz).

El compuesto of N° de Compuesto Ejemplar 1-11, 1-14, 1-18, 1-24, 1-47, 1-49, 1-54, 1-55, 1-71, 1-72, 1-73, 1-75, 1-79, 1-82, 1-85, 1-87, 1-121, 1-135, 1-142, 1-168, 1-179, 1-195, 1-197, 1-211, 1-213, 1-432, 1-612, 1-619, 1-645, 1-656, 1-672, 1-674, 1-690, 1-1041, 1-760, 1-770, 1-776, 1-825, 1-872, 1-900, 1-920, 1-935, 1-970, 1-971, 1-972, 1-973, 1-976, 1-978, 1-979, 1-980, 1-984, 1-985, 1-986, 1-987, 1-988, 1-989, 1-990, 1-991, 1-992, 1-993, 1-996, 1-997, 1-998, 1-999, 1-1000, 1-1001, 1-1002, 1-1003, 1-1006, 1-1007, 1-1008, 1-1009, 1-1010, 1-1011, 1-1012, 1-1015, 1-1016, 1-1018, 1-1019, 1-1020, 1-1021, 1-1024, 1-1025, 1-1026, 1-1027, 1-1028, 1-1029, 1-1030, 1-1032, 1-1033, 1-1034, 1-1035, 1-1036, 1-1037, 1-1039, 1-1040, 1-1042, 2-164, 2-170, 2-171, 2-173, 2-177, 2-178, 2-193, 2-194, 2-195, 2-196, 2-197, 2-201, 2-202, 2-203, 2-204, 2-205, 2-206, 2-207, 2-210, 2-212, 2-214, 2-215, 2-216, 2-219, 2-220, 2-221, 2-223, 2-224, 2-225, 2-226, 2-227, 2-228, 2-231, 2-232, 2-234, 2-239, 2-240, 3-4, o 3-18 se obtuvo de acuerdo con un procedimiento similar a los que se han descrito anteriormente.

(Ejemplo de ensayo 1) Ensayo de actividad inhibidora de renina

(1) Procedimiento 1

La actividad de la renina se midió como la proporción de angiotensina I generada tras la adición de renina humana y de una renina sintética como sustrato y su reacción a 37 °C.

La renina humana se expresó transitoriamente en células 293T y el medio acondicionado se usó como fuente de enzima. El medio acondicionado preparado se trató con tripsina para activar la renina humana. Después, 2 µl de una solución del compuesto de ensayo en un disolvente (tal como DMSO, etc.) o se añadió un disolvente hasta una concentración final de 1 % en vol. Además, se añadió un tampón (EDTA 1 mM, Tris-HCl 100 mM, pH 7,4) que contiene un sustrato de renina sintética (NH₂-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Thr-Glu-COOH), seguido de incubación a 37 °C durante una hora. La concentración de angiotensina I generada se midió mediante radioinmunoensayo [perlas de renina para RIA (marca registrada), Yamasa Corporation] de acuerdo con las instrucciones adjuntas. La actividad inhibidora de renina se evaluó a partir de CI₅₀, que es la concentración de cada compuesto de ensayo que inhibe el 50 % de la generación de angiotensina I.

(2) Procedimiento 2

La actividad de la renina se midió como la proporción de angiotensina I generada tras la adición de renina humana y de una renina sintética marcada con fluorescencia como sustrato y su reacción a 37 °C mediante el procedimiento de fluorescencia.

La renina humana se expresó transitoriamente en células 293T y el medio acondicionado se usó como fuente de enzima. El medio acondicionado preparado se trató con tripsina para activar la renina humana. Después, una solución del compuesto de ensayo en un disolvente (tal como DMSO, etc.) o se añadió un disolvente hasta una concentración final de 1 % en vol. Además, se añadió un tampón (EDTA 1 mM, Tris-HCl 100 mM, pH 7,4) que contiene un sustrato de renina sintética marcada con fluorescencia [Arg-Glu(EDANS)-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Thr-Lys(dabcil)-Arg], seguido de incubación a 37 °C durante 90 minutos. Tras la finalización de la incubación, se midió la concentración de la angiotensina I generada mediante fluorescencia (Ej.: 340 nm, Em: 492). La actividad inhibidora de renina se evaluó a partir de CI₅₀, que es la concentración de cada compuesto de ensayo que inhibe el 50 % de la generación de angiotensina I.

Los compuestos de los ejemplos 1 a 120 tenían, cada uno, una CI₅₀ de 100 nM o menor en el ensayo de acuerdo con el Procedimiento 2. El compuesto de la presente invención tiene una excelente actividad de inhibición de la renina y es útil como medicamento para tratar o prevenir la hipertensión.

(Ejemplo de ensayo 2) Ensayo de actividad de renina en plasma (ARP)

La actividad de la renina en plasma se midió como la cantidad de angiotensina I generada por unidad de tiempo a partir de angiotensinógeno endógeno y renina endógena mediante incubación de plasma a 37 °C.

