

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 392**

51 Int. Cl.:

C07D 239/36 (2006.01)

C07D 239/46 (2006.01)

C07D 241/24 (2006.01)

C07D 251/22 (2006.01)

A61K 31/4192 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61K 31/4965 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2006** **E 06849951 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **29.10.2008** **EP 1984344**

54 Título: **Derivados aminoácidos multicíclicos y métodos de su uso**

30 Prioridad:

29.12.2005 US 754955 P

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

12.02.2013

73 Titular/es:

**LEXICON PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
8800 TECHNOLOGY FOREST PLACE
THE WOODLANDS, TX 77381, US**

72 Inventor/es:

**DEVASAGAYARAJ, AROKIASAMY;
JIN, HAIHONG;
LIU, QINGYUN;
MARINELLI, BRENT;
SAMALA, LAKSHAMA;
SHI, ZHI-CAI;
TUNOORI, ASHOK;
WANG, YING;
WU, WENXUE;
ZHANG, CHENGMIN y
ZHANG, HAIMING**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 395 392 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados aminoácidos multicíclicos y métodos de su uso.

Esta solicitud reivindica la prioridad para la solicitud de patente de los EE.UU. nº 60/754.955, presentada el 29 de diciembre de 2005.

5 1. CAMPO DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere a compuestos multicíclicos, a las composiciones que los comprenden y a su uso en el tratamiento, prevención y gestión de enfermedades y trastornos.

2. ANTECEDENTES

10 El neurotransmisor serotonina [5-hidroxitriptamina (5-HT)] está involucrado en facetas nerviosas centrales múltiples de control del humor y en la regulación del sueño, de la ansiedad, del alcoholismo, del abuso de las drogas, de la ingesta de alimentos, y del comportamiento sexual. En los tejidos periféricos, la serotonina está implicada supuestamente en la regulación del tono vascular, de la motilidad del intestino, de la hemostasis primaria, y de las respuestas inmunes mediadas por células. Walther, D.J., *et al.*, *Science* 299:76 (2003).

15 La enzima triptófanohidroxilasa (TPH) cataliza la etapa que limita la velocidad de la biosíntesis de la serotonina. Dos isoformas de TPH se han informado: TPH1, que es expresada en la periferia, principalmente en el tracto gastrointestinal (GI); y TPH2, que es expresada en el cerebro. *Id.* La isoforma TPH1 está codificada por el gen *tph1*; la TPH2 está codificada por el gen *tph2*. *Id.*

20 Se ha informado de ratones genéticamente deficientes para el gen *tph1* ("ratones desactivados"). En un caso, los ratones expresaban supuestamente cantidades normales de serotonina en zonas serotoninérgicas clásicas del cerebro, pero en gran medida faltaba serotonina en la periferia. *Id.* En otro caso, los ratones desactivados mostraban una actividad cardíaca anormal, que se atribuía a la falta de serotonina periférica. Côté, F., *et al.*, *PNAS* 100(23):13525-13530 (2003).

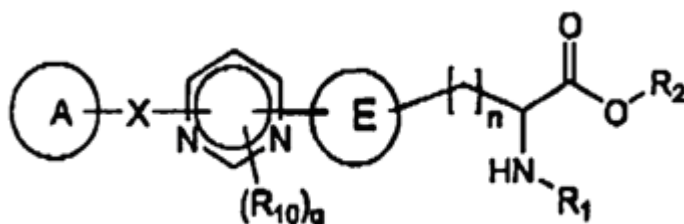
El documento WO 2005/112906 describe un método para aumentar los efectos de los inhibidores de la recaptación de serotonina.

25 Debido a que la serotonina está involucrada en tantos procesos bioquímicos, los fármacos que afectan a los niveles de serotonina están a menudo asistidos por efectos adversos. Así, existe la necesidad de nuevas formas de tratar enfermedades y trastornos que se ven afectados por la serotonina.

3. SUMARIO DE LA INVENCIÓN

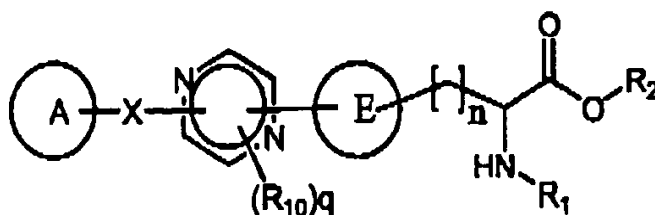
Esta invención se refiere a compuestos de

30 fórmula



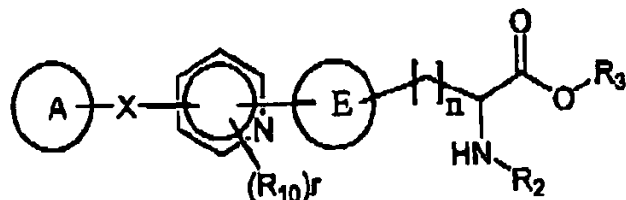
de acuerdo con la reivindicación 1;

fórmula



de acuerdo con la reivindicación 2;

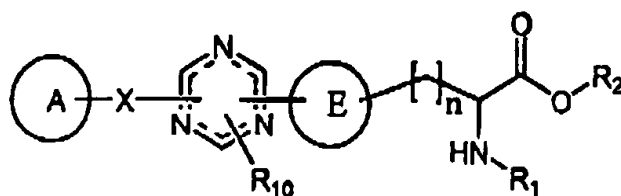
fórmula



de acuerdo con la reivindicación 3;

5

fórmula



de acuerdo con la reivindicación 4

y las reivindicaciones dependientes de las mismas 5-21.

Compuestos particulares inhiben la actividad de TPH (por ejemplo, TPH1).

- 10 Esta invención se refiere también a composiciones farmacéuticas y a métodos de tratar, prevenir y gestionar diversas enfermedades y trastornos.

4. BREVE DESCRIPCIÓN DE LA FIGURA

- 15 Aspectos de la invención pueden ser comprendidos con referencia a la figura adjunta. La Figura 1 muestra los efectos de un potente inhibidor de TPH1 de la invención en el tracto gastrointestinal y en el cerebro del ratón después de la administración oral. Todos los datos se presentan como porcentajes de la media del grupo de control (vehículo y dosis). Las barras de las desviaciones tienen una S.E.M. (desviación estándar de la media) de N = 5 por grupo. Los símbolos son *, p<0,05 frente a grupo de control. Para los datos del cerebro, p=0,5, ANOVA unidireccional.

5. DESCRIPCIÓN DETALLADA

- 20 Esta invención se basa, en parte, en el descubrimiento de que desactivar el gen *tph1* en ratones reduce significativamente los niveles de serotonina GI, aunque cause un pequeño, si acaso, efecto medible sobre el sistema nervioso central (SNC).

- 25 Esta invención se basa también en el descubrimiento de compuestos que inhiben la TPH (por ejemplo, TPH1). Cuando se administra a mamíferos, los compuestos preferidos de la invención reducen los niveles de serotonina y pueden ser usados en el tratamiento, prevención y gestión de una amplia gama de enfermedades y trastornos.

5.1. Definiciones

- 30 A menos que se indique de otra manera, el término "alqueniolo" significa un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada y/o cíclica que tiene de 2 a 20 (por ejemplo, 2 a 10 ó 2 a 6) átomos de carbono, y que incluye al menos un doble enlace carbono-carbono. Restos alqueniolo representativos incluyen vinilo, alilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 1-heptenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 1-octenilo, 2-octenilo, 3-octenilo, 1-nonenilo, 2-nonenilo, 3-nonenilo, 1-decenilo, 2-decenilo, y 3-decenilo.

- 35 A menos que se indique de otra manera, el término "alquilo" significa un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada y/o cíclica ("cicloalquilo") que tiene de 1 a 20 (por ejemplo, 1 a 10 ó 1 a 4) átomos de carbono. Cualquiera de los restos que tengan de 1 a 4 carbonos se denomina "alquilo inferior". Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-

trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo. Restos cicloalquilo pueden ser monocíclicos o multicíclicos, y los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y adamantilo. Ejemplos adicionales de restos alquílicos tienen partes lineales, ramificadas y/o cíclicas (por ejemplo, 1-etil-4-metil-ciclohexilo). El término "alquilo" incluye hidrocarburos saturados así como también restos alqueno y alquino.

- 5 A menos que se indique de otra manera, el término "alcoxi" significa un grupo $-O$ -alquilo. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-O(CH_2)_2CH_3$, $-O(CH_2)_3CH_3$, $-O(CH_2)_4CH_3$, y $-O(CH_2)_5CH_3$.

A menos que se indique de otra manera, el término "alquilarilo" o "alquil-arilo" significa un resto alquilo enlazado con un resto arilo.

- 10 A menos que se indique de otra manera, el término "alquilheteroarilo" o "alquil-heteroarilo" significa un resto alquilo enlazado con un resto heteroarilo.

A menos que se indique de otra manera, el término "alquilheterociclo" o "alquil-heterociclo" significa un resto alquilo enlazado a un resto heterociclo.

- 15 A menos que se indique de otra manera, el término "alquinilo" significa un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene de 2 a 20 (por ejemplo, 2 a 20, ó 2 a 6) átomos de carbono, y que incluye al menos un triple enlace carbono-carbono. Restos alquinilo representativos incluyen acetilenilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-metil-1-butinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 5-hexinilo, 1-heptinilo, 2-heptinilo, 6-heptinilo, 1-octinilo, 2-octinilo, 7-octinilo, 1-noninilo, 2-noninilo, 8-noninilo, 1-decinilo, 2-decinilo y 9-decinilo.

- 20 A menos que se indique de otra manera, el término "arilo" significa un anillo aromático o un sistema de anillos aromático o parcialmente aromático compuesto de átomos de carbono e hidrógeno. Un resto arilo puede comprender múltiples anillos unidos o condensados. Ejemplos de restos arilo incluyen antracenilo, azulenilo, bifenilo, fluorofenilo, indano, indenilo, naftilo, fenantrenilo, fenilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno y toliolo.

A menos que se indique de otra manera, el término "arilalquilo" o "aril-alquilo" significa un resto arilo enlazado a un resto alquilo.

- 25 A menos que se indique de otra manera, las expresiones "amida biohidrolizable", "éster biohidrolizable", "carbamato biohidrolizable", "carbonato biohidrolizable", "ureido biohidrolizable" y "fosfato biohidrolizable" significan una amida, éster, carbamato, carbonato, ureido o fosfato, respectivamente, de un compuesto que: 1) no interfiere con la actividad biológica del compuesto pero puede conferir en ese compuesto propiedades ventajosas *in vivo*, tal como la ingesta, la duración de la acción o el comienzo de la acción; o 2) es biológicamente inactivo pero es transformado *in vivo* en el compuesto biológicamente activo. Ejemplos de ésteres biohidrolizables incluyen ésteres de alquilo inferior, ésteres alcoxiacilo, ésteres alquilalacilaminoalquilo y ésteres de colina. Ejemplos de amidas biohidrolizables incluyen amidas de alquilo inferior, amidas de α -aminoácidos, amidas de alcoxiacilos y amidas de alquilaminoalquil-carbonilo. Ejemplos de carbamatos biohidrolizables incluyen aminas de alquilo inferior, etilendiaminas sustituidas, aminoácidos, hidroxialquilaminas, aminas heterocíclicas y heteroaromáticas, y polietilaminas.

- 35 A menos que se indique de otra manera, las frases "enfermedad o trastorno mediado por serotonina periférica" y "enfermedad y trastorno mediado por serotonina periférica" significan una enfermedad y/o trastorno que tiene uno o más síntomas, cuya gravedad está afectada por los niveles de serotonina periférica.

A menos que se indique de otra manera, los términos "halógeno" y "halo" abarcan flúor, cloro, bromo y yodo.

- 40 A menos que se indique de otra manera, el término "heteroalquilo" se refiere a un resto alquilo (por ejemplo, lineal, ramificado o cíclico) en el que al menos uno de sus átomos de carbono ha sido reemplazado por un heteroátomo (por ejemplo, N, O ó S).

- 45 A menos que se indique de otra manera, el término "heteroarilo" significa un resto arilo en el que al menos uno de sus átomos de carbono ha sido reemplazado por un heteroátomo (por ejemplo, N, O ó S). Ejemplos incluyen acridinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzoisotiazonilo, benzoisoxazolilo, benzoquinazolinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, imidazolilo, indolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, ftalazinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tetrazolilo, tiazolilo y triazinilo.

A menos que se indique de otra manera, el término "heteroarilalquilo" o "heteroaril-alquilo" significa un resto heteroarilo enlazado a un resto alquilo.

- 50 A menos que se indique de otra manera, el término "heterociclo" se refiere a un anillo o sistemas de anillo monocíclico o policíclico, aromático, parcialmente aromático o no aromático, comprendido por carbono, hidrógeno y al menos un heteroátomo (por ejemplo, N, O ó S). Un heterociclo puede comprender múltiples (es decir, dos o más) anillos condensados o unidos entre sí. Los heterociclos incluyen heteroarilos. Ejemplos incluyen benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, cinnolinilo, furanilo, hidantoinilo, morfolinilo, oxetanilo, oxiranilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo y valerolactamilo.

A menos que se indique de otra manera, el término “heterocicloalquilo” o “heterociclo-alquilo” se refiere a un resto heterociclo unido a un resto alquilo.

A menos que se indique de otra manera, el término “heterocicloalquilo” se refiere a un heterociclo no aromático.

5 A menos que se indique de otra manera, el término “heterocicloalquilalquilo” o “heterocicloalquil-alquilo” se refiere a un resto heterocicloalquilo unido a un resto alquilo.

10 A menos que se indique de otra manera, los términos “gestionar”, “gestionando” y “gestión” abarcan prevenir la recurrencia de la enfermedad o trastorno especificado, o de uno o más de sus síntomas, en un paciente que ha padecido ya la enfermedad o trastorno, y/o prolongar el tiempo que un paciente que ha padecido la enfermedad o trastorno continúa en remisión. El término abarca ajustar el umbral, el desarrollo y/o la duración de la enfermedad o trastorno, o cambiar la manera en la que un paciente responde a la enfermedad o al trastorno.

15 A menos que se indique de otra manera, la expresión “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales preparadas a partir de ácidos o bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluidos los ácidos y bases inorgánicos y ácidos y bases orgánicos. Sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen sales metálicas elaboradas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc o sales orgánicas elaboradas a partir de lisina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaina. Ácidos no tóxicos adecuados incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos como ácido acético, algínico, antranílico, bencensulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etensulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, hidrobromico, hidrocórico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metansulfónico, místico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico y ácido p-toluensulfónico. Ácidos no tóxicos específicos incluyen los ácidos hidrocórico, hidrobromico, fosfórico, sulfúrico y metansulfónico. Ejemplos de sales específicas incluyen por ello sales de hidrocloruro y mesilato. Otros son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1990) and *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19ª ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1995).

25 A menos que se indique de otra manera, la expresión “potente inhibidor TPH1” es un compuesto que tiene un TPH1-IC₅₀ de menos que aproximadamente 10 µM.

30 A menos que se indique de otra manera, los términos “prevenir”, “previniendo” y “prevención” abarcan una acción que tiene lugar antes de que un paciente comience a sufrir la enfermedad o trastorno especificado, lo cual inhibe o reduce la gravedad de la enfermedad o trastorno, o de uno o más de sus síntomas. Los términos abarcan la profilaxis.

35 A menos que se indique de otra manera, el término “profármaco” abarca ésteres, carbonatos, tiocarbonatos, N-acil-derivados, N-aciloxialquil-derivados, derivados cuaternarios de aminas terciarias, bases de N-Mannich, bases de Schiff, conjugados de aminoácidos, ésteres de fosfato, sales metálicas y ésteres sulfonatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos aquí. Ejemplos de profármacos incluyen compuestos que comprenden un resto biohidrolizable (por ejemplo, análogo de una amida biohidrolizable, de un carbamato biohidrolizable, de un carbonato biohidrolizable, de un éster biohidrolizable, de un fosfato biohidrolizable, o de un ureido biohidrolizable). Profármacos de compuestos descritos aquí son visualizados y preparados fácilmente por los expertos normales en la técnica. Véase, por ejemplo, *Design of Prodrugs*, Bundgaard, A. Ed. Elsevier, 1985; Bundgaard, H., “Design and Application of Prodrugs”, *A Textbook of Drug Design and Development*, Krosgaard-Larsen y H. Bundgaard, Ed., 1991, Capítulo 5, pág. 113-191; y Bundgaard, H., *Advanced Drug Delivery Review*, 1992, 8, 1-38.

45 A menos que se indique de otra manera, una “cantidad profilácticamente eficaz” de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad o estado, o uno o más síntomas asociados con la enfermedad o estado, o prevenir su recurrencia. Una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto es una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona una ventaja profiláctica en la prevención de la enfermedad. La expresión “cantidad profilácticamente eficaz” puede abarcar una cantidad que mejora la profilaxis global o realza la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

50 A menos que se indique de otra manera, la expresión “grupo protector” o “grupo de protección”, cuando se usa para referir a parte de una molécula sometida a una reacción química, significa un resto químico que no es reactivo en las condiciones de esa reacción química, y que puede ser eliminado para proporcionar un resto que sea reactivo en esas condiciones. Los grupos protectores son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Greene, T.W. y Wuts, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis* (3ª ed., John Wiley&Sons: 1999); Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations* (2ª ed., John Wiley&Sons: 1999). Algunos ejemplos incluyen bencilo, difenilmetilo, tritilo, Cbz, Boc, Fmoc, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo y ftalimido.

55 A menos que se indique de otra manera, el término “pseudohalógeno” se refiere a un anión poliatómico que se parece a un ion haluro en su química ácido-base, de sustitución y redox; generalmente, tiene baja basicidad, y forma un radical libre en condiciones de polimerización por radicales con transferencia atómica. Ejemplos de pseudohalógenos incluyen iones azida, cianuro, cianato, tiocianato, tiosulfato, sulfonatos y sulfonilhaluros.

A menos que se indique de otra manera, el término “inhibidor selectivo de TPH1” es un compuesto que tiene una $TPH2_{IC_{50}}$ que es al menos aproximadamente 10 veces mayor que su $TPH1_{IC_{50}}$.

A menos que se indique de otra manera, la expresión “composición enriquecida estereoisoméricamente de” un compuesto se refiere a una mezcla del compuesto nombrado y su o sus estereoisómeros que contiene o contienen más del compuesto nombrado que su o sus estereoisómeros. Por ejemplo, una composición enriquecida estereoisoméricamente de (S)-butan-2-ol abarca mezclas de (S)-butan-2-ol y (R)-butan-2-ol en proporciones de, por ejemplo, aproximadamente 60/40, 70/30, 80/20, 90/10, 95/5 y 98/2.

A menos que se indique de otra manera, la expresión “mezcla estereoisómera” abarca mezclas racémicas así como también mezclas enriquecidas estereoisoméricamente (por ejemplo, R/S = 30/70, 35/65, 40/60, 45/55, 55/45, 60/40, 65/35, y 70/30).