El compuesto de ensayo o un disolvente (tal como DMSO etc.) se añadió a plasma combinado de monos cinomolgos. Se añadió un tampón de acuerdo con las instrucciones adjuntas, seguido de incubación a 37 °C durante una hora. La concentración de angiotensina I generada por unidad de tiempo se midió mediante radioinmunoensayo (véase el Ejemplo de ensayo 1). La actividad de la renina en plasma se evaluó a partir de CI₅₀, que es la concentración de cada compuesto de ensayo que inhibe el 50 % de la ARP.

El compuesto de la presente invención tiene una excelente actividad de inhibición de la renina en plasma y es útil como medicamento para tratar o prevenir la hipertensión.

(Ejemplo de ensayo 3) Ensayo ex vivo

Se recogieron muestras de plasma antes de la administración del compuesto de ensayo y 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la administración en animales normales o titís o monos cinomolgos en los que el sistema renina-angiotensina se potenció mediante ingestión de una dieta pobre en sodio (una semana) y la administración intramuscular de furosemida (3 o 10 mg/kg). El compuesto de ensayo se suspendió en metilcelulosa al 1 % y se forzó la administración

por vía oral. El plasma obtenido se incubó a 4 °C o a 37 °C y la concentración de la angiotensina I existente en cada solución de reacción se midió mediante radioinmunoensayo (véase el Ejemplo de ensayo 1).

5 La ARP se calculó como la concentración de angiotensina I generada por unidad de tiempo a partir del valor obtenido restando la concentración de la angiotensina I en la solución de reacción incubada a 4 °C de la concentración de angiotensina I en la solución de reacción incubada a 37 °C. La actividad inhibidora de la ARP del compuesto de ensayo se evaluó de la velocidad de inhibición de la ARP tras cada tiempo de administración contra la ARP antes de la administración del compuesto de ensayo.

10 El compuesto de la presente invención tiene una excelente actividad de inhibición de la ARP y un efecto de disminución de la concentración de angiotensina I en plasma y es útil como medicamento para tratar o prevenir la hipertensión.

(Ejemplo de ensayo 4) Ensayo de efecto reductor de la presión arterial

15 El ensayo se llevó a cabo usando ratones hipertensos dependientes de renina (ratones hipertensos de Tsukuba) obtenidos apareando ratones transgénicos de renina humana con ratones transgénicos de angiotensinógeno humano (Igaku no Ayumi (Journal of Clinical and Experimental Medicine), 1994, vol. 169, N° 5, pág. 422). La presión arterial se midió de forma no invasiva antes de la administración del compuesto de ensayo y 1,2,4,8 y 24 horas tras la administración en estado consciente. El compuesto de ensayo se suspendió en metilcelulosa al 1% y se forzó la administración por vía oral.

El compuesto de la presente invención tiene un excelente efecto reductor de la presión arterial y es útil como medicamento para tratar o prevenir la hipertensión.

(Ejemplo de ensayo 5) Ensayo de solubilidad

(1) Solución madre

El compuesto de ensayo se disolvió en dimetilsulfóxido (DMSO) hasta una concentración de 10 mM. La solución resultante se usó como solución madre (10 mM)

(2) Solución patrón

25 25 µl de la solución madre (10 mM) se añadió a un frasco de muestra para HPLC (hecho de cristal, volumen: 1,5 ml). Se añadieron 475 µl de acetonitrilo al frasco de muestras para HPLC y la solución resultante se mezcló bien. Después, se añadieron 500 µl de agua destilada, el frasco se cerró herméticamente y la solución resultante se mezcló bien. La solución resultante se usó como solución patrón (Pt, 250 µl).

(3) Solución de ensayo

30 Como solución de ensayo se usó la primera solución (JP1) o la segunda solución (JP2) de la Farmacopea japonesa, un tampón de acetato sódico-ácido acético (pH,0) o solución salina tamponada con fosfato (PBS, pH 7,4).

(4) Solución del compuesto de ensayo

35 En un microtubo se introdujeron 990 µl y después se añadieron 10 µl de la solución madre (10 mM). Después, la solución resultante se agitó en un mezclador (1000 revoluciones) durante 10 minutos. Además, la solución se agitó en un baño a temperatura constante a 25 °C durante 10 minutos y se equilibró.

40 La solución obtenida anteriormente se filtró usando un filtro (Ekicrodisc CR3, tamaño de poro: 0,45 mm) fijado a una jeringuilla desechable. 500 µl del filtrado resultante se añadieron a un frasco de muestra para HPLC (hecho de cristal, volumen: 1,5 ml). Después, se añadieron 500 µl de acetonitrilo, el frasco se cerró herméticamente y la solución resultante se mezcló bien. La solución resultante se usó como solución del compuesto de ensayo. (5) Determinación cuantitativa del compuesto de ensayo.

La solución del compuesto de ensayo obtenida en (4) anteriormente se analizó cuantitativamente mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento a partir de una curva de calibración preparada con la solución patrón para medir la concentración del compuesto de ensayo en la solución del compuesto de ensayo. La solubilidad del compuesto de ensayo se evaluó a partir de la concentración del compuesto de ensayo medido.

45 El compuesto de la presente invención tiene una excelente solubilidad y es útil como medicamento (en concreto, un medicamento para tratar o prevenir la hipertensión).

(Ejemplo de ensayo 6) Estudio de farmacocinética

El estudio de farmacocinética se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento conocido generalmente en el campo de la farmacocinética.

El compuesto de ensayo se disolvió en una solución acuosa de metilcelulosa al 1 %. La solución resultante se administró por vía oral a animales de uso general en estudios de farmacocinética (tales como ratones, ratas, titís y monos cinomolgos) a una dosis dentro de un intervalo adecuado (por ejemplo, de 3 mg/kg a 100 mg/kg). El compuesto de ensayo se disolvió en solución salina fisiológica. La solución resultante se administró en una vena (tal como la vena de la cola, la vena cefálica o la vena safena) de animales de uso general en estudios de farmacocinética (tales como ratones, ratas, titís y monos cinomolgos) a una dosis dentro de un intervalo adecuado (por ejemplo, de 1 mg/kg a 10 mg/kg). Se obtuvo sangre de un punto de obtención de sangre adecuado (tal como la vena yugular, el plexo venoso orbital o la vena cefálica) en un momento determinado (por ejemplo, 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 o 24 horas) después de la administración. La sangre resultante se centrifugó para preparar una muestra de sangre. La concentración del compuesto de ensayo contenido en la muestra de plasma se midió mediante análisis cuantitativo usando un espectrómetro de masas con cromatografía de líquidos (CL/EM/EM).

La farmacocinética del compuesto de ensayo se evaluó a partir de la concentración plasmática máxima del compuesto de ensayo ($C_{m\acute{a}x}$), la curva de concentración plasmática del compuesto de ensayo- tiempo (AUC) y la biodisponibilidad absoluta. La $C_{m\acute{a}x}$ indica la concentración plasmática máxima del compuesto de ensayo medida tras la administración oral. La AUC se calculó mediante la norma del trapecioide desde el momento de administración del compuesto de ensayo al momento de la obtención final de sangre. La biodisponibilidad absoluta se calculó mediante la fórmula siguiente:

$$(AUC/dosis \text{ tras la administración oral}) / (AUC/dosis \text{ tras la administración intravenosa})$$

El compuesto de la invención de la presente invención tiene una farmacocinética excelente ($C_{m\acute{a}x}$, AUC o biodisponibilidad absoluta) y es útil como medicamento (en concreto, un medicamento para tratar o prevenir la hipertensión).

(Ejemplo de formulación 1) Comprimidos

Un comprimido se prepara usando el compuesto de ejemplo (10 mg), dióxido de silicio coloidal (0,2 mg), estearato de magnesio (5 mg), celulosa microcristalina (175 mg), almidón (10 mg) y lactosa (98,8 mg) de acuerdo con un procedimiento habitual. El comprimido resultante se puede recubrir en caso necesario.

(Ejemplo de formulación 2) Cápsulas duras

Una cápsula estándar dividida de gelatina dura se llena con el compuesto del ejemplo en polvo (10 mg), lactosa (150 mg), celulosa (50 mg) y estearato de magnesio (6 mg) para preparar una cápsula dura. La cápsula se lava y después se seca.

(Ejemplo de formulación 3) Cápsulas blandas

Una mezcla de un aceite digestivo, tal como aceite de soja o aceite de oliva, y el compuesto del ejemplo se vierte en una gelatina para preparar una cápsula blanda que contiene 10 mg de un principio activo. La cápsula se lava y después se seca.

(Ejemplo de formulación 4) Suspensión

Se prepara una suspensión de modo que 5 ml de la suspensión contengan el compuesto del ejemplo micronizado (10 mg), carboximetilcelulosa sódica (100 mg), benzoato sódico (5 mg), una solución de sorbitol (Farmacopea Japonesa 1,0 g) y vanillina (0,025 ml).

(Ejemplo de formulación 5) Crema

El compuesto de ejemplo micronizado (10 mg) se mezcla en 5 g de crema compuesta por vaselina (40,5 en peso), cera microcristalina (3 % en peso), lanolina (10 % en peso), monolaurato de sorbitano (5 % en peso), polioxietileno al 0,3 % (20) monolaurato de sorbitano (0,3 % en peso) y agua (41,7 % en peso) para preparar una crema.

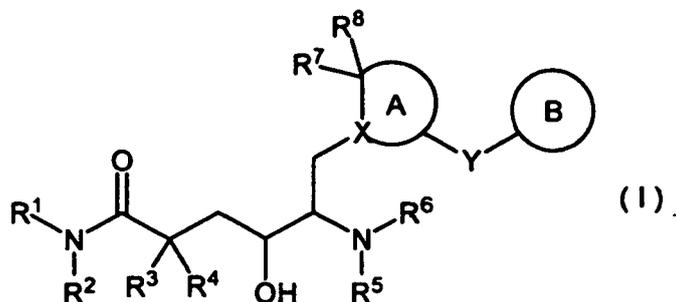
Aplicabilidad industrial

El compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención tiene excelentes propiedades en términos de actividad de inhibición de la renina, solubilidad, permeabilidad de la membrana celular, absorción oral, concentración en sangre, estabilidad metabólica, distribución tisular, biodisponibilidad (en lo sucesivo en el presente documento denominada BD), actividad in vitro, actividad in vivo, un inicio rápido del efecto del fármaco, un efecto duradero del fármaco, estabilidad física, interacción farmacológica, toxicidad y similares, y es útil como medicamento [en concreto, un medicamento para el tratamiento o la prevención (preferentemente tratamiento) de la hipertensión].