A menos que se indique de otra manera, la expresión “estereoméricamente puro” significa una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y está sustancialmente exento de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un estereocentro estará sustancialmente exenta del estereoisómero opuesto del compuesto. Una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene dos estereocentros estará sustancialmente exenta de otros diastereómeros del compuesto. Un típico compuesto estereoméricamente puro comprende más que aproximadamente 80 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos que aproximadamente 20 % en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más que aproximadamente 90 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menor que aproximadamente 10 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más que aproximadamente 95 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos que aproximadamente 5 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más que aproximadamente 97 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos que aproximadamente 3 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más que aproximadamente 99 % en peso de un estereoisómero del compuesto y menos que aproximadamente 1 % en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

A menos que se indique de otra manera, el término “sustituido”, cuando se usa para describir una estructura o resto químico, se refiere a un derivado de esa estructura o resto en el que uno o más de sus átomos de hidrógeno está sustituido por un átomo, resto químico o grupo funcional tal como, pero sin limitarse a ellos, alcohol, aldehído, alcoxi, alcanoiloxi, alcoxycarbonilo, alquenilo, alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, t-butilo), alquinilo, alquilcarboniloxi (-OC(O)-alquilo), amida (-C(O)NH-alquilo- ó -alquil-NHC(O)-alquilo), amidinilo (-C(NH)NH-alquilo ó -C(NR)NH₂), amina (primaria, secundaria y terciaria como alquilamino, arilamino, arilalquilamino), aroilo, arilo, ariloxi, azo, carbamoil (-NHC(O)O-alquilo ó -OC(O)NH-alquilo), carbamilo (por ejemplo, CONH₂, así como también CONH-alquilo, CONH-arilo, y CONH-arilalquilo), carbonilo, carboxilo, ácido carboxílico, anhídrido de ácido carboxílico, cloruro de ácido carboxílico, ciano, éster, epóxido, éter (por ejemplo, metoxi, etoxi), guanidino, halo, haloalquilo (por ejemplo, -CCl₃, -CF₃, -C(CF₃)₃), heteroalquilo, hemiacetal, imina (primaria y secundaria), isocianato, isotiocianato, cetona, nitrilo, nitro, oxígeno (es decir, que proporciona un grupo oxo), fosfodiéster, sulfuro, sulfonamido (por ejemplo, SO₂NH₂), sulfona, sulfonilo (incluidos alquilsulfonilo, arilsulfonilo y arilalquilsulfonilo), sulfóxido, tior (por ejemplo, sulfhidrilo, tioéter) y urea (-NHCONH-alquil-).

A menos que se indique de otra manera, una “cantidad terapéuticamente eficaz” de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o gestión de una enfermedad o estado, o retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o estado. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto es una cantidad de agente terapéutico, sólo o en combinación con otras terapias, lo cual proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o gestión de la enfermedad o estado. La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” puede abarcar una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita síntomas o las causas de una enfermedad o estado, o realza la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

A menos que se indique de otra manera, el término “ $TPH1_{IC_{50}}$ ” es el IC_{50} de un compuesto para TPH1 determinado usando el ensayo de inhibición *in vitro* descrito en los Ejemplos, más adelante.

A menos que se indique de otra manera, el término “ $TPH2_{IC_{50}}$ ” es el IC_{50} de un compuesto para TPH1 determinado usando el ensayo de inhibición *in vitro* descrito en los Ejemplos, más adelante.

A menos que se indique de otra manera, los términos “tratar”, “tratando” y “tratamiento” abarcan una acción que tiene lugar mientras un paciente está padeciendo la enfermedad o trastorno especificado, lo cual reduce la gravedad de la enfermedad o trastorno, o uno o más de sus síntomas, o retrasa o ralentiza la progresión de la enfermedad o trastorno.

A menos que se indique de otra manera, el término “incluir” tiene el mismo significado que “incluye” y el término “incluye” tiene el mismo significado que “incluye, pero no se limita a”. De forma similar, la expresión “tal como” tiene el mismo significado que la expresión “tal como, pero no se limita a”.

A menos que se indique de otra manera, uno o más adjetivos que preceden inmediatamente a una serie de nombres debe entenderse que aplican a cada uno de los nombres. Por ejemplo, la frase “alquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos” tiene el mismo significado que “alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente

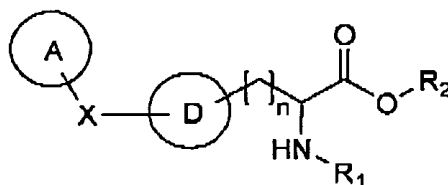
sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido".

Debe observarse que un resto químico que forma parte de un compuesto más grande puede describirse aquí usando un nombre mayoritariamente acordado con él cuando existe como molécula sencilla o un nombre mayoritariamente como su radical. Por ejemplo, al término "piridin" y "piridil" se les otorga el mismo significado cuando se usan para describir un resto unido a otros restos químicos. Por eso, a las dos frases "XOH, en el que X es piridil" y "XOH, en el que X es piridin" se les otorga el mismo significado, y abarcan los compuestos piridin-2-ol, piridin-3-ol y piridin-4-ol.

También debería observarse que si la estereoquímica de una estructura o una parte de una estructura no está indicada, por ejemplo, con líneas continuas o de trazos, la estructura o la parte de la estructura va a ser interpretada, abarcando todos los estereoisómeros de ella. De forma similar, los nombres de los compuestos que tiene uno o más centros quirales que no especifican la estereoquímica de esos centros abarcan estereoisómeros puros y sus mezclas. Además, se asume que cualquier átomo mostrado en un dibujo con valencias no satisfechas está unido a los suficientes átomos de hidrógeno que satisfagan las valencias. Además, los enlaces químicos representados con una línea sólida paralela a una línea de trazos abarcan tanto enlaces simples como dobles enlaces (por ejemplo, aromático), si las valencias lo permiten.

5.1. Compuestos

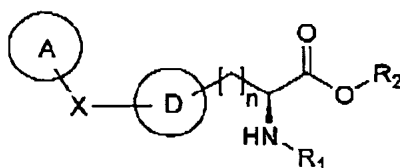
Esta invención se refiere a los compuestos de las reivindicaciones. Las fórmulas generales que abarcan los compuestos de las reivindicaciones incluyen compuestos de fórmula I:



I

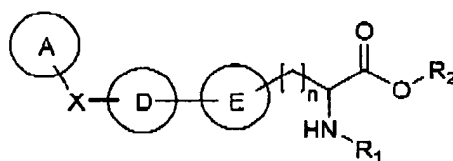
y sales y solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, en los que; A es cicloalquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituidos; X es un enlace, -O-, -S-, -C(O)-, -C(R₄)=, =C(R₄)-, -C(R₃R₄)-, -C(R₄)=C(R₄)-, -C≡C-, -N(R₅)-, -N(R₅)C(O)N(R₅)-, -C(R₃R₄)N(R₅)-, -N(R₅)C(R₃R₄)-, -ONC(R₃)-, -C(R₃)NO-, -C(R₃R₄)O-, -OC(R₃R₄)-, -S(O₂)-, -S(O₂)N(R₅)-, -N(R₅)S(O₂)-, -C(R₃R₄)S(O₂)-, ó -S(O₂)C(R₃R₄)-; D es arilo o heterociclo opcionalmente sustituido; R₁ es hidrógeno o alquilo, alquil-arilo, alquil-heterociclo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituidos; R₂ es hidrógeno o alquilo, alquil-arilo, alquil-heterociclo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituidos; R₃ es hidrógeno, alcoxi, amino, ciano, halógeno, hidroxilo, o alquilo opcionalmente sustituido; R₄ es hidrógeno, alcoxi, amino, ciano, halógeno, hidroxilo, o alquilo o arilo opcionalmente sustituidos; cada R₅ es independientemente hidrógeno o alquilo o arilo opcionalmente sustituidos; y n es 0-3.

Compuestos particulares tienen la fórmula I(A):



I(A)

y compuestos de fórmula II:

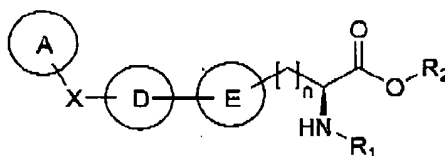


II

y sales y solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, en los que: A es cicloalquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituidos; X es un enlace, -O-, -S-, -C(O)-, -C(R₄)=, =C(R₄)-, -C(R₃R₄)-, -C(R₄)=C(R₄)-, -C≡C-,

- 5 $-N(R_5)-$, $-N(R_5)C(O)N(R_5)-$, $-C(R_3R_4)N(R_5)-$, $-N(R_5)C(R_3R_4)-$, $-ONC(R_3)-$, $-C(R_3)NO-$, $-C(R_3R_4)O-$, $-OC(R_3R_4)-$, $-S(O_2)-$, $-S(O_2)N(R_5)-$, $-N(R_5)S(O_2)-$, $-C(R_3R_4)S(O_2)-$, ó $-S(O_2)C(R_3R_4)-$; D es arilo o heterociclo opcionalmente sustituidos; E es arilo o heterociclo opcionalmente sustituidos; R_1 es hidrógeno o alquilo, alquil-arilo, alquil-heterociclo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituidos; R_2 es hidrógeno o alquilo, alquil-arilo, alquil-heterociclo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituidos; R_3 es hidrógeno, alcoxi, amino, ciano, halógeno, hidroxilo, o alquilo opcionalmente sustituido; R_4 es hidrógeno, alcoxi, amino, ciano, halógeno, hidroxilo, o alquilo o arilo opcionalmente sustituidos; R_5 es hidrógeno, o alquilo o arilo opcionalmente sustituidos; y n es 0-3.

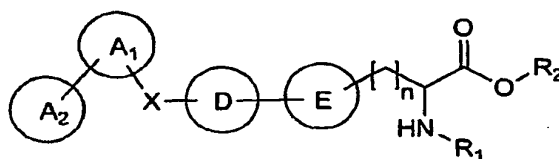
Compuestos particulares tienen la fórmula II(A):



II(A)

- 10 Con relación a las fórmulas descritas en el presente documento (por ejemplo, I, I(A), II y II(A), los compuestos particulares incluyen aquellos en las que A es cicloalquilo (por ejemplo, de 6 miembros y de 5 miembros) opcionalmente sustituido. En algunos, A es arilo (por ejemplo, fenilo o naftilo) opcionalmente sustituido. En otros, A es heterociclo (por ejemplo, de 6 miembros o de 5 miembros) opcionalmente sustituido. Ejemplos de heterociclos de 6 miembros incluyen piridina, piridazina, pirimidina, pirazina y triazina. Ejemplos de heterociclos de 5 miembros incluyen pirrol, imidazol, triazol, tiazol, tiofeno y furano. En algunos compuestos, A es aromático. En otros, A no es aromático. En algunos, A es un resto bicíclico (por ejemplo, indol, iso-indol, pirrolo-piridina, o naftileno) opcionalmente sustituido.

Los compuestos particulares tienen la fórmula:



- 20 en donde: cada A₁ y A₂ es independientemente un cicloalquilo arilo o heterociclo, monocíclico, opcionalmente sustituido,. Los compuestos abarcados por esta fórmula incluyen aquellos en donde A₁ y/o A₂ es cicloalquilo (por ejemplo de 6 miembros o de 5 miembros) opcionalmente sustituido. En algunos, A₁ y/o A₂ es arilo (por ejemplo, fenilo o naftilo) opcionalmente sustituidos. En otros, A₁ y/o A₂ es heterociclo (por ejemplo, de 6 miembros o de 5 miembros) opcionalmente sustituido. Ejemplos de heterociclos de 6 miembros incluyen piridina, piridazina, pirimidina, pirazina y triazina. Ejemplos de heterociclos de 5 miembros incluyen pirrol, imidazol, triazol, tiazol, tiofeno y furano. En algunos compuestos, A₁ y/o A₂ es aromático. En otros, A₁ y/o A₂ no es aromático.

- 30 Con relación a las fórmulas descritas en el presente documento, los compuestos particulares incluyen aquellos en los que D es arilo (por ejemplo, fenilo o naftilo) opcionalmente sustituido. En otros, D es heterociclo (por ejemplo, de 6 miembros o de 5 miembros) opcionalmente sustituido. Ejemplos de heterociclos de 6 miembros incluyen piridina, piridazina, pirimidina, pirazina y triazina. Ejemplos de heterociclos de 5 miembros incluyen pirrol, imidazol, triazol, tiazol, tiofeno y furano. En algunos compuestos, D es aromático. En otros, D no es aromático. En algunos, D es un resto bicíclico (por ejemplo, indol, iso-indol, pirrolo-piridina o naftileno) opcionalmente sustituido.

- 35 Con relación a varias fórmulas descritas en el presente documento, los compuestos particulares incluyen aquellos en los que E es arilo (por ejemplo, fenilo o naftilo) opcionalmente sustituido. En otros, E es heterociclo (por ejemplo, de 6 miembros o de 5 miembros) opcionalmente sustituido. Ejemplos de heterociclos de 6 miembros incluyen piridina, piridazina, pirimidina, pirazina y triazina. Ejemplos de heterociclos de 5 miembros incluyen pirrol, imidazol, triazol, tiazol, tiofeno, y furano. En algunos compuestos, E es aromático. En otros, E no es aromático. En algunos, E es un resto bicíclico (por ejemplo, indol, iso-indol, pirrolo-piridina o naftileno) opcionalmente sustituido.

- 40 Con relación a varias fórmulas descritas en el presente documento, los compuestos particulares incluyen aquellos en los que R₁ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido.

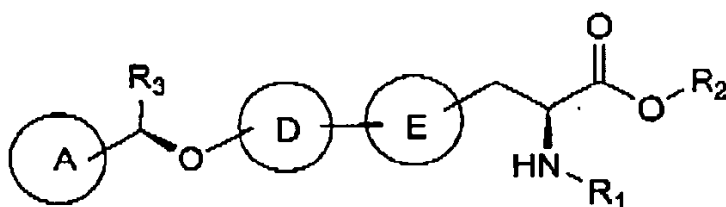
En algunos, R₂ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido.

En algunos, n es 1 ó 2.

En algunos, X es un enlace o S. En otros, X es $-C(R_4)=$, $=C(R_4)-$, $-C(R_3R_4)-$, $-C(R_4)=C(R_4)-$, ó $-C\equiv C-$ y, por ejemplo, R₄ es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido. En otros, X es $-O-$, $-C(R_3R_4)O-$, $-OC(R_3R_4)-$

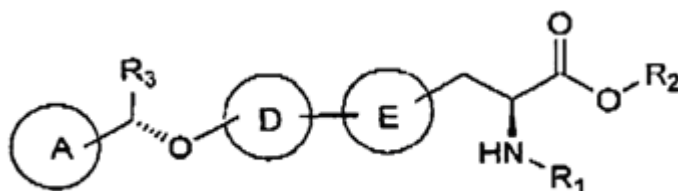
- 5 y, por ejemplo, R_3 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, y R_4 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido. En algunos R_3 es hidrógeno y R_4 es trifluorometilo. En algunos compuestos, X es $-S(O_2)-$; $-S(O_2)N(R_5)-$, $-N(R_5)S(O_2)-$, $-C(R_3R_4)S(O_2)-$, ó $-S(O_2)C(R_3R_4)-$ y, por ejemplo, R_3 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, R_4 es hidrógeno, o alquilo opcionalmente sustituido, y R_5 es hidrógeno, o alquilo opcionalmente sustituido. En otros, X es $-N(R_5)-$, $-N(R_5)C(O)N(R_5)-$, $-C(R_3R_4)N(R_5)-$ ó $-N(R_5)C(R_3R_4)-$, y, por ejemplo, R_3 es hidrógeno, o alquilo opcionalmente sustituido, R_4 es hidrógeno, o alquilo opcionalmente sustituido, y cada R_5 es independientemente hidrógeno, o alquilo opcionalmente sustituido.

Algunos compuestos están abarcados por la fórmula:

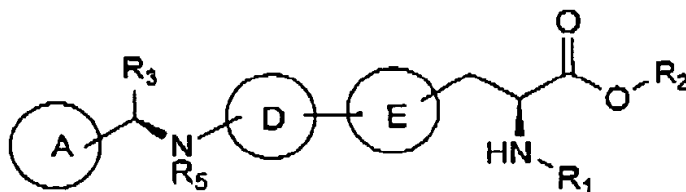


10

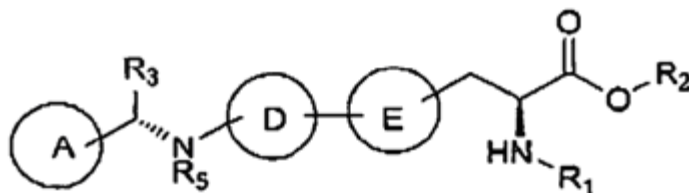
o



en las que, por ejemplo, R_3 es trifluorometilo. Otros están abarcados por la fórmula:



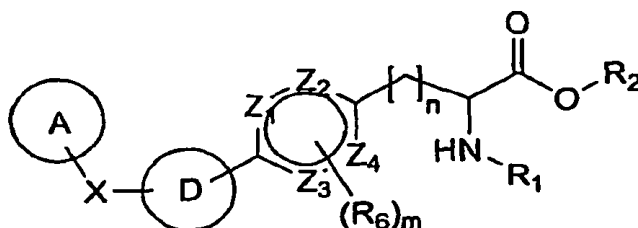
o



15

en donde, por ejemplo, R_3 es hidrógeno.

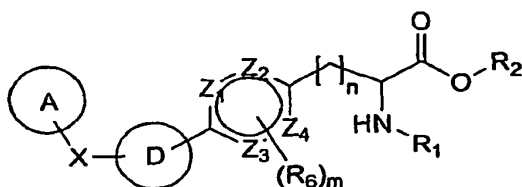
Algunos compuestos están abarcados por la fórmula



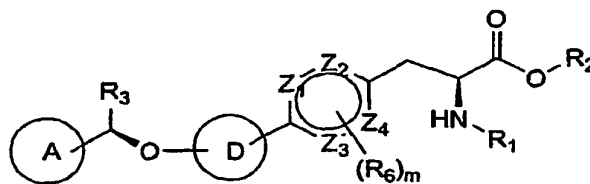
en la que cada Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 es independientemente N ó CR_6 ; cada R_6 es independientemente hidrógeno, ciano,

halógeno, OR_7 , NR_8R_9 , amino, hidroxilo, o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente sustituidos; cada R_7 es independientemente hidrógeno o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente sustituidos; cada R_8 es independientemente hidrógeno o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente sustituidos; cada R_9 es independientemente hidrógeno o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente sustituidos; y m es 1-4.

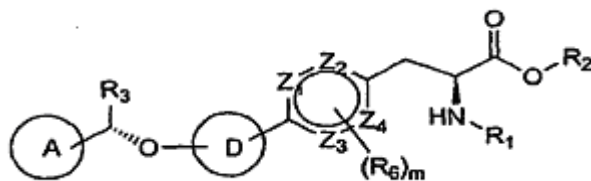
5 Ciertos compuestos de este tipo tienen la fórmula:



Otros tienen la fórmula:

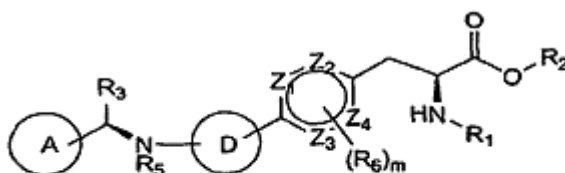


o

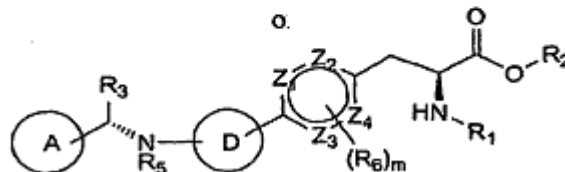


10

en las que, por ejemplo, R_3 es trifluorometilo. Otros tienen la fórmula:



o

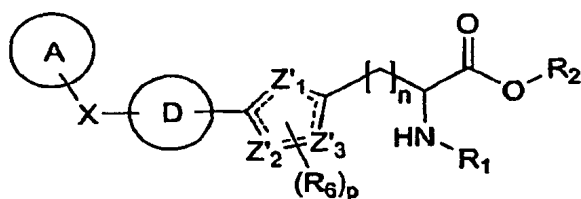


en las que, por ejemplo, R_3 es hidrógeno.

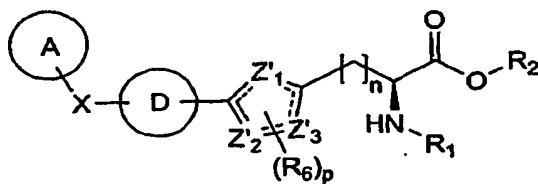
15

Con relación a varias fórmulas anteriores, algunos compuestos son tales que todos los Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 son N. En otros, solo tres de los Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 son N. En otros, solo dos de los Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 son N. En otros, sólo uno de los Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 es N. En otros, ninguno de los Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 es N.