50

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

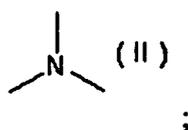


- 5 en la que R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₈, un grupo alquilo C₁-C₈ sustituido, un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆ sustituido, un grupo alquino C₂-C₆, un grupo alquino C₂-C₆ sustituido, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido, un grupo amino, un grupo alquilamino C₁-C₆, un grupo alquilamino C₁-C₆ sustituido, un grupo di(alquil C₁-C₆)amino (en el que los grupos alquilo son iguales o diferentes), un grupo di(alquil C₁-C₆)amino sustituido (en el que los grupos alquilo son iguales o diferentes), un grupo formilo, un grupo (alquil C₁-C₆)carbonilo, un grupo (alquil C₁-C₆)carbonilo sustituido, un grupo (alcoxi C₁-C₆)carbonilo, un grupo alcoxi (C₁-C₆)carbonilo sustituido, un grupo hidrocarburo cíclico C₃-C₁₀, un grupo hidrocarburo cíclico C₃-C₁₀ sustituido, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros o un grupo heterociclilo sustituido de 3 a 10 miembros, siendo el sustituyente o sustituyentes de cada grupo distintos del grupo hidrocarburo cíclico, y el grupo heteroarilo en R¹ representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes α o β, dos sustituyentes pueden formar juntos un grupo alqueno C₁-C₅, y el sustituyente o sustituyentes del grupo hidrocarburo cíclico y el grupo heterociclilo en R¹ representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes α; y
- 10 R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido, un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆ sustituido, un grupo alquino C₂-C₆, un grupo alquino C₂-C₆ sustituido, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ o un grupo cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en R² representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes α o β, o R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno de 3 a 10 miembros o un grupo heterociclilo sustituido que contiene nitrógeno de 3 a 10 miembros, y el sustituyente o sustituyentes del grupo heterociclilo que contiene nitrógeno representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes α;
- 15 R³ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido, un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆ sustituido, un grupo alquino C₂-C₆, un grupo alquino C₂-C₆ sustituido, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido, y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en R³ representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes α; y
- 20 R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido, un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆ sustituido, un grupo alquino C₂-C₆, un grupo alquino C₂-C₆ sustituido, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido, y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en R⁴ representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes α, o R³ y R⁴ forman juntos un grupo alqueno C₁-C₅ o un grupo alqueno C₁-C₅ sustituido, y el sustituyente o sustituyentes del grupo alqueno representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes α;
- 25 R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido, un grupo amino, un grupo alquilamino C₁-C₆, un grupo alquilamino C₁-C₆ sustituido, un grupo di(alquil C₁-C₆)amino (en el que los grupos alquilo son iguales o diferentes) o un grupo di(alquil C₁-C₆)amino sustituido (en el que los grupos alquilo son iguales o diferentes) y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en R⁵ representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes α;
- 30 R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido, un grupo amino, un grupo alquilamino C₁-C₆, un grupo alquilamino C₁-C₆ sustituido, un grupo di(alquil C₁-C₆)amino (en el que los grupos alquilo son iguales o diferentes) o un grupo di(alquil C₁-C₆)amino sustituido (en el que los grupos alquilo son iguales o diferentes) y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en R⁶ representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes α;
- 35
- 40
- 45
- 50

5 R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido, un grupo alqueno C_2-C_6 , un grupo alqueno C_2-C_6 sustituido, un grupo alquino C_2-C_6 , un grupo alquino C_2-C_6 sustituido, un grupo cicloalquilo C_3-C_8 , un grupo cicloalquilo C_3-C_8 sustituido, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo alcoxi C_1-C_6 sustituido, un grupo alquiltio C_1-C_6 o un grupo alquiltio C_1-C_6 sustituido, y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en R^7 representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes α ; y

10 R^8 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido, un grupo alqueno C_2-C_6 , un grupo alqueno C_2-C_6 sustituido, un grupo alquino C_2-C_6 , un grupo alquino C_2-C_6 sustituido, un grupo cicloalquilo C_3-C_8 , un grupo cicloalquilo C_3-C_8 sustituido, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo alcoxi C_1-C_6 sustituido, un grupo alquiltio C_1-C_6 o un grupo alquiltio C_1-C_6 sustituido, y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en R^8 representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes α , o R^7 y R^8 forman juntos un grupo alquileo C_1-C_5 o un grupo alquileo C_1-C_5 sustituido, y el sustituyente o sustituyentes del grupo alquileo representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes α ;

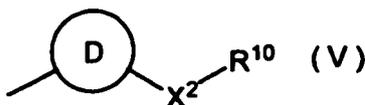
15 X representa un grupo que tiene la fórmula (II):



20 A representa un grupo heterociclilo saturado que contiene nitrógeno de 3 a 10 miembros, un grupo heterociclilo sustituido saturado que contiene nitrógeno de 3 a 10 miembros, un grupo heterociclilo parcialmente insaturado que contiene nitrógeno de 3 a 10 miembros o un grupo heterociclilo parcialmente insaturado que contiene nitrógeno de 3 a 10 miembros, y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en A representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes α ;