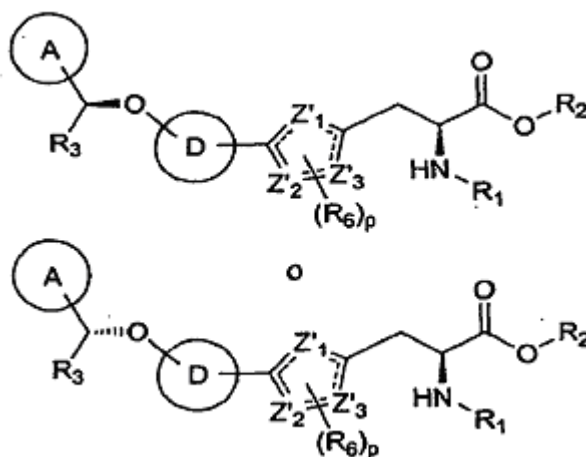
Algunos compuestos tienen la fórmula:



- 5 en donde: cada Z'_1 , Z'_2 , y Z'_3 es independientemente N, NH, S, O ó CR_6 ; cada R_6 es independientemente amino, ciano, halógeno, hidrógeno, OR_7 , SR_7 , NR_8R_9 , o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente sustituidos; cada R_7 es independientemente hidrógeno o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente sustituidos; cada R_8 es independientemente hidrógeno o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente sustituidos; cada R_9 es independientemente hidrógeno o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente sustituidos; y p es 1-3. Ciertos compuestos de este tipo tienen la fórmula:

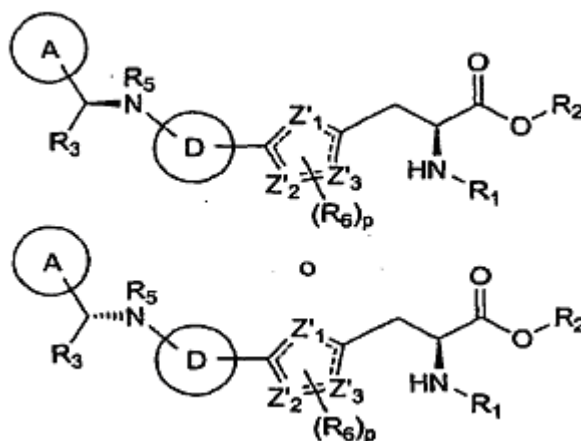


Otros tienen la fórmula:



10

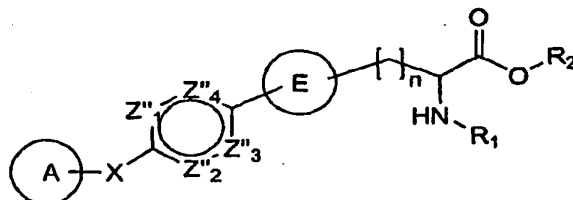
en las que, por ejemplo, R_3 es trifluorometilo. Otros tienen la fórmula:



en las que, por ejemplo, R_3 es hidrógeno.

Con relación a varias fórmulas anteriores, algunos compuestos son tales que todos los Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 son N. En otros, solo tres de los Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 son N ó NH. En otros, solo dos de los Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 son N ó NH. En otros, sólo uno de los Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 es N ó NH. En otros, ninguno de los Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 es N ni NH.

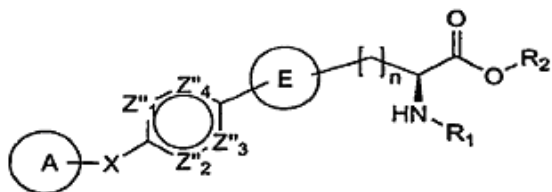
Algunos compuestos están abarcados por la fórmula:



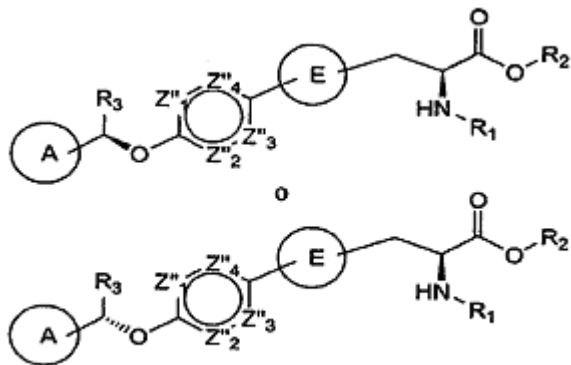
5

en la que: cada Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 es independientemente N ó CR_{10} ; cada R_{10} es independientemente amino, ciano, halógeno, hidrógeno, OR_{11} , SR_{11} , $NR_{12}R_{13}$, o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente sustituidos; cada R_{11} es independientemente hidrógeno o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente sustituidos; cada R_{12} es independientemente hidrógeno o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente sustituidos; y cada R_{13} es independientemente hidrógeno o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente sustituidos. Ciertos compuestos de este tipo tienen la fórmula:

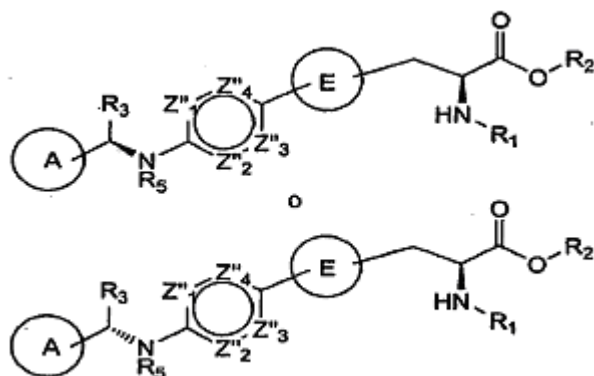
10



Otros tienen la fórmula:



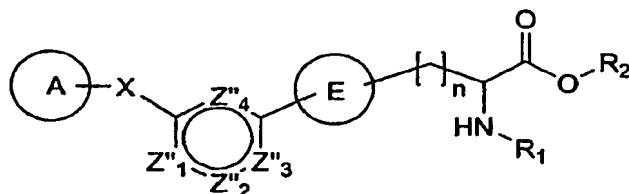
15 en las que, por ejemplo, R_3 es trifluorometilo. Otros tienen la fórmula:



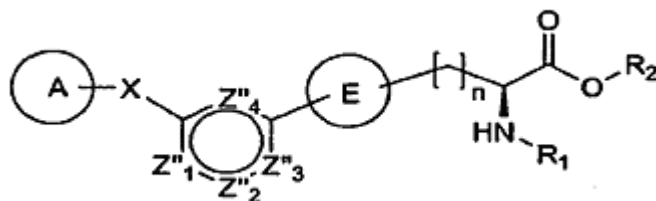
en las que, por ejemplo, R_3 es hidrógeno.

Con relación a varias fórmulas anteriores, algunos compuestos son tales que todos los Z_1'' , Z_2'' , Z_3'' y Z_4'' son N. En otros, sólo tres de los Z_1'' , Z_2'' , Z_3'' y Z_4'' son N. En otros, sólo dos de los Z_1'' , Z_2'' , Z_3'' y Z_4'' son N. En otros, sólo uno de los Z_1'' , Z_2'' , Z_3'' y Z_4'' es N. En otros, ninguno de los Z_1'' , Z_2'' , Z_3'' y Z_4'' es N.

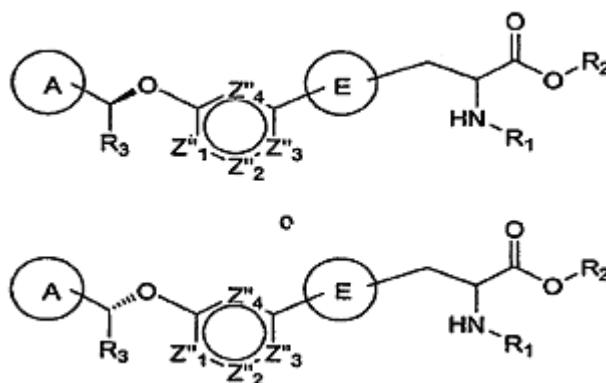
5 Algunos compuestos tienen la fórmula:



10 en la que: cada Z_1'' , Z_2'' , Z_3'' y Z_4'' es independientemente N ó CR_{10} ; cada R_{10} es independientemente amino, ciano, halógeno, hidrógeno, OR_{11} , SR_{11} , $NR_{12}R_{13}$, o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente sustituidos; cada R_{11} es independientemente hidrógeno o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente sustituidos; cada R_{12} es independientemente hidrógeno o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente sustituidos; y cada R_{13} es independientemente hidrógeno o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente sustituidos. Ciertos compuestos de este tipo tienen la fórmula:

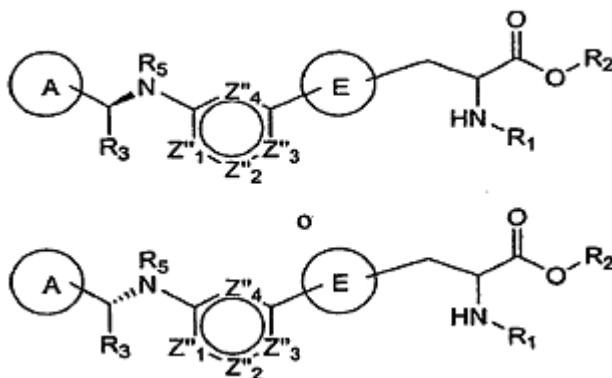


Otros tienen la fórmula:



15

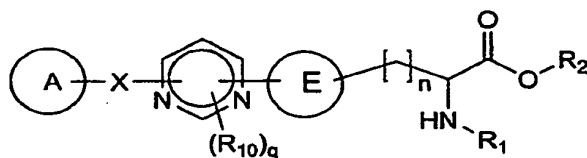
en las que, por ejemplo, R_3 es trifluorometilo. Otros tienen la fórmula:



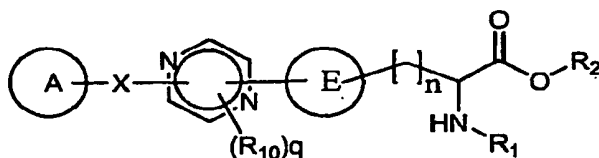
en las que, por ejemplo, R₃ es hidrógeno.

- 5 Con relación a varias fórmulas anteriores, algunos compuestos son tales que todos los Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son N. En otros, solo tres de los Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son N. En otros, solo dos de los Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son N. En otros, sólo uno de los Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ es N. En otros, ninguno de los Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ es N.

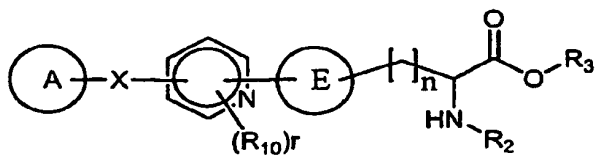
Algunos tienen la fórmula:



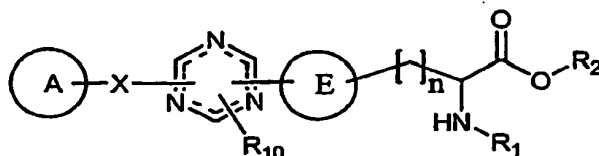
cuyos sustituyentes están definidos en el presente documento. Otros tienen la fórmula:



- 10 cuyos sustituyentes están definidos en el presente documento. Otros tienen la fórmula:



cuyos sustituyentes están definidos en el presente documento. Otros tienen la fórmula:



cuyos sustituyentes están definidos en el presente documento.

- 15 Con relación a varias fórmulas descritas en el presente documento, los compuestos particulares incluyen aquellos en los que tanto A como E son fenilo opcionalmente sustituido y, por ejemplo, X es -O-, -C(R₃R₄)O-, ó -OC(R₃R₄)- y, por ejemplo, R₃ es hidrógeno y R₄ es trifluorometilo y, por ejemplo, n es 1.

Con referencia a las diversas estructuras químicas genéricas descritas en el presente documento, ciertas

realizaciones de la invención son tales que una o más de las siguientes condiciones son aplicables:

- 1) E y D son ambas fenilo opcionalmente sustituido (es decir, E no es fenilo opcionalmente sustituido con al menos un resto además de D y el resto $-\text{[CH}_2\text{]}_n$ -, y D no es fenilo opcionalmente sustituido con al menos un resto además de E y X).
- 5 2) E y D no son ninguno de los dos fenilo opcionalmente sustituido cuando A es fenilo opcionalmente sustituido (es decir, A es fenilo opcionalmente sustituido con al menos un resto además de X).
- 3) E y D no son ninguno fenilo.
- 4) E y D no son ninguno de los dos fenilo cuando A es fenilo opcionalmente sustituido.
- 5) E, D y A no son ninguno de ellos fenilo.
- 10 6) Cuando E es *para*-fenilo (es decir, D está unido en la posición *para* al resto $-\text{[CH}_2\text{]}_n$ -) y n es 1, D no es piridazin-3(2 H)-ona opcionalmente sustituida. En una realización específica, cuando E es *para*-fenilo, n es 1, R₁ es $-\text{C(O)}$ (fenilo opcionalmente sustituido), y R₂ es H, D no es piridazin-3(2 H)-ona opcionalmente sustituida. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en la solicitud de patente internacional WO 05/077915.
- 15 7) A no es pirrolidina opcionalmente sustituida. En una realización específica, cuando E es *para*-fenilo y n es 1, D no es 2,6-dimetoxifenilo opcionalmente sustituido. En otra realización específica, cuando E es *para*-fenilo, n es 1, X es $-\text{CH}_2$ - y A es pirrolidinina, D no es piridazin-3(2 H)-ona opcionalmente sustituida. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en la solicitud de patente internacional WO 05/068415.
- 20 8) Cuando E es *para*-fenilo y n es 1, D no es quinazolina opcionalmente sustituida. En una realización específica, cuando E es *para*-fenilo, n es 1, y X es $-\text{NH}-$ ó $-\text{CH}_2$ -, D no es quinazolina opcionalmente sustituida. En otra realización específica, cuando E es *para*-fenilo, y n es 1, D no es quinazolin-2,4(1H, 3 H)-diona opcionalmente sustituida. En otra realización específica, cuando E es *para*-fenilo, n es 1 y R₁ es $-\text{C(O)}$ - (fenilo opcionalmente sustituido), D no es quinazolin-2,4(1H, 3 H)-diona opcionalmente sustituida.
- 25 Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en la solicitud de patente internacional WO 05/061466.
- 9) Cuando E es fenilo opcionalmente sustituido (es decir, E es fenilo opcionalmente sustituido con restos además de D y el resto $-\text{[CH}_2\text{]}_n$ -), D es fenilo opcionalmente sustituido (es decir, D es fenilo opcionalmente sustituido con restos además de X y E), n es 1 y X es $-\text{OCH}_2$ -, A no es fenilo. En una realización específica, cuando E es *meta*-(fenilo opcionalmente sustituido) (es decir, E es fenilo opcionalmente sustituido con restos además de D y los restos $-\text{OCH}_2$ - y D está unido en la posición *meta* al resto $-\text{[CH}_2\text{]}_n$ -, D es fenilo opcionalmente sustituido, n es 1, y X es $-\text{OCH}_2$ -, A no es fenilo. En otra realización específica, cuando E es *meta*-(fenilo opcionalmente sustituido), D es fenilo opcionalmente sustituido, n es 1, X es $-\text{OCH}_2$ - y R₂ es alquilo o alquil-arilo opcionalmente sustituido, A no es fenilo. En otra realización específica, cuando E es *meta*-(fenilo sustituido) (es decir, E es fenilo sustituido con uno o más restos además de D y el resto $-\text{[CH}_2\text{]}_n$ - y D está unido en la posición *meta* al resto $-\text{[CH}_2\text{]}_n$ -), D es fenilo sustituido (es decir, D es fenilo opcionalmente sustituido con al menos un resto además de X y E), n es 1 y X es $-\text{OCH}_2$ -, A no es fenilo. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en las solicitudes de patente internacional WO 05/058943, WO 05/033129, WO 04/012816 o WO 03/106480.
- 30 10) Cuando E es *para*-fenilo, D es fenilo, n es 1, X no es O ni $-\text{[CH}_2\text{]}_n$ -. En una realización específica, cuando E es *para*-fenilo, D es fenilo, n es 1 y X es O ó $-\text{OCH}_2$ -, A no es cicloalquilo ni fenilo opcionalmente sustituido (es decir, fenilo opcionalmente sustituido con al menos un resto además de X). En otra realización específica, cuando E es *para*-fenilo, D es *para*-fenilo (es decir, X está unido en la posición *para* respecto a E) u orto-fenilo (es decir, X está unido en la posición orto respecto a E), n es 1 y X es O ó $-\text{OCH}_2$ -, A no es cicloalquilo ni fenilo opcionalmente sustituido. En otra realización específica, cuando E es *para*-fenilo, D es fenilo, n es 1, X es O ó $-\text{OCH}_2$ -, y R₁ no es H, A no es cicloalquilo ni fenilo opcionalmente sustituido. En otra realización específica, cuando E es *para*-fenilo, D es fenilo, n es 1, X es $-\text{O}-$ ó $-\text{OCH}_2$ -, R₁ no es H, y R₂ es metilo, A no es cicloalquilo ni fenilo opcionalmente sustituido. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en las solicitudes de patente internacional WO 05/014534, WO 05/014533, WO 05/014532 o WO 04/014844.
- 40 11) Cuando E es *para*-fenilo, D es orto-fenilo, n es 1, y X es $-\text{CH}_2$ -, A no es piperidina. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en la solicitud de patente internacional WO 04/014844.
- 45 12) Cuando E es *para*-fenilo, D es purina opcionalmente sustituida, n es 1 y X es $-\text{CH}_2$ -, A no es fenilo. En una realización específica, cuando E es *para*-fenilo, D es purina opcionalmente sustituida, n es 1, X es $-\text{CH}_2$ -, y al menos uno de R₁ y R₂ es H, A no es fenilo. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en la solicitud de patente internacional WO 04/094426.
- 55