25 Y representa un enlace sencillo, un grupo alquileo C_1-C_6 , un grupo alquileo C_1-C_6 sustituido, un grupo alqueno C_2-C_6 , un grupo alqueno C_2-C_6 sustituido, un grupo alquino C_2-C_6 , un grupo alquino C_2-C_6 sustituido o un grupo que tiene la fórmula $-(CH_2)_a-X^1-(CH_2)_b$ [en la que X^1 representa un grupo que tiene la fórmula $-NH-$, $-NR^9-$ (donde R^9 representa un grupo alquilo C_1-C_6), $-O-$, $-S-$, $-SO-$ o $-SO_2-$, a y b representan independientemente un número entero de 0 a 5, y la suma de a y b es de 0 a 5], y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en Y representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes γ ; y

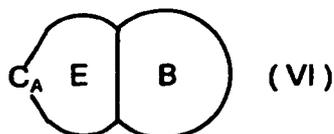
B representa un grupo hidrocarburo cíclico C_3-C_{10} , un grupo hidrocarburo cíclico C_3-C_{10} sustituido, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros o un grupo que tiene la fórmula (V):



30 en la que D representa un grupo hidrocarburo cíclico C_3-C_{10} , un grupo hidrocarburo cíclico C_3-C_{10} sustituido, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros o un grupo heterociclilo sustituido de 3 a 10 miembros, y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en D representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes α ,

35 X^2 representa un grupo que tiene la fórmula $-NH-$, $-NR^{11}-$ (donde R^{11} representa un grupo alquilo C_1-C_6), $-O-$, $-S-$, $-SO-$ o $-SO_2-$, y

40 R^{10} representa un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido, un grupo alqueno C_2-C_6 , un grupo alqueno C_2-C_6 sustituido, un grupo alquino C_2-C_6 , un grupo alquino C_2-C_6 sustituido, un grupo cicloalquilo C_3-C_8 o un grupo cicloalquilo C_3-C_8 sustituido, y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en R^{10} representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes δ , y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en B representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes α , o el átomo de carbono C_a del anillo A al que Y está enlazado, Y y B representan juntos un grupo que tiene la fórmula (VI):

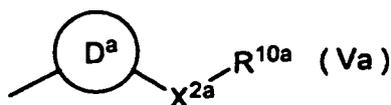


45 en la que E está enlazado a A en la forma espiro y condensa con B, E representa un grupo hidrocarburo cíclico