- 13) Cuando E es para-fenilo, D es purina opcionalmente sustituida, n es 1, y X es un enlace, A no es tetrahydrofurano opcionalmente sustituido. En una realización específica, cuando E es para-fenilo, D es purina opcionalmente sustituida, n es 1, y X es $-\text{CH}_2-$, y ni R_1 ni R_2 son H, A no es tetrahydrofurano opcionalmente sustituido. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en la solicitud de patente internacional WO 04/094426.
- 14) Cuando E es fenilo, D es ftalacina opcionalmente sustituida (es decir, ftalacina opcionalmente sustituida con al menos un resto distinto de E y X) y X es $-\text{CH}_2-$, A no es piridina opcionalmente sustituida (es decir, piridina opcionalmente sustituida con un resto distinto de X). En una realización específica, cuando E es fenilo, D es ftalacina opcionalmente sustituida, y X es $-\text{CH}_2-$, A no es piridina sustituida. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en la solicitud de patente internacional WO 04/056798.
- 15) Cuando E es para-(fenilo opcionalmente sustituido), D es meta-(fenilo opcionalmente sustituido) y n es 1, X no es un enlace, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{NR}_5-$ ni $-\text{CH}_2\text{NR}_5-$. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en la solicitud de patente internacional WO 04/046091.
- 16) E no es isoxazol. En una realización específica, cuando E es isoxazol, D es para-fenilo y n es 1, X no es $-\text{OCH}_2-$. En otra realización específica, cuando E es isoxazol, D es para-fenilo, n es 1 y X es $-\text{OCH}_2-$, A no es quinolina opcionalmente sustituida (es decir, quinolina opcionalmente sustituida con uno o más restos además de X). Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en la solicitud de patente internacional WO 04/043349.
- 17) Cuando E es para-(fenilo opcionalmente sustituido) y n es 1, D no es 1,4-piperazina opcionalmente sustituida (es decir, piperazina opcionalmente sustituida con al menos un resto además de E y X, que se enlaza a los átomos de nitrógeno en las posiciones 1 y 4). En una realización específica, cuando E es para-(fenilo opcionalmente sustituido), n es 1, D es 1,4-piperazina opcionalmente sustituida, X no es un enlace ni $-\text{CH}_2-$. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en la solicitud de patente internacional WO 03/089410.
- 18) D no es 1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidina opcionalmente sustituida. En una realización específica, cuando E es para-fenilo, D no es 1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidina opcionalmente sustituida. En otra realización específica, cuando E es para-fenilo, n es 1, y D es 1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidina opcionalmente sustituida, X no es $-\text{CH}_2-$. En otra realización específica, cuando E es para-fenilo, n es 1, D es 1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-3-ona y X es $-\text{CH}_2-$, A no es fenilo opcionalmente sustituido. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en la solicitud de patente internacional WO 03/082841.
- 19) Cuando E es para-fenilo y n es 1, D no es quinazolina opcionalmente sustituida ni 1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (por ejemplo, 3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona, quinazolin-2,4(1H,3H)-diona, 2-tiooxo-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona, quinazolin-4(3H)-ona, o 1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4(3H)-ona, cualquiera de las cuales puede estar opcionalmente sustituida con restos además de E y X). En una realización específica, cuando E es para-fenilo, n es 1 y R_1 es 2,6-diclorobenzoilo, D no es quinazolina opcionalmente sustituida ni 1,2,3,4-tetrahydroquinazolina. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en las solicitudes de patente internacional WO 03/070709 o WO 02/016329.
- 20) D no es piperidina opcionalmente sustituida. En una realización específica, cuando E es pirimidin-2(1H)-ona opcionalmente sustituida (es decir, pirimidin-2(1H)-ona opcionalmente sustituida con restos además de D y el resto $-(\text{CH}_2)_n-$) y n es 1, D no es piperidina opcionalmente sustituida. En otra realización específica, cuando E es pirimidin-2(1H)-ona opcionalmente sustituida, n es 1, y D es piperidina opcionalmente sustituida, X no es $-\text{CH}_2-$ ni $-\text{CH}_2\text{NH}-$. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en la solicitud de patente internacional WO 03/066624.
- 21) Cuando E es meta-fenilo, sustituido en la posición para al resto $-(\text{CH}_2)_n-$ con OH, n es 1 y D es orto-fenilo opcionalmente sustituido, X es $-\text{O}-$. En una realización específica, cuando E es meta-(fenilo opcionalmente sustituido), n es 1, D es orto-fenilo opcionalmente sustituido y X es $-\text{O}-$, A no es tetrahydro-2H-pirano opcionalmente sustituido (es decir, tetrahydro-2H-pirano sustituido con la menos un resto además de X). Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en la patente de EE.UU. 6.951.840.
- 22) E no es quinazolin-4(3H)-ona opcionalmente sustituida. En una realización específica, cuando E no es quinazolin-4(3H)-ona opcionalmente sustituida, n es 1 y D es fenilo, X no es $-\text{NH}-$. En otra realización específica, cuando E no es quinazolin-4(3H)-ona opcionalmente sustituida, n es 1, D es fenilo y X no es $-\text{NH}-$, A no es 4,5-dihidro-1H-imidazol. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en la solicitud de patente internacional WO 02/081467.
- 23) Cuando E es para-fenilo, y n es 1, D no es isoindolin-1,3-diona opcionalmente sustituido. En una realización específica, cuando E es para-fenilo, n es 1, y D es iso-indolin-1,3-diona opcionalmente sustituida, X no es $-\text{OCH}_2-$. En otra realización específica, cuando E es para-fenilo, n es 1, D es iso-

indolin-1,3-diona, X es $-\text{OCH}_2-$, y R_2 es H, A no es fenilo. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en la solicitud de patente internacional WO 02/028830.

- 24) D no es piperidina. En una realización específica, cuando E es purina, n es 1, y D es piperidina, X no es un enlace. En otra realización específica, cuando E es purina, n es 1, y D es piperidina, y X es un enlace, A no es 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en la solicitud de patente internacional WO 02/018384.
- 25) Cuando E es meta-(fenilo opcionalmente sustituido), n es 1, D es fenilo opcionalmente sustituido y X es O, A no es fenilo sustituido. En una realización específica, cuando E es meta-(fenilo opcionalmente sustituido), n es 1, D es fenilo opcionalmente sustituido, R_1 es acetilo, R_2 es etilo, y X es O, A no es fenilo opcionalmente sustituido. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en la solicitud de patente internacional WO 02/000245.
- 26) Cuando E es para-fenilo, n es 1 y D es fenilo, X no es $-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ni $-\text{NHCH}_2-$. En una realización específica, cuando E es para-fenilo, n es 1, y D es meta-fenilo, X no es $-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ni $-\text{NHCH}_2-$. En otra realización específica, cuando E es para-fenilo, n es 1, D es meta-fenilo, y R_2 es H, X no es $-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ni $-\text{NHCH}_2-$. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en la patente de EE.UU. 6.677.360 ni en la solicitud de patente internacional WO 00/035864.
- 27) Cuando E es fenilo opcionalmente sustituido, n es 1, D es fenilo opcionalmente sustituido, y X es $-\text{O}-$, A no es fenilo opcionalmente sustituido. En una realización específica, cuando E es meta-(fenilo sustituido), n es 1, D es meta-(fenilo sustituido) y X es $-\text{O}-$, A no es fenilo opcionalmente sustituido. En otra realización específica, cuando E es meta-(fenilo sustituido), n es 1, D es meta-(fenilo sustituido), R_1 es H, R_2 es H, y X es $-\text{O}-$, A no es fenilo opcionalmente sustituido. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en la solicitud de patente internacional WO 01/054486.
- 28) Cuando E es para-fenilo, n es 1, D es imidazolidin-4-ona opcionalmente sustituida (es decir, imidazolidin-4-ona opcionalmente sustituida con al menos un resto además de X y A), X no es $-\text{CH}_2-$. En una realización específica, E es para-fenilo, n es 1, D es imidazolidin-4-ona opcionalmente sustituida (es decir, imidazolidin-4-ona opcionalmente sustituida con al menos un resto además de X y A), y X es $-\text{CH}_2-$, A no es piridina. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en la patente de los EE.UU. 6.903.128.
- 29) Cuando E es para-(fenilo opcionalmente sustituido), n es 1 y D es piridin-2(1H)-ona opcionalmente sustituida, X no es $-\text{CH}_2-$. En una realización específica, cuando E es para-(fenilo opcionalmente sustituido), n es 1, D es piridin-2(1H)-ona opcionalmente sustituida y X es $-\text{CH}_2-$, A no es fenilo. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en la patente de los EE.UU. 6.916.933.
- 30) Cuando E es para-fenilo, y n es 1, D no es quinazolin-2,4(1H,3H)-diona ni 2,4-dimetilenimidazolidina. En una realización específica, cuando E es para-fenilo, n es 1, y X es $-\text{CH}_2-$, D no es quinazolin-2,4(1H,3H)-diona ni 2,4-dimetilenimidazolidina. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en la patente de los EE.UU. 6.855.706.
- 31) A no es piperidina opcionalmente sustituida. En otra realización, cuando E es para-fenilo y n es 1, D no es orto-fenilo. En una realización específica, cuando E es para-fenilo, n es 1 y D no es orto-fenilo, X no es $-\text{CH}_2-$. En otra realización específica, cuando E es para-fenilo, n es 1, D es orto-fenilo, y X es $-\text{CH}_2-$, A no es piperidina opcionalmente sustituida. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en la patente de los EE.UU. 6.469.047.
- 32) Cuando E es para-fenilo, y n es 1, D no es fenilo opcionalmente sustituido. En una realización específica, cuando E es para-fenilo, n es 1, y D es fenilo opcionalmente sustituido, X no es $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$ ni $-\text{OCH}_2-$. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en la patente de los EE.UU. 6.420.418.
- 33) Cuando E es para-fenilo, y n es 1, D no es fenilo opcionalmente sustituido. En una realización específica, cuando E es para-fenilo, n es 1, y D es fenilo opcionalmente sustituido, X no es $-\text{CH}_2-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{NH}-$ ni $-\text{CH}_2\text{NH}-$. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en la patente japonesa 2001089368.
- 34) E no es pirimidin-2(1H)-ona opcionalmente sustituida (es decir, pirimidin-2(1H)-ona opcionalmente sustituida con al menos un resto además de D y el resto $-\text{[CH}_2\text{]}_n-$). En una realización específica, cuando E es pirimidin-2(1H)-ona opcionalmente sustituida y n es 1, D no es piperidina ni piperazina. En otra realización específica, cuando E es pirimidin-2(1H)-ona opcionalmente sustituida, y n es 1, X no es $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$ ni $-\text{CH}_2\text{NH}-$. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en la solicitud de patente internacional WO 00/061551.
- 35) D no es imazolidin-4-ona opcionalmente sustituida. En una realización específica, cuando E es para-fenilo,

y n es 1, D es imazolidin-4-ona no opcionalmente sustituida. En otra realización específica, cuando E es para-fenilo, n es 1, y D es imazolidin-4-ona, opcionalmente sustituida, X no es $-\text{CH}_2-$ ni un enlace. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en las patentes de los EE.UU. 6.423.728; 6.806.365 ni 6.229.011.

- 5 36) D no es fenilo opcionalmente sustituido. En una realización específica, D no es fenilo ni 2,6-dimetoxifenilo (es decir, fenilo sustituido en las posiciones 2 y 6 por metoxi además de sus sustituciones por E y X). En otra realización específica, cuando E es para-fenilo, y n es 1, D no es fenilo opcionalmente sustituido. En otra realización específica, cuando E es para-fenilo, n es 1, y D es fenilo opcionalmente sustituido, X no es $-\text{CH}_2-$, $-\text{OCH}_2-$ ni $-\text{CH}_2\text{NH}-$. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en la
10 patente de los EE.UU. 6.855.843.
- 37) E no es indol opcionalmente sustituido. En una realización específica, cuando E es indol opcionalmente sustituido, y n es 1, D no es tetrahidro-2H-pirano sustituido. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en la patente de los EE.UU. 6.610.502.
- 15 38) E no es isoxazol opcionalmente sustituido (es decir, isoxazol opcionalmente sustituido con al menos un resto además de D y $-\text{[CH}_2\text{]}_n$). En una realización específica, cuando E es isoxazol, y n es 1, D no es fenilo. En otra realización específica, cuando E es isoxazol, n es 1, y D es fenilo, X no es $-\text{OCH}_2-$ ni $-\text{CH}_2-$. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en las patentes de los EE.UU. 6.114.328 o 5.849.736, o la solicitud de patente internacional WO 95/14683.
- 20 39) Cuando E es fenilo, n es 1, y D es fenilo, X no es $-\text{OCH}_2-$. En una realización específica, cuando E es fenilo, n es 1, D es fenilo y X es $-\text{OCH}_2-$, A no es fenilo. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en la patente japonesa 09118662.
- 25 40) E no es imidazolidin-2,4-diona opcionalmente sustituida (es decir, imidazolidin-2,4-diona opcionalmente sustituida con al menos un resto además de D y $-\text{[CH}_2\text{]}_n$). A no es benzoimidazol opcionalmente sustituido (es decir, benzoimidazol opcionalmente sustituido con al menos un resto además de X). En una realización específica, cuando E es imidazolidin-2,4-diona opcionalmente sustituido, n no es 2. En otra realización específica, cuando E es imidazolidin-2,4-diona, y n es 2, D no es fenilo. En otra realización específica, cuando E es imidazolidin-2,4-diona opcionalmente sustituido, n es 2, y D es fenilo, A no es benzoimidazol. Una realización más específica, no abarca los compuestos descritos en la patente de los EE.UU., 6.620.820.
- 30 41) E no es morfolino opcionalmente sustituido. En una realización específica, cuando E es morfolino opcionalmente sustituido, y n es 1, D no es fenilo opcionalmente sustituido. En otra realización específica, cuando E es morfolino opcionalmente sustituido, n es 1, y D es fenilo opcionalmente sustituido, X no es $-\text{OCH}_2-$. Una realización más específica, no abarca los compuestos descritos en la patente de los EE.UU. 3.658.806.
- 35 42) Cuando E es fenilo opcionalmente sustituido y n es 1, D no es fenilo opcionalmente sustituido. En una realización específica, cuando E es fenilo opcionalmente sustituido, n es 1 y D es fenilo opcionalmente sustituido, A no es fenilo opcionalmente sustituido. En otra realización específica, cuando E es fenilo opcionalmente sustituido, n es 1, D es fenilo opcionalmente sustituido y X es $-\text{O}-$, A no es fenilo opcionalmente sustituido. Una realización específica no abarca la diisoditrosina. Una realización más
40 específica no abarca los compuestos descritos en las solicitudes de patente de los EE.UU. 2005/233964 ó 2005/074838, o en las solicitudes de patente internacional WO 05/076972, WO 05/069845, o WO 04/094590.
- 43) Cuando E es fenilo y n es 1, D no es fenilo opcionalmente sustituido. En una realización específica, cuando E es fenilo, n es 1 y D es fenilo opcionalmente sustituido, X no es $-\text{O}-$. En otra realización, cuando E es fenilo, A no es fenilo opcionalmente sustituido. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en la solicitud de patente de los EE.UU. 2005/059705.
- 45 44) Cuando E es pirimidin-2(1H)-ona opcionalmente sustituida, y n es 1, D no es piperidina ni piperazina. En otra realización, cuando D es piperidina, y n es 1, X no es $-\text{NH}-$ ni $-\text{NHCH}_2-$. En otra realización, cuando D es piperazina, X no es $-\text{CH}_2-$. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en la
50 solicitud de patente de los EE.UU. 2004/077638 ni 2004/063934.
- 45) Cuando E es fenilo opcionalmente sustituido y n es 1, D no es fenilo opcionalmente sustituido. En una realización específica, cuando E es fenilo opcionalmente sustituido, n es 1 y D es fenilo opcionalmente sustituido, A no es fenilo. En otra realización específica, cuando E es fenilo opcionalmente sustituido, n es 1, y D es fenilo opcionalmente sustituido, X no es $-\text{OCH}_2-$. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en Skaff, O., et al., JOC 70 (18): 7353-7363 (2005).
- 55 46) D no es indolino opcionalmente sustituido. En una realización específica, cuando E es fenilo opcionalmente sustituido, y n es 1, D no es indolino opcionalmente sustituido. En otra realización

específica, cuando E es fenilo opcionalmente sustituido, n es 1, y es indolino opcionalmente sustituido, X no es un enlace. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en Nicolaou, K.C., et al., JACS 126(40):12897-12906 (2004) o Nicolaou, K.C., et al., Angew. Chemie, Int. Ed. 42 (15):1753-1758 (2003).

- 5 47) E no es triazol opcionalmente sustituido. En otra realización, D no es tetrahidro-2H-pirano opcionalmente sustituido. En una realización específica, E no es triazol. En otra realización específica, cuando E es triazol opcionalmente sustituido, D no es tetrahidro-2H-pirano opcionalmente sustituido. En otra realización específica, cuando E es triazol opcionalmente sustituido, A no es fenilo. En otra realización específica, cuando E es triazol opcionalmente sustituido, X no es -O- ni -OCH₂-. Una realización más específica, no abarca los compuestos descritos en Kuijpers, B.H.M., et al., Organic Let. 6(18):3123-3126 (2004).
- 10 48) E no es triazol ni isoxazol opcionalmente sustituidos. En otra realización, D no es tetrahidro-2H-pirano opcionalmente sustituido. En una realización específica, cuando E es triazol o isoxazol y n es 1, D no es tetrahidro-2H-pirano opcionalmente sustituido. En otra realización específica, cuando E es triazol o isoxazol, n es 1, y D es tetrahidro-2H-pirano opcionalmente sustituido, X no es -OCH₂-. Una realización más específica, no abarca los compuestos descritos en Dondoni, A., et al., Organic Let. 6 (17):2929-2932.
- 15 49) Cuando E es fenilo opcionalmente sustituido, n es 1, y D es fenilo opcionalmente sustituido, A no es fenilo. En una realización específica, cuando E es fenilo opcionalmente sustituido, n es 1, D es fenilo opcionalmente sustituido, y X es -OCH₂-, A no es fenilo. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en Hutton, C.A. y Skaff, O., Tetrahedron Let. 44(26):4895-4898 (2003), y Yoburn, J.C. o Van Vranken, D.L., Organic Let. 5(16):2817-2820 (2003).
- 20 50) Cuando E es fenilo, n es 1, D es fenilo opcionalmente sustituido, y X es -CH₂-, A no es pirrolidina. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en Doherty, G.A., et al., Bioorg. Med. Chem. Let. 13(11):1891-1895 (2003).
- 25 51) E no es pirimidin-2(1H)-ona ni 5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2(3H)-ona opcionalmente sustituidas. En otra realización, D no es piperidina. En una realización específica, cuando E es pirimidin-2(1H)-ona opcionalmente sustituida, y n es 1, D no es piperidina. En otra realización específica, cuando E es pirimidin-2(1H)-ona opcionalmente sustituida, n es 1, y D es piperidina, X no es -NH-, -CH₂- ni CH₂NH-. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en Zechel, C., et al., Bioorg. Med. Chem. Let. 13(2):165:169 (2003).
- 30 52) A no es piperazina opcionalmente sustituida. En una realización específica, cuando E es fenilo, n es 1, D es fenilo, y X es -CH₂-, A no es piperazina opcionalmente sustituida. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en Castanedo, G.M., et al., Bioorg. Med. Chem. Let. 12(20):2913-2917 (2002).
- 35 53) E no es indol opcionalmente sustituido. En una realización específica, cuando E es indol opcionalmente sustituido, n es 1, y D es tetrahidro-2H-pirano opcionalmente sustituido, X no es -CH₂O-. En otra realización específica, cuando E es indol opcionalmente sustituido, n es 1, D es tetrahidro-2H-pirano opcionalmente sustituido, y X es -CH₂O-, A no es fenilo. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en Nishikawa, T., et al., Bioscience, Biotech. and Biochem. 66(10):2273-2278 (2002) o Nishikawa, T., et al., Org. Biomol. Chem. 3(4):687-700 (2005).
- 40 54) E, D y A no son todos fenilo. En una realización específica, cuando E, D y A no son todos fenilo, X no es -CH₂-. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en Sircar, L., et al., Bioorg. Med. Chem. 10(6):2051-2066 (2002).
- 45 55) A no es ciclopropilo. En una realización específica, cuando E es fenilo, n es 1, D es fenilo opcionalmente sustituido, y X es -O-, A no es ciclopropilo. En otra realización, D no es 2H-imidazol-2-ona. En una realización específica, cuando E es fenilo, n es 1, D es 2H-imidazol-2-ona, y X es -CH₂-, A no es fenilo. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en Yang, G.X., et al., Bioorg. Med. Chem. Let. 12 (11):1497-1500 (2002).
- 50 56) E no es purina. En otra realización, D no es piperidina. En una realización específica, cuando E es purina, n es 1, D es piperidina, y X es -CH₂NH-, A no es imidazol. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en Peyman, A., et al., Angew. Chemie. 39 (16):2874-2877 (2000).
- 55 57) Cuando E es fenilo opcionalmente sustituido, n es 1, y D es fenilo opcionalmente sustituido, X no es -O-. En una realización específica, cuando E es fenilo opcionalmente sustituido, n es 1, D es fenilo opcionalmente sustituido, y X es -O-, A no es fenilo opcionalmente sustituido. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en Wu, W., et al., J. Biol. Chem. 274(36): 25933-25944 (1999) o Jacob, J.S., et al., J. Biol. Chem. 271(33):19950-19956 (1996).
- 58) E no es 4,5-dihidroisoxazol (es decir, 4,5-dihidroisoxazol conectado a D y al resto -[CH₂]-). En una

realización específica, cuando E es 4,5-dihidroisoxazol, n es 1 y A es fenilo, X no es $-\text{OCH}_2-$. En otra realización específica, cuando E es 4,5-dihidroisoxazol, n es 1, A es fenilo y X es $-\text{OCH}_2-$, A no es piperidina opcionalmente sustituida. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en Wityak, J., et al., J. Med. Chem. 40(1):50-60 (1997).

- 5 59) Cuando E es imidazol, n es 1, y D es fenilo opcionalmente sustituido, X no es $-\text{OCH}_2-$. En una realización específica, cuando E es imidazol, n es 1, D es fenilo opcionalmente sustituido y X es $-\text{OCH}_2-$, A no es fenilo. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en Feldman, K.S., et al., JOC 61(19):6656-6665 (1996).
- 10 60) E no es 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazina opcionalmente sustituida. En otra realización, D no es 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazina opcionalmente sustituida. En otra realización, A no es 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazina opcionalmente sustituida. En una realización específica, E, D y A no son todas 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazina opcionalmente sustituida. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en Napolitano, A., et al., JOC 61(2):598-604 (1996).
- 15 61) E no es dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona. En una realización específica, cuando E es dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona y n es 2, D no es tetrahidrofurano opcionalmente sustituido. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en Nawrot, B., et al., Nucleosides & Nucleotides 14(1&2): 143-165 (1995).
- 20 62) E no es indolino. En una realización específica, cuando E es indolino, n es 1 y D es fenilo opcionalmente sustituido, A no es fenilo opcionalmente sustituido. En otra realización específica, cuando E es indolino, n es 1, D es fenilo opcionalmente sustituido y A es fenilo opcionalmente sustituido, X no es $-\text{O}-$. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en Naruse, N., et al., J. Antibiotics 46(12):1812-1818 (1993).
- 25 63) Cuando E, A y D son todos fenilo opcionalmente sustituido, X no es $-\text{O}-$. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en Fetterer, R. H., et al., J. Parasit. 79(2): 160-166 (1993).
- 64) Cuando E, D y A son todos fenilo opcionalmente sustituido, X no es $-\text{OCH}_2-$. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en Schmidt, U., et al., Synthesis 12:1248-54 (1992), Schmidt, U., et al., JACS, Chem. Comm. 13: 951-953 (1992) o Schmidt, U., et al., JACS, Chem. Comm. 5:275-277 (1991).
- 30 65) Cuando E es quinazolina, y n es 1, D no es fenilo. En una realización más específica, cuando E es quinazolina, n es 1 y D es fenilo, X no es $-\text{NH}-$. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en Lawson, E.C., et al., Letters Drug Design & Disc. 1(1):14-18 (2004).
- 35 66) Cuando E es fenilo, n es 1, y D es fenilo opcionalmente sustituido, X no es $-\text{CH}_2-$. En una realización más específica, cuando E es fenilo, n es 1, D es fenilo opcionalmente sustituido, y X es $-\text{CH}_2-$, A no es pirrolidina. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en Doherty, G.A., et al., Bioorg. Med. Chem. Let. 13(17):2937-2938 (2003).
- 67) D no comprende boro. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en Shull, B.K., et al., J. Pharm. Sci. 89(2):215-222 (2000).
- 40 68) Cuando E es fenilo, y n es 1, D no es 2,5-dioxo-pirrolidina. En una realización específica, cuando E es fenilo, n es 1, y D es 2,5-dioxo-pirrolidina, A no es fenilo. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en Tilley, J.W., et al., Bioorg. Med. Chem. Let. 11(1):1-4 (2001).
- 69) D no es tetrahidro-2H-pirano, opcionalmente sustituido. En una realización específica, cuando A es fenilo y n es 1, D no es tetrahidro-2H-pirano opcionalmente sustituido. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en Manabe, S. e Ito, Y., Tennen Yuki Kagobutsu Toronkai Koen Yoshishu 41:139-143 (1999).
- 45 70) E no es isoxazol. En una realización específica, cuando E es isoxazol, n es 1, y D es fenilo, X no es $-\text{OCH}_2-$. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en Wityak, G., et al., JMC 40(8):1292 (1997).
- 71) E, D y A no son todos indol opcionalmente sustituido. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en Humphries, K.A., et al., J. Electro. Chem. 346 (1-2):377-403 (1993).
- 50 72) Cuando E es fenilo sustituido, n es 1 y D es fenilo sustituido, A no es fenilo. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en Schmidt, U., et al., Synthesis 10:1025-1030 (1992); Schmidt, U., et al., JACS, Chem. Comm. 10: 744 (1991); Schmidt, U., et al., Angewandte Chemie 101 (7): 946-948 (1989).
- 73) Cuando E es oxadiazol, y n es 1, D no es fenilo. En una realización específica, cuando E es oxadiazol, n

es 1 y D es fenilo, A no es fenilo. Una realización más específica no abarca los compuestos descritos en Moussebois, C., et al., Helv. Chimica Acta 60(1):237-242 (1977).

74) D no es 1H-imidazol-2(3H)-ona. En una realización más específica, cuando E es fenilo, n es 1 y A es fenilo, D no es 1H-imidazol-2(3H)-ona.

5 75) A no es ciclopropilo. En una realización específica, cuando E es fenilo, n es 1, y X es -O-, A no es ciclopropilo.

76) D no es purina opcionalmente sustituida. En una realización específica, cuando E es fenilo, n es 1 y A es fenilo, D no es purina.

10 77) Cuando X es -CH₂-, A no es fenilo. En una realización específica, si E es fenilo, n es 1, y X es -CH₂-, D no es imidazol opcionalmente sustituido (por ejemplo, 1H-imidazol-2(3H)-ona).

78) D no es ftalacina opcionalmente sustituida. En una realización específica, cuando E es fenilo, n es 1 y X es -CH₂-, D no es ftalacina opcionalmente sustituida.

79) D no es 2-oxo-piridina opcionalmente sustituida. En una realización específica, cuando E es fenilo, n es 1, y X es -CH₂-, D no es 2-oxo-piridina opcionalmente sustituida.

15 80) A no es morfolino opcionalmente sustituido. En una realización específica, cuando E es fenilo, n es 1 y X es -CH₂-, A no es morfolino opcionalmente sustituido.

81) Ninguno de E, A o D es piperidina o piperazina opcionalmente sustituidas.

20 82) Cuando E es imidazol, n es 1, y D es triazol opcionalmente sustituido, X no es -NH-. En una realización específica, cuando E es imidazol, n es 1, D es triazol opcionalmente sustituido y X es -NH-, A no es fenilo opcionalmente sustituido.

25 Esta invención abarca compuestos estereoméricamente puros y composiciones de los mismos estereoméricamente enriquecidas. Los estereoisómeros pueden ser asimétricamente sintetizados o resueltos usando técnicas normalizadas tal como columnas quirales, agentes de resolución quirales o resolución enzimática. Véanse, por ejemplo, Jacques, J., et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S.H. et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw Hill, NY, 1962); y Wilen, S.H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*, pág. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. de Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

Los compuestos particulares de la invención son potentes inhibidores de TPH1. Los compuestos específicos tienen un TPH1_IC₅₀ que es menor que aproximadamente 10, 5, 2,5, 1, 0,75, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1 ó 0,05 μM.

30 Los compuestos particulares son inhibidores selectivos de TPH1. Los compuestos específicos tienen un TPH1_IC₅₀ que es aproximadamente 10, 25, 50, 100, 250, 500 o 1000 veces menor que su TPH2_IC₅₀.

Los compuestos particulares no inhiben significativamente tirosin-hidroxilasa (TH) humana. Por ejemplo, los compuestos específicos tienen un IC₅₀ para TH mayor que aproximadamente 100, 250, 500 ó 1000 μM.

35 Los compuestos particulares no inhiben significativamente la fenilalanina-hidroxilasa (PAH) humana. Por ejemplo, compuestos específicos tienen un IC₅₀ para PAH mayor que aproximadamente 100, 250, 500 ó 1000 μM.

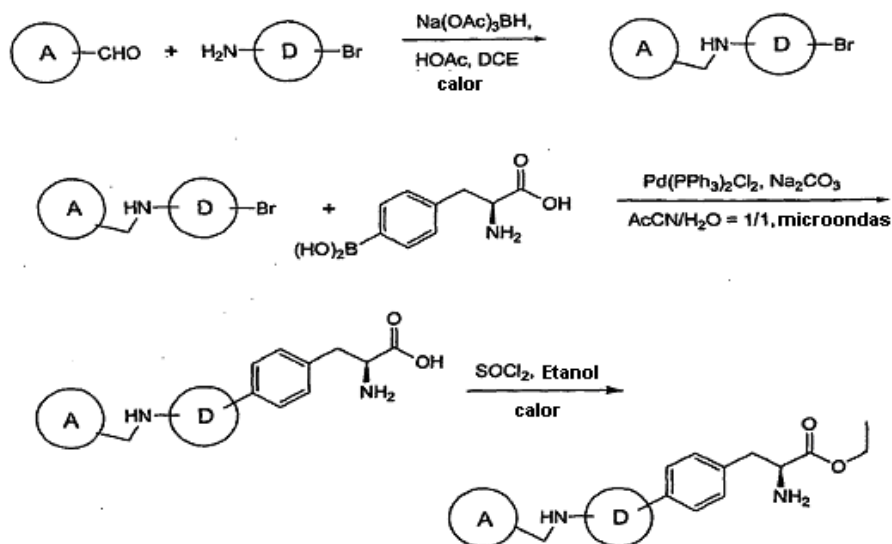
40 Los compuestos particulares de la invención no enlazan significativamente (por ejemplo, inhiben con un IC₅₀ mayor que aproximadamente 10, 25, 50, 100, 250, 500 ó 1000 μM) con uno o más de los siguientes: enzima que transforma la angiotensina, receptor de la eritropoyetina (EPO), factor IX, factor XI, integrina (por ejemplo, la α₄), receptor fibrinógeno de isoxazolina o isoxazol, metaloproteasa, endopeptidasa neutral (NEP), fosfatasa (por ejemplo, tirosin-fosfatasa), fosfodiesterasa (por ejemplo, PDE-4), polimerasa, PPAR_γ, TNF-α, molécula-1 de la adhesión de las células vasculares (VCAM-1), o el receptor de la vitronectina. La capacidad de un compuesto para enlazar (por ejemplo, inhibir) con cualquiera de estas dianas puede determinarse fácilmente usando métodos conocidos en la técnica, como se describe en las referencias citadas anteriormente. Los compuestos específicos de la invención no inhiben la adhesión de las células.

45 Cuando se administra a mamíferos (por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos o seres humanos), ciertos compuestos de la invención no atraviesan fácilmente la barrera sangre/cerebro (por ejemplo, menos de aproximadamente 5, 2,5, 2, 1,5, 1, 0,5 o 0,01 por ciento del compuesto en la sangre pasa al cerebro). La capacidad o incapacidad de un compuesto para cruzar la barrera de la sangre/cerebro puede ser determinada por métodos conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Riant, P. et al., Journal of Neurochemistry 51: 421-425 (1988); Kastin, A.J., Akerstrom, V., J. Pharmacol. Exp. Therapeutics 294: 633-636 (2000); W. A. Banks, W.A., et al., J. Pharmacol. Exp. Therapeutics 302: 1062-1069 (2002).

5.3. Síntesis de los Compuestos

Los compuestos de la invención pueden ser preparados por los métodos conocidos en la técnica, y por los métodos descritos en el presente documento.

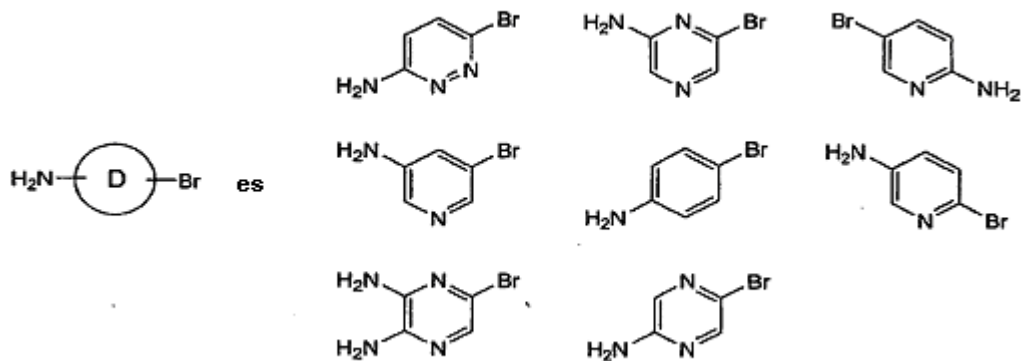
Por ejemplo, con referencia a la fórmula I, los compuestos en los que E es fenilo y D es pirazina, piridazina, piridina o fenilo, opcionalmente sustituidos, pueden, generalmente, ser preparados por el método mostrado en el Esquema I:



5

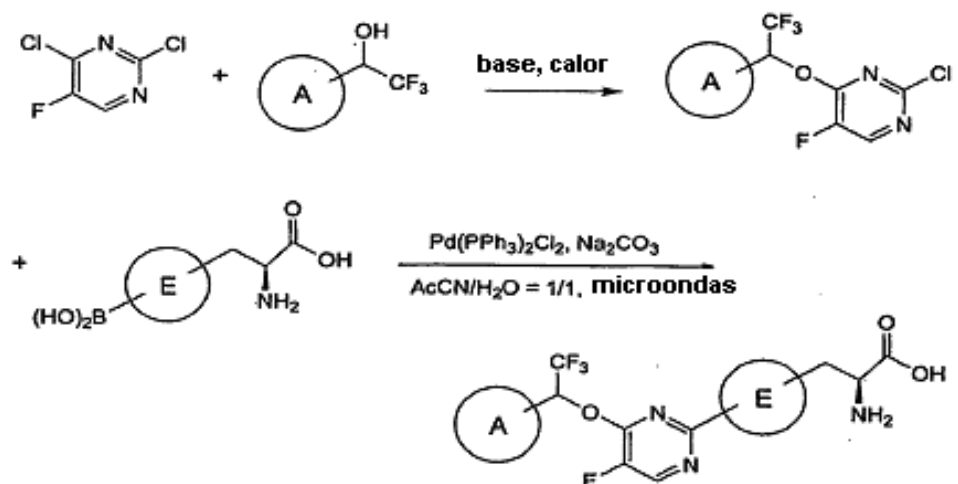
Esquema 1

en el que, por ejemplo,



Los compuestos en los que X es $-\text{OCR}_3-$ pueden ser preparados generalmente usando el método mostrado en el Esquema 2, en el que R_3 es CF_3 y D es pirimidin:

10

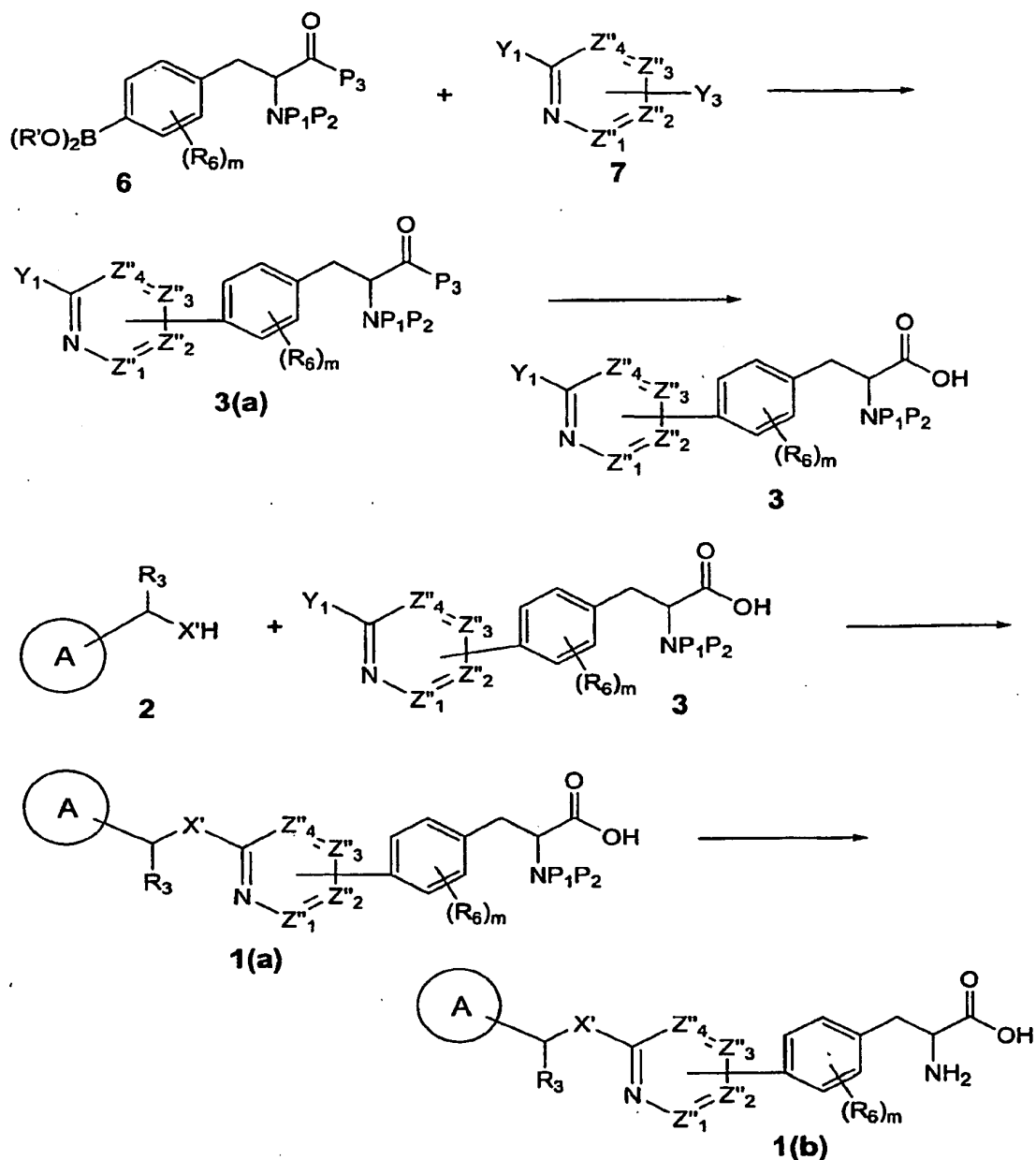


Esquema 2

en el que, por ejemplo, A es fenilo, bifenilo o naftilo opcionalmente sustituidos.

Los compuestos de la invención pueden también ser preparados usando el enfoque mostrado a continuación en el Esquema 3:

5

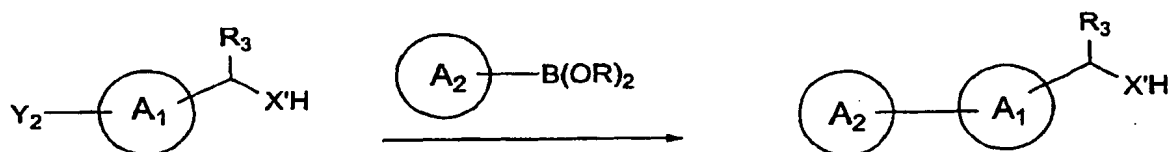


Esquema 3

en el que P_1 es R_1 o un grupo protector; P_2 es un grupo protector; P_3 es OR_2 o un grupo protector; X' es, por ejemplo, O ó N; Y_1 e Y_3 son halógeno (por ejemplo, Br, Cl) o un pseudohaluro apropiado (por ejemplo, triflato); y cada R' es independientemente hidrógeno o alquilo, alquil-arilo, alquil-heterociclo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituido, o se toman junto con los átomos de oxígeno a los que se han unido para proporcionar un dioxaborolano cíclico (por ejemplo, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano). Los grupos A, R_1 , R_2 , R_3 , R_6 y m se definen en otro sitio del presente documento. Los restos Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 se definen también en el presente documento, aunque debe comprenderse que con relación al esquema mostrado antes, uno de ellos está unido al anillo fenilo. Por ejemplo, Z_1 y Z_4 pueden ser independientemente CR_{10} (que se ha definido en el presente documento), mientras que Z_2 es N y Z_3 es un átomo de carbono enlazado al anillo fenilo adyacente.