- 5 saturado C₃-C₈, un grupo hidrocarburo cíclico sustituido C₃-C₈, un grupo hidrocarburo cíclico C₃-C₈ parcialmente insaturado, un grupo hidrocarburo cíclico sustituido C₃-C₈ parcialmente insaturado C₃-C₈, un grupo heterociclilo saturado de 3 a 8 miembros, un grupo heterociclo saturado de 3 a 8 miembros, un grupo heterociclilo parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros o un grupo heterociclilo sustituido, parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en E representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes α ;
- 10 El Grupo de Sustituyentes α representa el grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo halógeno-alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo halógeno-alcoxi C₁-C₆, un grupo mercapto, un grupo alquilitio C₁-C₆, un grupo alquilsulfinito C₁-C₆, un grupo alquilsulfonilo C₁-C₆, un grupo amino, un grupo alquilamino C₁-C₆, un grupo di(alquil C₁-C₆)amino (en el que los grupos alquilo son iguales o diferentes), un grupo formilo, un grupo (alquil C₁-C₆)carbonilamino, un grupo formilo, un grupo (alquil C₁-C₆)carbonilo, un grupo carboxilo, un grupo (alcoxi C₁-C₆)carbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo (alquilamino C₁-C₆)carbonilo, un grupo di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo (en el que los grupos alquilo son iguales o diferentes), un grupo aminosulfonilo, un grupo (alquilamino C₁-C₆)sulfonilo, un grupo di(alquil C₁-C₆)aminosulfonilo (en el que los grupos alquilo son iguales o diferentes), un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo halógeno y un grupo oxo;
- 15 El Grupo de Sustituyentes β representa el grupo que consiste en un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₀, un grupo arilo C₆-C₁₀ sustituido, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros y un grupo heterociclilo sustituido de 3 a 10 miembros, y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en el Grupo de Sustituyentes β representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes α ;
- 20 El Grupo de Sustituyentes γ representa el grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxilo, un grupo halógeno, un grupo oxo, un grupo hidroximino y un grupo (alcoxi C₁-C₆)imino; y
- 25 El Grupo de Sustituyentes δ representa el grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo mercapto, un grupo alquilitio C₁-C₆, un grupo alquilsulfinito C₁-C₆, un grupo alquilsulfonilo C₁-C₆, un grupo amino, un grupo alquilamino C₁-C₆, un grupo di(alquil C₁-C₆)amino (en el que los grupos alquilo son iguales o diferentes), un grupo (alquil C₁-C₆)carbonilamino, un grupo (alquil C₁-C₆)sulfonilamino, un grupo aminocarbonilamino, un grupo (alquilamino C₁-C₆)carbonilamino, un grupo di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilamino (en el que los grupos alquilo son iguales o diferentes), un grupo aminosulfonilamino, un grupo (alquilamino C₁-C₆)sulfonilamino y un grupo di(alquil C₁-C₆)aminosulfonilamino (en el que los grupos alquilo son iguales o diferentes).
- 30 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R¹ es un grupo alquilo C₁-C₈, un grupo alquilo C₁-C₈ sustituido, un grupo alquenilo C₂-C₆, un grupo alquenilo C₂-C₆ sustituido, un grupo alquinilo C₂-C₆, un grupo alquinilo C₂-C₆ sustituido, un grupo hidrocarburo cíclico C₃-C₁₀, un grupo hidrocarburo cíclico C₃-C₁₀ sustituido, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros o un grupo heterociclilo sustituido de 3 a 10 miembros, el sustituyente o sustituyentes de cada grupo distinto del grupo hidrocarburo cíclico y el grupo heterociclilo en R¹ representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes α 1 o 1, y el sustituyente o sustituyentes del grupo hidrocarburo cíclico y el grupo heterociclilo en R¹ representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes α 1,
- 35 El Grupo de Sustituyentes α 1 representa el grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo halógeno-alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo halógeno-alcoxi C₁-C₆, un grupo mercapto, un grupo alquilitio C₁-C₆, un grupo alquilsulfinito C₁-C₆, un grupo alquilsulfonilo C₁-C₆, un grupo amino, un grupo alquilamino C₁-C₆, un grupo di(alquil C₁-C₆)amino (en el que los grupos alquilo son iguales o diferentes), un grupo carbamoilo, un grupo (alquilamino C₁-C₆)carbonilo, un grupo di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo (en el que los grupos alquilo son iguales o diferentes) y un grupo halógeno, y
- 40 el grupo de Sustituyentes β 1 representa el grupo que consiste en un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo arilo C₆-C₁₀ y un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros.
- 45 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido (en el que el sustituyente o sustituyentes representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes α 2 o β 2), un grupo hidrocarburo cíclico C₃-C₈ o un grupo hidrocarburo cíclico C₃-C₈ sustituido (en el que el sustituyente o sustituyentes representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes α 2),
- 50 El Grupo de Sustituyentes α 2 representa el grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo carbamoilo, un grupo (alquilamino C₁-C₆)carbonilo y un grupo di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo (en el que los grupos alquilo son iguales o diferentes), y
- El Grupo de Sustituyentes β 2 representa el grupo que consiste en un grupo cicloalquilo C₃-C₈ y un grupo arilo C₆-C₁₀.
- 55 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R¹ es un grupo alquilo C₂-C₇ o un grupo cicloalquilo C₄-C₇.
5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo cicloalquilo C₃-C₈, o R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno de 3 a 10 miembros.
- 60 6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacológicamente aceptable

del mismo, en el que R^2 es un átomo de hidrógeno.

- 5 7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R^3 es un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_8 o un grupo alcoxi C_1-C_6 , y R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo cicloalquilo C_3-C_8 , o R^3 y R^4 forman juntos un grupo alquileo C_1-C_5 .
8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R^3 es un grupo alquilo C_1-C_6 , y R^4 es un átomo de hidrógeno.
- 10 9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R^5 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo cicloalquilo C_3-C_8 , y R^6 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo cicloalquilo C_3-C_8 .
10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R^5 y R^6 son átomos de hidrógeno.
- 15 11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R^7 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo cicloalquilo C_3-C_8 , y R^8 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo cicloalquilo C_3-C_8 , o R^7 y R^8 forman juntos un grupo alquileo C_2-C_4 .
- 20 12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R^7 es un grupo alquilo C_1-C_4 , y R^8 es un grupo alquilo C_1-C_4 .
- 25 13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que
A es un grupo heterociclilo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros, un grupo heterociclilo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros, un grupo heterociclilo parcialmente insaturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros o un grupo heterociclilo sustituido parcialmente insaturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros, y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en A representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes $\alpha 3$, y
El Grupo de Sustituyentes $\alpha 3$ representa el grupo que consiste en un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo amino, un grupo alquilamino C_1-C_6 , un grupo di(alquil C_1-C_6)amino (en el que los grupos alquilo son iguales o diferentes), un grupo halógeno y un grupo oxo.
- 30 14. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que
A es un grupo heterociclilo saturado que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros o un grupo heterociclilo sustituido, saturado que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros (en el que el sustituyente o sustituyentes representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes $\alpha 4$), y
El Grupo de Sustituyentes $\alpha 4$ representa el grupo que consiste en un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_6 y un grupo oxo.
- 35 15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que
A es un grupo piperazinilo o un grupo piperazinilo sustituido (en el que el sustituyente o sustituyentes representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes $\alpha 4$).
- 40 16. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que Y es un enlace sencillo, un grupo alquileo C_1-C_6 o un grupo alquileo C_1-C_6 sustituido (en el que el sustituyente o sustituyentes representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes γ).
- 45 17. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que Y es un enlace sencillo.
- 50 18. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que B es un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} , un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido, un grupo arilo C_6-C_{10} , un grupo arilo C_6-C_{10} sustituido, un grupo heterociclilo aromático de 5 a 10 miembros, un grupo heterociclilo sustituido de 5 a 10 miembros o un grupo que tiene la fórmula (Va):