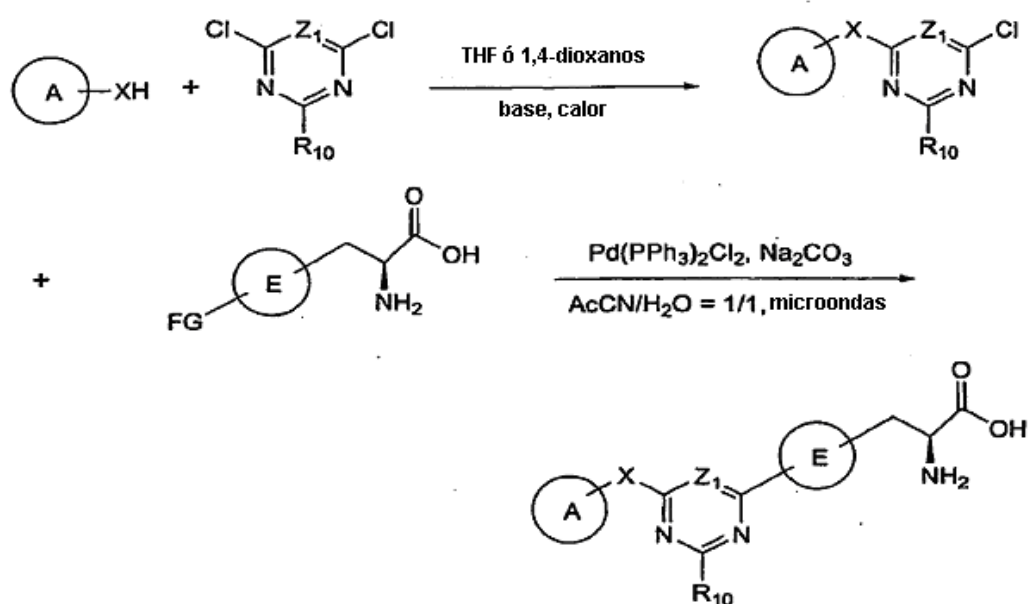
Las reacciones individuales mostradas anteriormente pueden ser realizadas usando condiciones conocidas en la técnica. Por ejemplo, son bien conocidos los catalizadores de paladio y las condiciones adecuadas para el acoplamiento Suzuki del boro y los restos que contienen halógeno, y a continuación se proporcionan ejemplos. Además, los tipos y usos apropiados de los grupos protectores son bien conocidos, como lo son los métodos de su eliminación y reemplazo con restos como, pero sin limitarse a él, hidrógeno (por ejemplo, hidrólisis en condiciones ácidas o básicas).

El resto A puede ser bicíclico (por ejemplo, bifenilo opcionalmente sustituido). En tales casos, el material de partida que contiene A puede ser preparado como se muestra a continuación:



5 en donde Y_2 es halógeno o pseudohalógeno, y cada R es independientemente hidrógeno o alquilo, alquil-arilo, alquil-heterociclo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituidos, o se toman juntos con los átomos de oxígeno a los que se han unido para proporcionar un dioxaborolano cíclico (por ejemplo, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano).

Otro enfoque para la preparación de compuestos en donde D es pirimidina o triazina opcionalmente sustituidas se muestra a continuación en el Esquema 4:

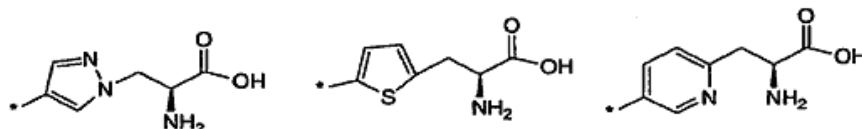
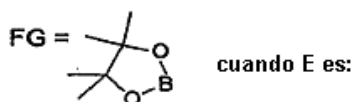


10

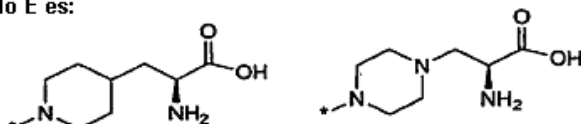
Esquema 4

en donde, por ejemplo, X es N, O ó S, y FG se define a continuación:

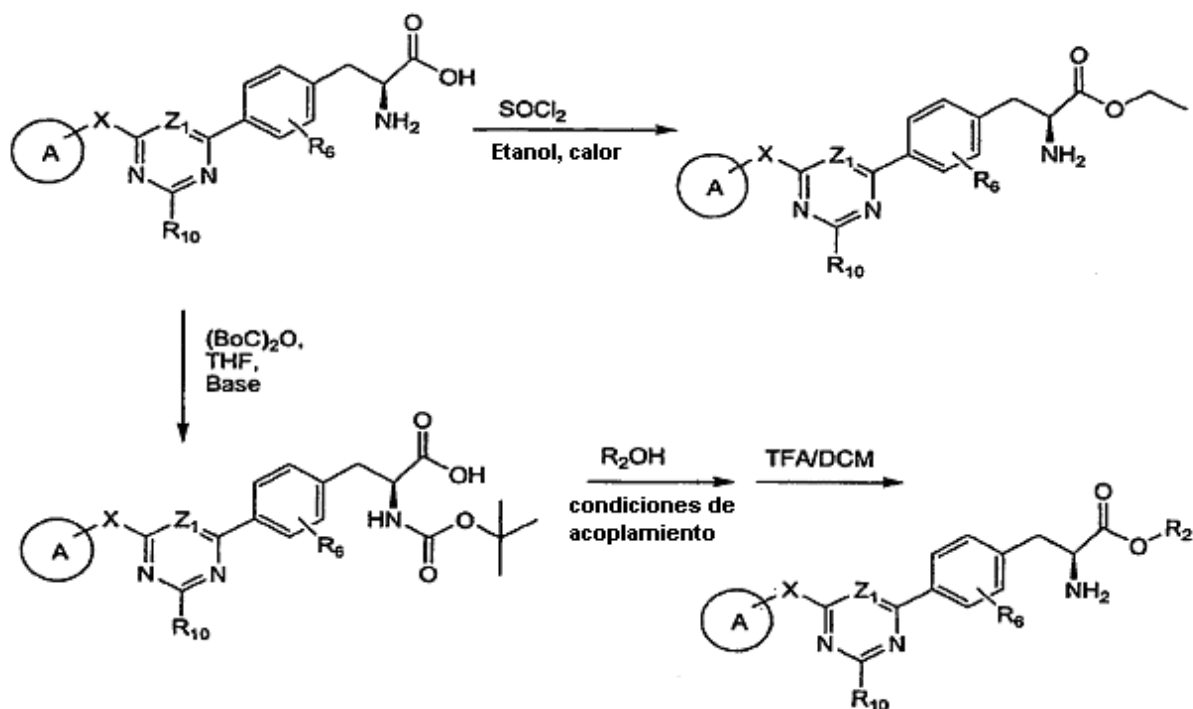
$FG = B(OH)_2$ cuando E es Fenilo opcionalmente sustituido



$FG = H$ cuando E es:

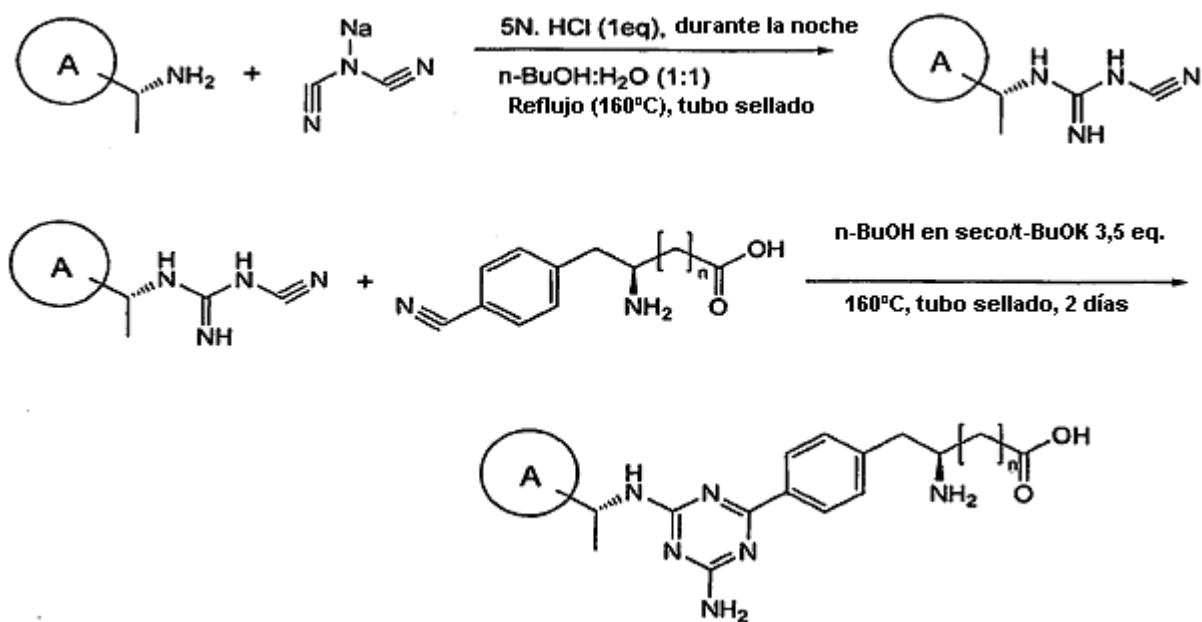


Los derivados éster de estos y otros compuestos de la invención pueden prepararse fácilmente usando métodos tales como el mostrado a continuación en el Esquema 5, en el que E es fenilo opcionalmente sustituido:



Esquema 5

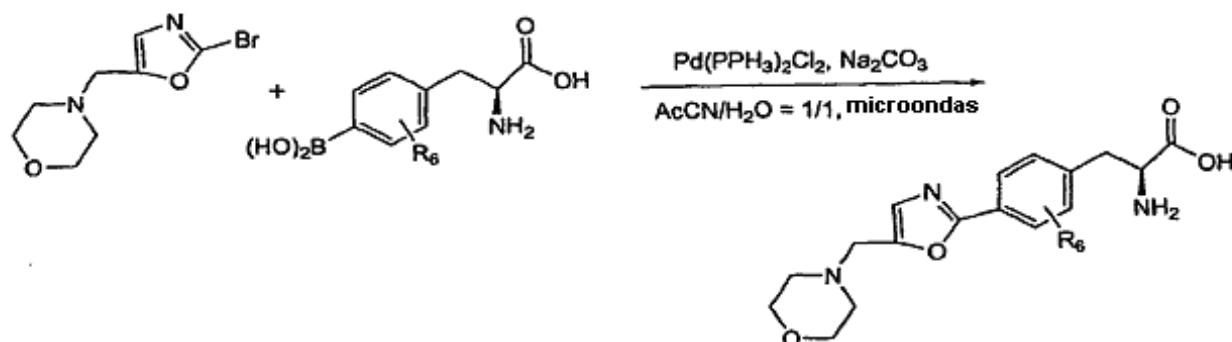
- 5 Un enfoque alternativo para la preparación de compuestos basados en triazina se muestra a continuación en el Esquema 6:



Esquema 6

- 10 El resto cíclico D puede ser cualquiera de varias estructuras, que se incorporan fácilmente a los compuestos de la invención. Por ejemplo, los compuestos en los que D es oxazol pueden prepararse como se muestra a continuación

en el Esquema 7:



Esquema 7

Usando métodos conocidos en la técnica, los enfoques sintéticos mostrados antes son fácilmente modificados para obtener una amplia gama de compuestos. Por ejemplo, la cromatografía quiral y otras técnicas conocidas en la técnica pueden ser usadas para separar estereoisómeros del producto final. Véanse por ejemplo, Jacques, J., et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S.H. et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E.L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw Hill, NY, 1962); y Wilen, S.H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions, pág. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. de Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972). Además, como se muestra en alguno de los esquemas anteriores, la síntesis puede utilizar materiales de partida quirales para producir productos enriquecidos estereoméricamente o puros.

5.4. Métodos de uso

Esta invención abarca un método de inhibir TPH, que comprende poner en contacto TPH con un compuesto de la invención (es decir, un compuesto descrito en el presente documento). En un método particular, la TPH es TPH1. En otro, la TPH es TPH2. En un método particular, la inhibición es *in vitro*. En otro, la inhibición es *in vivo*.

Una realización abarca un método de inhibición de la TPH1 en un mamífero, que comprende administrar al mamífero un compuesto de la invención. En un método particular, la TPH2 no es inhibida significativamente. En un método, el compuesto no atraviesa fácilmente la barrera sangre/cerebro. En otro, el compuesto es un inhibidor selectivo de TPH1.

Esta invención abarca métodos de tratamiento, prevención y gestión de varias enfermedades y trastornos mediados por serotonina periférica, que comprenden inhibir la actividad de TPH1 en un paciente que necesite tal tratamiento, prevención o gestión. En una realización particular, la inhibición se logra administrando al paciente una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un potente inhibidor de TPH1. Ejemplos de potentes inhibidores de TPH1 se describen en el presente documento.

La enfermedades o trastornos particulares incluyen síndrome carcinoide y enfermedades y trastornos gastrointestinales. Ejemplos de enfermedades y trastornos específicos incluyen dolor abdominal (por ejemplo, asociado con el carcinoma medular del tiroide), ansiedad, síndrome carcinoide, enfermedad celíaca, estreñimiento (por ejemplo, estreñimiento con una causa iatrogénica, y estreñimiento idiopático), enfermedad de Crohn, depresión, diabetes, diarrea (por ejemplo, diarrea ácida de la bilis, diarrea secretora inducida por la enterotoxina, diarrea con una causa iatrogénica, diarrea idiopática (por ejemplo, diarrea secretora idiopática) y diarrea del viajero), vómitos, dolor abdominal funcional, dispepsia funcional, síndrome del intestino irritable (IBS), intolerancia a la lactosa, MEN (neoplasia endocrina múltiple) tipos I y II, síndrome de Ogilvie, Síndrome del Cólera Pancreático, insuficiencia pancreática, feocromocitoma, esclerodermia, trastorno de somatización, y Síndrome de Zollinger-Ellison.

En particular, los métodos de la invención, el tratamiento, la gestión y/o la prevención de una enfermedad o trastorno se logra mientras se evitan los efectos adversos asociados con la alteración de los niveles de serotonina del sistema nervioso central (SNC). Ejemplos de tales efectos adversos incluyen agitación, trastornos de ansiedad, depresión y trastornos del sueño (por ejemplo, insomnio y alteraciones del sueño).

5.5 Composiciones farmacéuticas

Esta invención abarca composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la invención. Ciertas composiciones farmacéuticas son formas de dosificación unitaria simple adecuadas para administración oral,

mucosal (por ejemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal o intraarterial), o transdérmica a un paciente. Ejemplos de formas de dosificación incluyen, pero sin limitarse a ellas: pastillas; comprimidos oblongos; cápsulas, como cápsulas de gelatina elástica blanda; obleas; tabletas; grageas; dispersiones; supositorios; pomadas; cataplasmas (emplastos); pastas; polvos; apósitos; cremas; esparadrapos; soluciones; parches; aerosoles (por ejemplo, pulverizadores o inhaladores nasales); geles; formas de dosificación líquida adecuadas para administración oral o mucosal a un paciente, incluidas las suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua, o emulsiones líquidas de agua en aceite), soluciones, y elixires; formas líquidas de dosificación adecuadas para administración parenteral a un paciente; y sólidos esterilizados (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que pueden ser reconstituidos para proporcionar las formas líquidas de dosificación adecuadas para la administración parenteral a un paciente.

La formulación debería adecuar el modo de administración. Por ejemplo, la administración oral de un compuesto susceptible de degradación en el estómago puede lograrse usando un recubrimiento entérico. De forma similar, una formulación puede contener ingredientes que faciliten la entrega del ingrediente o de los ingredientes activos en el lugar de actuación. Por ejemplo, los compuestos pueden ser administrados en formulaciones liposomiales para protegerlos de las enzimas degradativas, facilitan el transporte en el sistema circulatorio, y efectúan su distribución a través de las membranas celulares.

De forma similar, los compuestos que se disuelven con dificultad pueden ser incorporados en formas líquidas de dosificación (y formas de dosificación adecuadas para su reconstitución) con la ayuda de agentes solubilizantes, emulsionantes y tensioactivos como, pero sin limitarse a ellos, las ciclodextrinas (por ejemplo, α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, Captisol®, y Encapsin® (véase, por ejemplo, Davis and Brewster, *Nat. Rev. Drug Disc.* 3:1023-1034 (2004), Labrasol®, Labrafil®, Labrafac®, cremafor, y disolventes no acuosos como, pero sin limitarse a ellos, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido (DMSO), aceites biocompatibles (por ejemplo, aceites de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino, y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles, ésteres de ácidos grasos de sorbitan, y mezclas de los mismos (por ejemplo, DMSO:aceite de maíz).

Los compuestos que se disuelven con dificultad pueden ser incorporados también en suspensiones usando otras técnicas conocidas en la técnica. Por ejemplo, nanopartículas de un compuesto pueden suspenderse en un líquido para proporcionar una nanosuspensión (véase, por ejemplo, Rabinow, *Nature Rev. Drug Disc.* 3: 785-796 (2004)). Formas nanopartículas de compuestos descritos en el presente documento pueden ser preparadas por los métodos descritos en las publicaciones de patentes de los EE.UU. n° 2004-0164194, 2004-0195413, 2004-0251332, 2005-0042177 A1, 2005-0031691 A1 y las patentes de los EE.UU. n° 5.145.684, 5.510.118, 5.518.187, 5.534.270, 5.543.133, 5.662.883, 5.665.331, 5.718.388, 5.718.919, 5.834.025, 5.862.999, 6.431.478, 6.742.734, 6.745.962, la totalidad de cada una de las cuales se incorporan en el presente documento como referencia. En una realización, la forma nanopartícula comprende partículas que tienen un tamaño medio de partícula de menos que aproximadamente 2.000 nm, menos que aproximadamente 1.000 nm, o menos que aproximadamente 500 nm.

La composición, forma y tipo de una forma de dosificación variará típicamente dependiendo del uso. Por ejemplo, una forma de dosificación usada en el tratamiento agudo de una enfermedad puede contener cantidades mayores de uno o más de los ingredientes activos comprendiendo esto la de una forma de dosificación usada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. De forma similar, una forma de dosificación parenteral puede contener cantidades más pequeñas de uno o más de los ingredientes activos comprendiendo esto las de una forma de dosificación oral usada para tratar la misma enfermedad. Cómo justificar tales diferencias será evidente para los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1990).

5.5.1. Formas de dosificación oral

Las composiciones farmacéuticas de la invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como formas discretas de dosificación tal como, pero sin limitarse a ellas, pastillas (por ejemplo, pastillas masticables), comprimidos oblongos, cápsulas, y líquidos (por ejemplo, jarabes aromatizados). Tales formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos, y pueden ser preparadas por métodos de farmacia bien conocidos por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1990).

Las típicas formas de dosificación oral se preparan combinando el ingrediente o los ingredientes activos en una mezcla íntima con al menos un excipiente de acuerdo con las técnicas convencionales de formación de compuestos farmacéuticos. Los excipientes pueden tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada de administración.