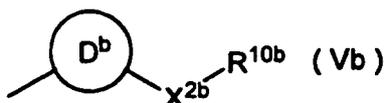
en la que D^a representa un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} , un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido, un grupo arilo C_6-C_{10} , un grupo arilo C_6-C_{10} sustituido, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros o un grupo heterociclilo sustituido de 5 a 10 miembros, y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en D^a representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes $\alpha 1$,

X^{2a} representa un grupo que tiene la fórmula $-NH-$, $-O-$ o $-S-$, y

R^{10a} representa un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido, un grupo alqueno C_2-C_6 , un grupo alqueno C_2-C_6 sustituido, un grupo alquino C_2-C_6 o un grupo alquino C_2-C_6 sustituido, y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en R^{10a} representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes $\delta 1$, y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en B representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes $\alpha 1$, y

El Grupo de Sustituyentes $\delta 1$ representa el grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo alquilsulfinilo C_1-C_6 , un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6 , un grupo alquilamino C_1-C_6 y un grupo di (alquil C_1-C_6)amino (en el que los grupos alquilo son iguales o diferentes).

19. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que B es un grupo arilo C_6-C_{10} , un grupo arilo C_6-C_{10} sustituido, un grupo heterociclilo aromático de 5 ó 6 miembros, un grupo heterociclilo aromático sustituido de 5 ó 6 miembros o un grupo que tiene la fórmula (Vb):



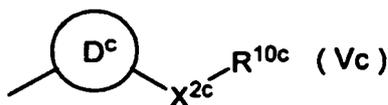
en la que D^b representa un grupo arilo C_6-C_{10} , un grupo arilo C_6-C_{10} sustituido, un grupo heterociclilo aromático de 5 ó 6 miembros o un grupo heterociclilo aromático sustituido de 5 ó 6 miembros, y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en D^b representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes $\alpha 1$,

X^{2b} representa un grupo que tiene la fórmula $-O-$, y

R^{10b} representa un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido, un grupo alqueno C_2-C_6 sustituido o un grupo alquino C_2-C_6 sustituido, y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en R^{10b} representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes $\delta 2$, y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en B representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes $\alpha 1$, y

El Grupo de Sustituyentes $\delta 2$ representa el grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo alquilamino C_1-C_6 y un grupo di(alquil C_1-C_6)amino (en el que los grupos alquilo son iguales o diferentes).

20. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que B es un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido (en el que el sustituyente o sustituyentes representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes $\alpha 5$) o un grupo que tiene la fórmula (Vc):



en la que D^c representa un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido (en el que el sustituyente o sustituyentes representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes $\alpha 5$),

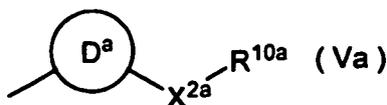
X^{2c} representa un grupo que tiene la fórmula $-O-$, y

R^{10c} representa un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido (en el que el sustituyente o sustituyentes representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes $\delta 3$),

El Grupo de Sustituyentes $\alpha 5$ representa el grupo que consiste en un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo halógeno-alquilo C_1-C_6 , un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo halógeno-alcoxi C_1-C_6 , un grupo amino, un grupo alquilamino C_1-C_6 , un grupo di(alquil C_1-C_6)amino (en el que los grupos alquilo son iguales o diferentes) y un grupo halógeno, y

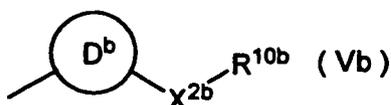
El Grupo de Sustituyentes $\delta 3$ representa el grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo alquiltio C₁-C₆.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R¹ es un grupo alquilo C₁-C₈, un grupo alquilo C₁-C₈ sustituido, un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆ sustituido, un grupo alquino C₂-C₆, un grupo alquino C₂-C₆ sustituido, un grupo hidrocarburo cíclico C₃-C₁₀, un grupo hidrocarburo cíclico C₃-C₁₀ sustituido, un grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros o un grupo heterocíclico sustituido de 3 a 10 miembros, el sustituyente o sustituyentes de cada grupo distinto del grupo hidrocarburo cíclico y el grupo heterocíclico en R¹ representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes $\alpha 1$ o 1, y el sustituyente o sustituyentes del grupo hidrocarburo cíclico y el grupo heterocíclico en R¹ representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes $\alpha 1$, y R² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo cicloalquilo C₃-C₈, o R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno de 3 a 10 miembros, R³ es un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ o un grupo alcoxi C₁-C₆, y R⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ a un grupo cicloalquilo C₃-C₈, o R³ y R⁴ forman juntos un grupo alqueno C₁-C₅, R⁵ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo cicloalquilo C₃-C₈, R⁶ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo cicloalquilo C₃-C₈, R⁷ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo cicloalquilo C₃-C₈, y R⁸ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo cicloalquilo C₃-C₈, o R⁷ y R⁸ forman juntos un grupo alqueno C₂-C₄, Y es un enlace sencillo, un grupo alqueno C₁-C₆ o un grupo alqueno C₁-C₆ sustituido (en el que el sustituyente o sustituyentes representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes γ), y B es un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₀, un grupo arilo C₆-C₁₀ sustituido, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros, un grupo heterocíclico sustituido de 5 a 10 miembros o un grupo que tiene la fórmula (Va):



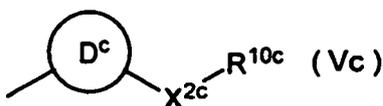
- en la que D^a representa un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido, un grupo arilo C₆-C₁₀, un grupo arilo C₆-C₁₀ sustituido, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros o un grupo heterocíclico sustituido de 5 a 10 miembros, y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en D^a representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes $\alpha 1$, X^{2a} representa un grupo que tiene la fórmula -NH-, -O- o -S-, y R^{10a} representa un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido, un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆ sustituido, un grupo alquino C₂-C₆ o un grupo alquino C₂-C₆ sustituido, y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en R^{10a} representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes $\delta 1$, y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en B representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes $\alpha 1$.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido (en el que el sustituyente o sustituyentes representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes $\alpha 2$ o $\beta 2$), un grupo hidrocarburo cíclico C₃-C₈ o un grupo hidrocarburo cíclico C₃-C₈ sustituido (en el que el sustituyente o sustituyentes representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes $\alpha 2$), R² es un átomo de hidrógeno, R³ es un grupo alquilo C₁-C₆, R⁴ es un átomo de hidrógeno, R⁵ y R⁶ son átomos de hidrógeno, R⁷ es un grupo alquilo C₁-C₄, R⁸ es un grupo alquilo C₁-C₄, Y es un enlace sencillo, y B es un grupo arilo C₆-C₁₀, un grupo arilo C₆-C₁₀ sustituido, un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros, un grupo heterocíclico aromático sustituido de 5 ó 6 miembros o un grupo que tiene la fórmula (Vb):



en la que D^b representa un grupo arilo C_6-C_{10} , un grupo arilo C_6-C_{10} sustituido, un grupo heterociclilo aromático de 5 ó 6 miembros o un grupo heterociclilo aromático sustituido de 5 ó 6 miembros, y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en D^b representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes

- 5 $\alpha 1$,
 X^{2b} representa un grupo que tiene la fórmula -O-, y
 R^{10b} representa un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido, un grupo alqueno C_2-C_6 sustituido o un grupo alquino C_2-C_6 sustituido, y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en R^{10b} representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes $\delta 2$, y el sustituyente o sustituyentes de cada grupo en B representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes $\alpha 1$.
- 10 23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R^1 es un grupo alquilo C_2-C_7 o un grupo cicloalquilo C_4-C_7 ,
 R^2 es un átomo de hidrógeno,
 R^3 es un grupo alquilo C_1-C_6 ,
 R^4 es un átomo de hidrógeno,
15 R^5 y R^6 son átomos de hidrógeno,
 R^7 es un grupo alquilo C_1-C_4 ,
 R^8 es un grupo alquilo C_1-C_4 ,
Y es un enlace sencillo, y
B es un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido (en el que el sustituyente o sustituyentes representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes $\alpha 5$) o un grupo que tiene la fórmula (Vc):
- 20



- en la que D^c representa un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido (en el que el sustituyente o sustituyentes representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes $\alpha 5$),
 X^{2c} representa un grupo que tiene la fórmula -O-, y
25 R^{10c} representa un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido (en el que el sustituyente o sustituyentes representan 1 a 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el Grupo de Sustituyentes $\delta 3$).
24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, que se selecciona entre el grupo que consiste en:
- 30 butilamida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico,
butilamida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico,
[(S)-2-metilbutil]amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico,
35 ciclopentilamida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico,
isobutilamida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico,
(2,2-dimetilpropil)amida del ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-isopropilhexanoico,
40 (2,2-dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico,
(2,2-dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico,
45 (2,2-dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico,
(2,2-dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-2-etil-4-hidroxihexanoico,
50 (2,2-dimetilpropil)amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-2-etil-4-hidroxihexanoico,
(2,2-dimetilpropil)amida del ácido (2F,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-propilhexanoico,
ciclohexilamida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico,
55 ciclohexilamida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico,
ciclohexilamida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico,

- ciclopentilamida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico,
[(S)-2-metilbutil]amida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[2,2-dimetil-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico,
5 ciclopentilamida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,3-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico, y
ciclopentilamida del ácido (2R,4S,5S)-5-amino-6-[4-(2,6-difluorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]-4-hidroxi-2-metilhexanoico.
- 10 25. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo.
26. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 25 para el tratamiento o la prevención de una enfermedad que se puede tratar o prevenir inhibiendo la renina,
27. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 25 para el tratamiento o la prevención de la hipertensión.
- 15 28. Uso del compuesto de acuerdo con una cualquiera de la reivindicación 1 a 24, o su sal farmacológicamente aceptable, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad.
29. El uso de acuerdo con la reivindicación 28, en el que la enfermedad es hipertensión.