Debido a su fácil administración, las pastillas y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas. Si se desea, las pastillas pueden ser revestidas mediante técnicas acuosas o no acuosas normalizadas. Tales formas de dosificación pueden ser preparadas por métodos convencionales de farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación se preparan mezclando uniforme e íntimamente los

ingredientes activos con soportes líquidos, soportes sólidos finamente divididos, o ambos, y conformando después, si es necesario, el producto en la presentación deseada. Los desintegradores pueden ser incorporados en formas de dosificación sólida para facilitar una rápida disolución. También pueden incorporarse lubricantes para facilitar la fabricación de las formas de dosificación (por ejemplo, pastillas).

5 5.5.2. Formas de dosificación parenteral

Las formas de dosificación parenteral pueden ser administradas a pacientes por varias vías incluidas la subcutánea, intravenosa (incluida la inyección intravenosa de embolada), intramuscular e intraarterial. Debido a su administración, típicamente, circunvala las defensas naturales de los pacientes contra contaminantes, formas de dosificación parenteral son específicamente estériles o capaces de ser esterilizadas antes de la administración a un paciente. Ejemplos de formas de dosificación parenteral incluyen soluciones listas para ser inyectadas, productos desecados fáciles de ser disueltos o suspendidos en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones fáciles para su inyección, y emulsiones.

Vehículos adecuados que pueden ser usados para proporcionar formas de dosificación parenterales de la invención son bien conocidos por los expertos en la técnica. Ejemplos incluyen: Agua para Inyección USP; vehículos acuosos como Inyección de Cloruro de Sodio, Inyección de Ringer, Inyección de Dextrosa, Inyección de Dextrosa y Cloruro de Sodio, y la Inyección de Ringer Lactada; vehículos miscibles en agua como alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos como aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

6. EJEMPLOS

20 6.1. Producción de ratones perturbados por el gen *tp1*

El exon 3 del gen TPH1 de murino se eliminó al dianizar el gen esencialmente como describe Watler et al., *Biotechniques* 26 (6):1150-6 (1999). Los animales knockout resultantes presentaban una actividad TPH normal en el cerebro pero se reducía drásticamente la expresión de TPH en el intestino.

6.2. Efectos fisiológicos de la perturbación del gen *tp1*

25 Ratones homocigóticos (-/-) para la disrupción del *tp1* fueron estudiados en conjunto con ratones heterocigóticos (+/-) para la disrupción del gen, junto con compañeros de camada de tipo silvestre (+/+). Durante este análisis, los ratones fueron sometidos a un trabajo médico usando una serie integrada de procedimientos de diagnóstico médico diseñada para evaluar la función de los sistemas del órgano principal en un sujeto mamífero. Al estudiar los ratones desactivados homocigóticos (-/-) en los números descritos y junto con compañeros de camada heterocigóticos (+/-) y de tipo silvestre (+/+), se obtuvieron datos más fiables y repetibles.

La disrupción del gen *tp1* afectó principalmente a la isoforma de TPH (TPH1) del tracto GI, y tenía poco o ningún efecto sobre la isoforma de TPH (TPH2) del cerebro. La perturbación del gen no causó efectos adversos medibles sobre el sistema nervioso central. Esto era confirmado con la inmunoquímica de la serotonina, que mostró que la serotonina se reducía enormemente o estaba ausente en el estómago, duodeno, yeyuno, íleo, ciego y colon, mientras los niveles de serotonina no se veían afectados en las neuronas del rafe.

Los ratones homocigóticos (-/-) para la perturbación del gen *tp1* tenían una disminución de la trombosis sin un incremento significativo en el sangrado u otros indicios adversos.

6.3. Caracterización por HPLC

40 En alguno de los siguientes ejemplos de síntesis, se proporcionan tiempos de retención de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). A menos que se indique de otra manera, las diversas condiciones usadas para obtener esos tiempos de retención se describen a continuación:

Método A: YMC-PACK ODS-A 3,0 x 50 mm; Disolvente A = 90 % agua, 10 % MeOH, 0,1 % ATF; Disolvente B = 90 % MeOH, 10 % agua, 0,1 % ATF; % B de 0 a 100 % durante unos 4 min; caudal = 2 ml/min; longitud de onda de observación = 220 nm.

45 Método B: YMC-PACK ODS-A 3,0 x 50 mm; Disolvente A = 90 % agua, 10 % MeOH, 0,1 % ATF; Disolvente B = 90 % MeOH, 10 % agua, 0,1 % ATF; % B de 10 a 100 % durante unos 4 min; caudal = 3 ml/min; longitud de onda de observación = 220 nm.

Método C: YMC-PACK ODS-A 3,0 x 50 mm; Disolvente A = 90 % agua, 10 % MeOH, 0,1 % ATF; Disolvente B = 90 % MeOH, 10 % agua, 0,1 % ATF; % B de 0 a 100 % durante unos 5 min; caudal = 2 ml/min; longitud de onda de observación = 220 nm.

Método D: Shim VP ODS 4,6 x 50 mm; Disolvente A = 90 % agua, 10 % MeOH, 0,1 % ATF; Disolvente B = 90 % MeOH, 10 % agua, 0,1 % ATF; % B de 0 a 100 % durante unos 4 min; caudal = 3 ml/min; longitud de onda de observación = 220 nm.

Método E: Shim VP ODS 4,6 x 50 mm; Disolvente A = 90 % agua, 10 % MeOH, 0,1 % ATF; Disolvente B = 90 % MeOH, 10 % agua, 0,1 % ATF; % B de 0 a 100 % durante unos 4 min; caudal = 3 ml/min; longitud de onda de observación = 254 nm.

5 Método F: YMC-PACK ODS-A 4,6 x 33 mm; Disolvente A = 90 % agua, 10 % MeOH, 0,1 % ATF; Disolvente B = 90 % MeOH, 10 % agua, 0,1 % ATF; % B de 0 a 100 % durante unos 4 min; caudal = 3 ml/min; longitud de onda de observación = 220 nm.

Método G: YMC-PACK ODS-A 4,6 x 50 mm; Disolvente A = 90 % agua, 10 % MeOH, 0,1 % ATF; Disolvente B = 90 % MeOH, 10 % agua, 0,1 % ATF; % B de 0 a 100 % durante unos 2 min; caudal = 2,5 ml/min; longitud de onda de observación = 220 nm.

10 Método H: C18 4,6 x 20 mm; Disolvente A = 90 % agua, 10 % MeOH, 0,1 % ATF; Disolvente B = 90 % MeOH, 10 % agua, 0,1 % ATF; % B de 0 a 100 % durante unos 2 min; caudal = 2 ml/min; longitud de onda de observación = 220 nm.

15 Método I: YMC-PACK ODS-A 3,0 x 50 mm; Disolvente A = 90 % agua, 10 % MeOH, 0,1 % ATF; Disolvente B = 90 % MeOH, 10 % agua, 0,1 % ATF; % B de 10 a 100 % durante unos 4 min; caudal = 2 ml/min; longitud de onda de observación = 220 nm.

Método J: YMC-Pack ODS-A 3,0 x 50 mm; Disolvente A = H₂O, 0,1 % ATF; Disolvente B = MeOH, 0,1 % ATF; % B de 10 a 90 % durante unos 4 min; caudal = 2 ml/min; longitud de onda de observación = 220 nm.

Método K: Sunfire C18 50 mm x 4,6 mm x 3,5 µm; Disolvente A = 10 mM NH₄OAc en agua; Disolvente B = MeCN; % B de 10 a 95 % durante unos 2 min; caudal = 4,5 ml/min; longitud de onda de observación = 220 nm.

20 Método L: Sunfire C18 50 mm x 4,6 mm x 3,5 µm; Disolvente A = 10 mM NH₄OAc; Disolvente B = MeCN; % B de 2 a 20 % durante unos 0,8 min, después a 95 % de B durante unos 2 min; caudal = 4,5 ml/min; longitud de onda de observación = 220 nm.

25 Método M: YMC-PACK ODS-A 4,6 x 33 mm; Disolvente A = 90 % de agua, 10 % MeOH, 0,1 % ATF; Disolvente B = 90 % MeOH, 10 % agua, 0,1 % ATF; % B de 0 a 100 % durante unos 5 min; caudal = 2,5 ml/min; longitud de onda de observación = 254 nm.

Método N: YMC-PACK ODS-A 3,0 x 50 mm; Disolvente A = H₂O, 0,1 % ATF; Disolvente B = MeOH, 0,1 % ATF; % B de 10 a 90 % durante unos 4 min; caudal = 2 ml/min; longitud de onda de observación = 220 y 254 nm.

30 Método O: YMC-PACK ODS-A 3,0 x 50 mm; Disolvente A = 90 % agua, 10 % MeOH con 0,1 % ATF; Disolvente B = 90 % MeOH, 10 % agua con 0,1 % ATF; % B de 0 a 100 % durante unos 4 min; caudal = 2 ml/min; longitud de onda de observación = 220 y 254 nm.

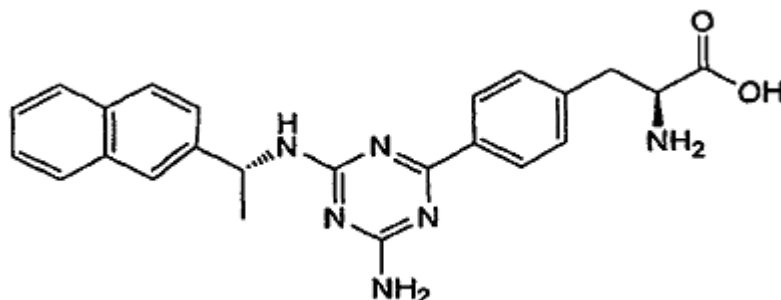
Método P: ShimPack VP ODS-A 4,6 x 50 mm; Disolvente A = 90 % H₂O, 10 % MeOH, 1 % ATF; Disolvente B = 10 % H₂O, 90 % MeOH, 1 % ATF; % B de 0 a 100 % durante unos 2 min; caudal = 3,5 ml/min; longitud de onda de observación = 220 y 254 nm.

35 Método Q: Shim VP ODS-A 4,6 x 50 mm; Disolvente A = H₂O con 0,1 % ATF; Disolvente B = MeOH con 0,1 % ATF; % B de 0 a 100 % durante unos 4 min; caudal = 3 ml/min; longitud de onda de observación = 254 nm.

Método R: YMC ODS-A 4,6 x 33 mm; Disolvente A = H₂O, 0,1 % ATF; Disolvente B = MeOH con 0,1 % ATF; % B de 10 a 90 % durante unos 3 min; caudal = 2 ml/min; longitud de onda de observación = 220 y 254 nm.

40 Método S: YMC-Pack ODS-A 3,0 x 50 mm; Disolvente A = 90 % H₂O, 10 % MeOH, 1 % ATF; Disolvente B = 10 % H₂O, 90 % MeOH, 1 % ATF; % B de 10 a 90 % durante unos 4 min; caudal = 2 ml/min; longitud de onda de observación = 220 y 254 nm.

6.4. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-((R)-1-(naftalen-2-il)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-propanoico



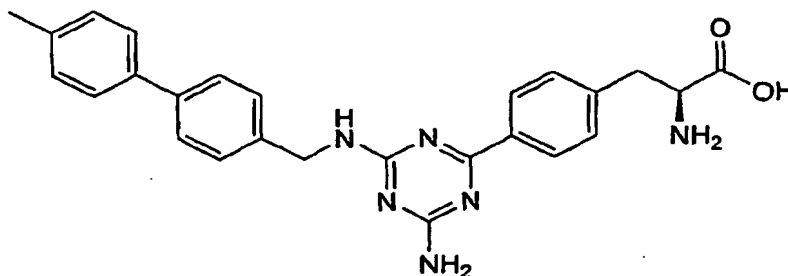
Una mezcla de 2-amino-4,6-dicloro-[1,3,5]-triazina (200 mg, 1,21 mmol), (R)-(+)-1-(2-naftil)etilamina (207 mg, 1,21 mmol) y diisopropil-etilamina (3,63 mmol) se disolvió en 150 ml de 1,4-dioxano. La solución se sometió a reflujo a 90 °C durante 3 horas. Después de terminar la reacción (controlado por LCMS), el disolvente se retiró y la mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (100 ml) y H₂O (100 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con H₂O (2 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró *in vacuo* para dar el intermedio en bruto. El compuesto en bruto se disolvió en 5 ml de MeCN y 5 ml de H₂O en un vial de reacción de microondas de 20 ml. A esta solución se añadieron L-p-borono-fenilalanina (253 mg, 1,21 mmol), carbonato sódico (256 mg, 2,42 mmol) y cantidad catalítica de dicloro-bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) (42,1 mg, 0,06 mmol). La mezcla se selló y se agitó en el reactor de microondas a 150 °C durante 5 minutos, seguido por la filtración a través de Celite. El filtrado se concentró y se disolvió en MeOH y H₂O (1:1) y se purificó mediante HPLC preparativa usando un sistema disolvente MeOH/H₂O/ ATF. Las fracciones puras combinadas se evaporaron *in vacuo* y se secaron adicionalmente en un liofilizador para dar 238 mg del ácido 2-amino-3-{4-[4-amino-6-(1-naftalen-2-il)-etilamino]-[1,3,5]triazin-2-il}-fenil}-propiónico (rendimiento: 46%, LC: Columna: YMC Pack ODS-A 3,0 x 50 mm, % B = 0 ~100 %, Tiempo del gradiente = 4 min, Caudal = 2 ml/min, longitud de onda = 220, Disolvente A= 90:10 agua:MeOH en peso/0,1% ATF, Disolvente B= 90:10 MeOH:agua en peso/0,1 % ATF, RT=2,785 min, MS:M+1 = 429). RMN: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,65 (d, 3 H), 3,22-3,42 (m, 2 H), 4,3 (m, 1 H), 5,45 (m, 1 H), 7,4 (m, 1 H), 7,6 (m, 4 H), 7,8 (m, 4 H), 8,2 (m, 2 H).

6.5. Síntesis alternativa del ácido (S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-((R)-1-(naftalen-2-il)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-fenil)-propanoico

(R)-1-(1-(naftalen-2-il)etil)cianoguanidina se preparó formando una mezcla de naftalenamina (1 equivalente), dicianuro de sodio (0,95 eq.) y seguido de HCl 5 N (1 eq.) en n-BuOH:H₂O (1:1). La mezcla se sometió a reflujo durante 1 día en un tubo sellado a 160 °C, y el progreso de la reacción se controló por LCMS. Después de terminar la reacción, el disolvente (n-BuOH) se retiró a presión reducida y se añadió HCl 1 N para ajustar el pH al intervalo 3-5. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100) y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró *in vacuo* para dar el producto en bruto. El compuesto se purificó mediante cromatografía de columna ISCO usando como sistema disolvente EtOAc:hexano (7:3 y 1:1), para obtener un sólido de color blanco con un rendimiento de 48:71 % para una escala de 1 g a 22,5 gramos. RMN: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,5 (d, 3 H), 5,1 (m, 1 H), 7,5 (m, 4 H), 7,8 (s, 1 H), 7,9 (m, 2 H); LCMS: RT 1,69, M+1: 239, Rendimiento: 71 %.

El compuesto del título se preparó a partir de (R)-1-(1-naftalen-2-il)etil)cianoguanidina de acuerdo con el método mostrado en el Esquema 6.

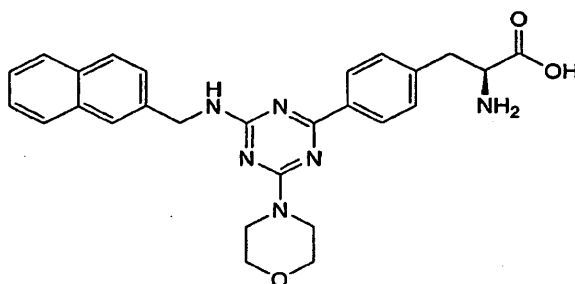
6.6. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-((4'-metilbifenil-4-il)metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-propanoico



Una mezcla de 2-amino-4,6-dicloro-[1,3,5]-triazina (100 mg, 0,606 mmol), 4'-metil-bifenil-4-il-metilamina (142 mg, 0,606 mmol), y carbonato de cesio (394 mg, 1,21 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (1,5 ml) y H₂O (1,5 ml) en un vial para microondas de 5 ml. La mezcla se agitó en el reactor de microondas a 100 °C durante 15 minutos. El disolvente

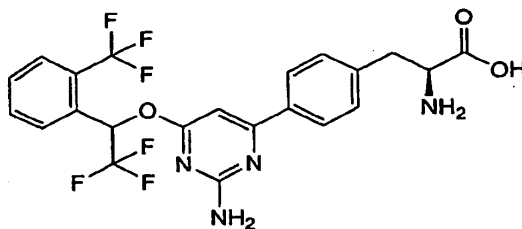
se retiró y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (20 ml) y se lavó con H₂O (2 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y después se retiró *in vacuo*. El intermedio en bruto se disolvió después en 1,5 ml de MeCN y 1,5 ml de H₂O en un vial para microondas de 5 ml. A esta solución se añadieron L-p-borono-fenilalanina (126 mg, 0,606 mmol), carbonato sódico (128 mg, 1,21 mmol) y cantidad catalítica de dicloro-bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) (21,1 mg, 0,03 mmol). La mezcla se selló y se agitó en el reactor de microondas a 150 °C durante 5 minutos, seguido por la filtración a través de Celite. El filtrado se concentró y se disolvió en MeOH y H₂O (1:1) y se purificó mediante HPLC preparativa usando un sistema disolvente MeOH/H₂O/ ATF. Las fracciones puras combinadas se evaporaron *in vacuo* y se secaron adicionalmente en un liofilizador para dar 21,6 mg del ácido 2-amino-3-(4-{4-amino-6-[4'-metil-bifenil-4-ilmetil]-amino-[1,3,5]triazin-2-il}-fenil)-propiónico (LC: Columna: YMC Pack ODS-A 3,0 x 50 mm, % B = 0 ~100 %, Tiempo del gradiente = 4 min, Caudal = 2 ml/min, longitud de onda = 220, Disolvente A = 90:10 agua:MeOH en peso/0,1% ATF, Disolvente B = 90:10 MeOH:agua en peso/0,1 % ATF, RT=3,096 min, MS:M+1 = 455). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 2,33 (s, 3 H), 3,24-3,44 (m, 2 H), 4,38 (m, 1 H), 7,02 (d, 2 H), 7,42 (m, 2 H), 7,50-7,60 (m, 6 H), 8,22 (m, 2 H).

6.7. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-(4-(4-morfolin-6-(naftalen-2-il)metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-propanoico



Una mezcla de 2,4-dicloro-6-morfolin-4-il-[1,3,5]-triazina (121 mg, 0,516 mmol), hidrocloreto de C-naftalen-2-il-metilamina (100 mg, 0,516 mmol), carbonato de cesio (336 mg, 1,03 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (1,5 ml) y H₂O (1,5 ml) en vial para microondas de 5 ml. La mezcla se agitó en un reactor de microondas a 180 °C durante 600 segundos. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml) y se lavó con H₂O (2 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y después *in vacuo*. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 20 mg de intermedio (rendimiento del 11 %, M+1 = 356). El producto intermedio se disolvió después en 0,5 ml de MeCN y 0,5 ml de H₂O en un vial de microondas de 2 ml. A esta solución se añadió L-p-borono-fenilalanina (11,7 mg, 0,0562 mmol), carbonato sódico (11,9 mg, 0,112 mmol) y una cantidad catalítica de dicloro-bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) (2,0 mg, 5 %). La mezcla se selló y se agitó en el reactor de microondas a 150 °C durante 5 minutos, seguido por la filtración a través de Celite. El filtrado se concentró y se disolvió en MeOH y H₂O (1:1) y se purificó mediante HPLC preparativa usando un sistema disolvente MeOH/H₂O/ATF. Las fracciones puras combinadas se evaporaron *in vacuo* y se secaron adicionalmente en un liofilizador para dar 17 mg del ácido 2-amino-3-(4-{4-morfolin-4-il-6-[(naftalen-2-ilmetil)-amino]-[1,3,5]triazin-2-il}-fenil)-propiónico (rendimiento: 63 %, LC: Método B, RT=3,108 min, MS: M+1 = 486).

6.8. Síntesis del ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(2-trifluorometil)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-fenil)-propanoico



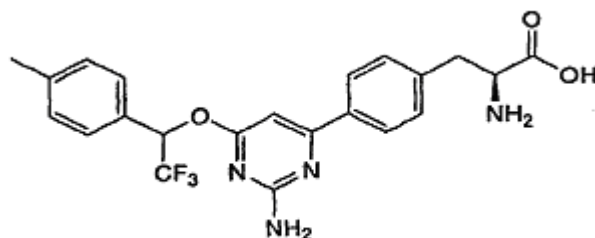
Fluoruro de tetrabutilamonio (0,1 ml; solución 1,0 M en tetrahidrofurano) se añadió a una solución de 2-trifluorometil-benzaldehído (1,74 g, 10 mmol) y trifluorometiltrimetilsilano (TMSCF₃) (1,8 ml, 12 mmol) en 10 ml de THF a 0 °C. La mezcla formada se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se trató después con 12 ml de HCl 1N y se agitó durante la noche. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente orgánico se evaporó para dar 2,2 g de 1-(2-trifluorometilfenil)-2,2,2-trifluoro-etanol, rendimiento del 90%.

NaH (80 mg, 60 %, 3,0 mmol) se añadió a una solución de 1-(2-trifluorometilfenil)-2,2,2-trifluoro-etanol (244 mg, 1 mmol) en 10 ml de THF anhidro. La mezcla se agitó durante 20 minutos, se añadió 2-amino-4,6-dicloro-pirimidina (164 mg, 1 mmol) y después la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 1 hora. Después de enfriar, se añadieron 5 ml de agua y se usó acetato de etilo (20 ml) para extraer el producto. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se retiró mediante rotovapor para dar 267 mg de 4-cloro-6-[2,2,2-trifluoro-1-(2-

trifluorometilfenil)-etoxi]-pirimidin-2-ilamina, rendimiento del 71 %.

Un vial de microondas, se cargó con 4-cloro-2-amino-6-[1-(2-trifluorometilfenil)-2,2,2-trifluoro-etoxi]-pirimidina (33 mg, 0,1 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (31 mg, 0,15 mmol), 1 ml de acetonitrilo y 0,7 ml de agua. A la solución anterior se añadieron 0,3 ml de carbonato sódico acuoso 1 N seguido por 5 por ciento en moles de diclorobis(trifenilfosfin)-paladio(II). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 150 °C durante 5 minutos por irradiación con microondas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en 2,5 ml de metanol, y después se purificó mediante CL preparativa para dar 5,6 mg del ácido 2-amino-3-(4-{2-amino-6-[2,2,2-trifluoro-1-(2-trifluorometilfenil)-etoxi]pirimidin-4-il}fenil)propiónico. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,96 (m, 3 H), 7,80 (d, J=8,06 Hz, 1 H), 7,74 (t, J=7,91 Hz, 1 H), 7,63 (t, J=8,06 Hz, 1 H), 7,41 (d, J=8,3 Hz, 2 H), 7,21 (m, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 3,87 (m, 1 H), 3,34 (m, 1 H), 3,08 (m, 1 H).

6.9. Síntesis del ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-p-toliletoxi)pirimidin-4-il)-fenil)-propanoico

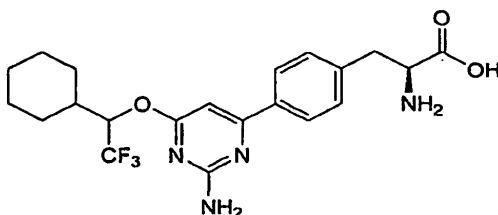


Fluoruro de tetrabutilamonio (0,1 ml; solución 1,0 M en tetrahidrofurano) se añadió a una solución de 4-metilbenzaldehído (1,2 g, 10 mmol) y TMSF₃ (1,8 ml, 12 mmol) en 10 ml de THF a 0 °C. La mezcla formada se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se trató después con 12 ml de HCl 1 N y se agitó durante la noche. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente orgánico se evaporó para dar 1,6 g de 1-(4-metilfenil)-2,2,2-trifluoro-etanol, rendimiento del 86%.

NaH (80 mg, 60 %, 3,0 mmol) se añadió a una solución de 1-(4-metilfenil)-2,2,2-trifluoro-etanol (190 mg, 1 mmol) en 10 ml de THF anhidro. La mezcla se agitó durante 20 minutos, se añadió 2-amino-4,6-dicloro-pirimidina (164 mg, 1 mmol) y después la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 1 hora. Después de enfriar, se añadieron 5 ml de agua y se usó acetato de etilo (20 ml) para extraer el producto. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se retiró mediante rotovapor para dar 209 mg de 4-cloro-6-[1-(4-metilfenil)-2,2,2-trifluoro-etoxi]-pirimidin-2-ilamina, rendimiento del 66 %.

Un vial de microondas se cargó con 4-cloro-2-amino-6-[1-(4-metilfenil)-2,2,2-trifluoro-etoxi]-pirimidina (33 mg, 0,1 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (31 mg, 0,15 mmol) y 1 ml de acetonitrilo, 0,7 ml de agua. A la solución anterior se añadió carbonato sódico acuoso (0,3 ml, 1 N) seguido por 5 por ciento en moles de diclorobis(trifenilfosfin)-paladio(II). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 150 °C durante 5 minutos mediante microondas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en 2,5 ml de metanol, después se purificó mediante CL preparativa para dar 14,6 mg del ácido 2-amino-3-(4-{2-amino-6-[2,2,2-trifluoro-1-(4-metilfenil)-etoxi]pirimidin-4-il}fenil)propiónico. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 7,94 (d, J=8,20 Hz, 2 H), 7,47 (d, J=7,24 Hz, 4 H), 7,27 (d, J=8,01 Hz, 2 H), 6,80 (s, 1 H), 6,75 (m, 1 H), 4,30 (t, 1 H), 3,21-3,44 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H).

6.10. Síntesis del ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-ciclohexil-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-fenil)-propanoico

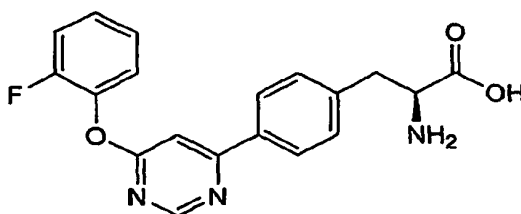


Ciclohexanocarbaldehído (0,9 g, 5 mmol) se disolvió en 10 ml de 1,4-dioxano acuoso, al cual se añadieron 200 mg (10 mmol) de borohidruro sódico. La reacción se hizo progresar durante la noche a temperatura ambiente. Después de terminar la reacción, se añadieron 5 ml de solución de HCl al 10 % y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente orgánico se evaporó para dar 0,8 g de 1-ciclohexil-2,2,2-trifluoro-etanol, rendimiento del 88%.

NaH (80 mg, 60 %, 3,0 mmol) se añadió a una solución de 1-ciclohexil-2,2,2-trifluoro-etanol (182 mg, 1 mmol) en 10 ml de THF anhidro, la mezcla se agitó durante 20 minutos, se añadió 2-amino-4,6-dicloro-pirimidina (164 mg, 1 mmol) y después la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 1 hora. Después de enfriar, se añadieron 5 ml de agua y se usó acetato de etilo (20 ml) para extraer el producto. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se retiró mediante rotovapor para dar 202 mg de 4-cloro-6-[1-ciclohexil-2,2,2-trifluoro-etoxi]-pirimidin-2-ilamina, rendimiento del 65 %.

Un vial de microondas se cargó con 4-cloro-2-amino-6-[1-ciclohexano-2,2,2-trifluoro-etoxi]-pirimidina (33 mg, 0,1 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (31 mg, 0,15 mmol), 1 ml de acetonitrilo y 0,7 ml de agua. A la solución anterior se añadieron 0,3 ml de carbonato sódico acuoso (1 M) seguido por 5 por ciento en moles de diclorobis(trifenilfosfin)-paladio(II). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 150 °C durante 5 minutos mediante microondas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad, el residuo se disolvió en 2,5 ml de metanol, y el producto se purificó mediante CL preparativa para dar 4,9 mg del ácido 2-amino-3-(4-{2-amino-6-[1-ciclohexil-2,2,2-trifluoro-etoxi]pirimidin-4-il}fenil)propiónico. RMN ¹H (300 MHz, CD₃Cl): δ 7,95 (d, J=8,39 Hz, 2 H), 7,49 (d, J=8,39 Hz, 2 H), 6,72 (s, 1 H), 5,90 (m, 1 H), 4,33 (t, 1 H), 3,21-3,44 (m, 2 H), 1,73-2,00 (m, 6 H), 1,23-1,39 (m, 5 H).

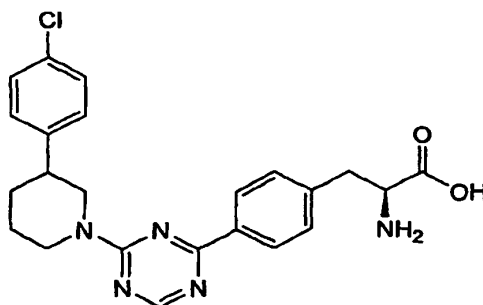
6.11. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-(4-(6-(2-fluorofenoxi)pirimidin-4-il)-fenil)-propanoico



NaH (80 mg, 60 %, 3,0 mmol) se añadió a una solución de 2-fluorofenol (112 mg, 1 mmol) en 10 ml de THF anhidro, la mezcla se agitó durante 20 minutos, se añadió 4,6-dicloro-pirimidina (149 mg, 1 mmol) y después la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 1 hora. Después de enfriar, se añadieron 5 ml de agua y se usó acetato de etilo (20 ml) para extraer el producto. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se retiró mediante rotovapor para dar 146 mg de 4-cloro-6-(2-fluorofenoxi)-pirimidina, rendimiento del 65 %.

En un vial de microondas (2 ml) se cargaron 4-cloro-6-[2-fluorofenoxi]-pirimidina (33 mg, 0,1 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (31 mg, 0,15 mmol) y 1 ml de acetonitrilo, 0,7 ml de agua, a la solución anterior se añadieron 0,3 ml de carbonato sódico acuoso (1 M) seguido por 5 % en moles de diclorobis(trifenilfosfin)-paladio(II). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 150 °C durante 5 minutos mediante microondas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad, el residuo se disolvió en 2,5 ml de metanol, y el producto se purificó mediante CL preparativa para dar 4,9 mg del ácido 2-amino-3-{4-[2-amino-6-[1-2-fluorofenil-2,2,2-trifluoro-etoxi]pirimidin-4-il]fenil}propiónico. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,74 (s, 1 H), 8,17 (d, J=8,06 Hz, 2 H), 7,63 (s, 1 H), 7,50 (d, J=8,06 Hz, 2 H), 7,30 (m, 5 H), 4,33 (m, 1 H), 3,44 (m, 1 H).

6.12. Síntesis del ácido (2S)-2-amino-3-(4-(4-(3-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-propanoico

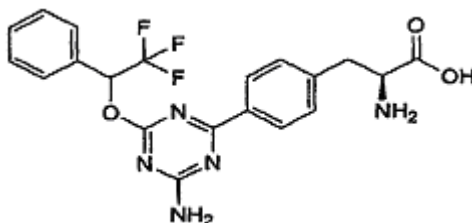


3-(4-clorofenil)piperidin (232 mg, 1 mmol) se añadió a una solución de 2,4-diclorotriazina (149,97 mg, 1 mmol), y 300 mg de diisopropiletilamina en 10 ml de THF a 0 °C. La mezcla formada se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente orgánico se evaporó para dar 328 mg de 2-cloro-4-[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]-[1,3,5]triazina.

Un vial de microondas se cargó con 2-cloro-4-[3-(4-clorofenil)-piperidin-1-il]-[1,3,5]triazina (62 mg, 0,2 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (60 mg, 0,3 mmol), 1 ml de acetonitrilo, y 0,7 ml de agua. A la solución se añadió carbonato sódico acuoso (0,6 ml, 1 M), seguido por 5 por ciento en moles de diclorobis(trifenilfosfin)-paladio(II). El recipiente de

reacción se selló y se calentó a 150 °C durante 5 minutos mediante microondas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en 2,5 ml de metanol, después se purificó mediante CL preparativa para dar 5,1 mg del ácido 2-amino-3-(4-{4-[3-(4-clorofenil)-piperidin-1-il]-[1,3,5]-triazin-2-il}-fenil)-propiónico. RMN ¹H (400 MHz, CD₃Cl): δ 8,58 (d, 2 H), 8,05 (d, 2 H), 7,47 (m, 5 H), 4,96 (m, 1 H), 4,23 (m, 2 H), 3,21-3,44 (m, 4 H), 2,37 (m, 5 H).

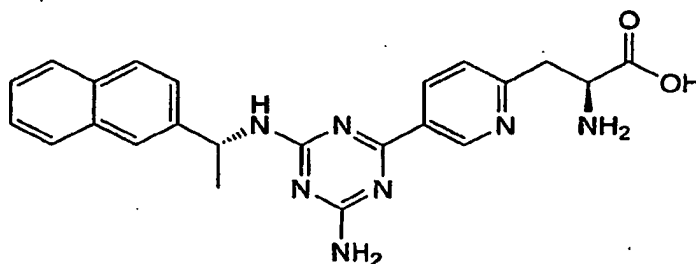
6.13. Síntesis del ácido (2S)-2-amino-3-(4-{4-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-feniletoksi)-1,3,5-triazin-2-il}fenil)-propanoico



NaH (80 mg, 60 %, 3,0 mmol) se añadió a una solución de 2,2,2--trifluoro-1-fenil-etanol (176 mg, 1 mmol) en 10 ml de 1,4-dioxano anhidro. La mezcla se agitó durante 20 minutos, después se añadió a una solución de 2-amino-4,6-dicloro-triazina (164 mg, 1 mmol) en 30 ml de 1,4-dioxano a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se calentó después a temperatura ambiente. Después de terminar la reacción, se añadieron 5 ml de agua y se usó acetato de etilo (20 ml) para extraer el producto. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se retiró mediante rotovapor para dar 198 mg de 4-cloro-6-{2,2,2-trifluoro-1-fenil-etoxi}-[1,3,5]triazin-2-ilamina, rendimiento del 65 %.

Un vial de microondas se cargó con 4-cloro-6-[2,2,2-trifluoro-1-fenil-etoxi]-[1,3,5]triazin-2-ilamina (33 mg, 0,1 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (31 mg, 0,15 mmol), 1 ml de acetonitrilo, y 0,7 ml de agua. A la solución anterior se añadió carbonato sódico acuoso (0,3 ml, 1 M) seguido por 5 por ciento en moles de diclorobis(trifenilfosfin)-paladio(II). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 150 °C durante 5 minutos mediante microondas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en 2,5 ml de metanol, el producto se purificó después con CL preparativa para dar 3,2 mg del ácido 2-amino-3-{4-[4-amino-6-(1-fenil-2,2,2-trifluoro-etoxi)-[1,3,5]triazin-2-il]-fenil)-propiónico. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,22 (d, J=8,20 Hz, 2 H), 7,52 (m, 2 H), 7,33 (m, 5 H), 6,62 (m, 1 H), 4,19 (t, 1 H), 3,1-3,33 (m, 2 H).

6.14. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-(5-{4-amino-6-((R)-1-naftalen-2-il)etilamino}-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-il)-propanoico



Un vial de microondas se cargó con 6-cloro-N-[1-naftalen-2-il-etil]-[1,3,5]triazin-2,4-diamina (30 mg, 0,1 mmol), ácido 2-(boc-protégido)-amino-3-{5-[4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il]-piridin-2-il}propiónico (50 mg, 0,15 mmol), 1 ml de acetonitrilo, y 0,7 ml de agua. A la solución anterior se añadió carbonato sódico acuoso (0,3 ml; 1 M), seguido por 5 por ciento en moles de diclorobis(trifenilfosfin)-paladio(II). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 150 °C durante 5 minutos mediante microondas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en 2,5 ml de metanol, y el producto se purificó después mediante CL preparativa para dar 7 mg del ácido 2-amino-3-{5-[4-amino-6-(1-naftalen-2-il-etilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]-piridin-2-il}-propiónico boc-protégido.

El producto anterior (7,0 mg) se disolvió en 0,1 ml de solución de 10 % de ATF/DCM durante 2 horas para proporcionar 1,1 mg de 2-amino-3-{3-[4-amino-6-(1-naftalen-2-il-etilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]-piridin-2-il}-propiónico. RMN ¹H (300 MHz, CD₃Cl): δ 9,35 (d, 1 H), 8,57 (m, 1 H), 7,85 (m, 4 H), 7,45 (m, 4 H), 6,94 (s, 1 H), 5,58 (m, 1 H), 4,72 (m, 2 H), 4,44 (m, 1 H), 1,42 (d, 3 H).

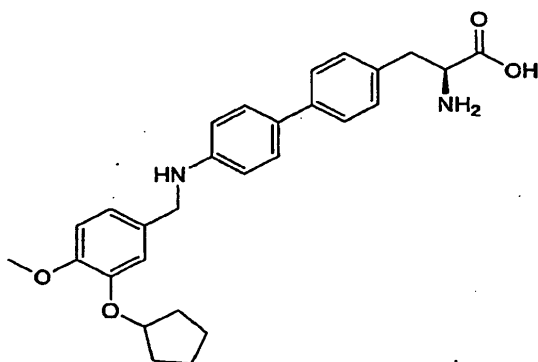
6.15. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-(3-(4-amino-6-((R)-1-naftalen-2-il)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanoico



5 6-cloro-N-[1-naftalen-2-il-etil]-[1,3,5]-triazin-2,4-diamina (30 mg, 0,1 mmol), 2-amino-3-{3-[4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il]-pirazol-1-il}-propiónico (50 mg, 0,15 mmol), 1 ml de acetonitrilo, y 0,7 ml de agua. A un vial de microondas se añadió carbonato sódico acuoso (0,3 ml y 1 N), seguido por 5 por ciento en moles de dicloro-bis(trifenilfosfin)-paladio(II). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 150 °C durante 5 minutos mediante microondas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad, el residuo se disolvió en 2,5 ml de metanol, y después se purificó con CL preparativa para dar 6,8 mg del ácido 2-amino-3-{3-[4-amino-6-(1-naftalen-2-il-etilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]-pirazol-1-il}-propiónico boc-prottegido.

El producto anterior (6,8 mg) se agitó en 0,1 ml de solución de 10 % de ATF/DCM durante 2 horas para proporcionar 3 mg de 2-amino-3-{3-[4-amino-6-(1-naftalen-2-il-etilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]-pirazol-1-il}-propiónico. RMN ¹H (300 MHz, CD₃Cl): δ 8,52 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,74 (m, 4 H), 7,36 (m, 3 H), 5,35 (m, 1 H), 4,72 (m, 2 H), 4,44 (m, 1 H), 1,55 (d, 3 H).

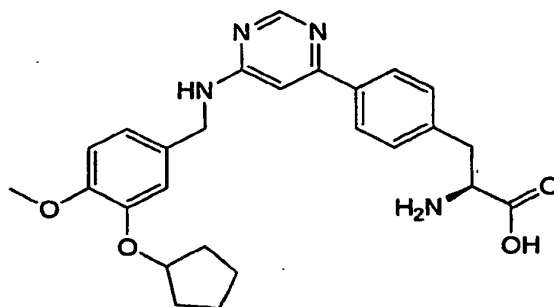
6.16. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-(4'-(3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencilamino)bifenil-4-il)propanoico



A una solución de 4-bromo-fenilalanina (252 mg, 1,47 mmol) se añadió borohidruro de triacetil-sodio (470 mg, 2,21 mmol) y 3-ciclopentiloxi-4-metoxi-benzaldehído (324 mg, 1,47 mmol) en 10 ml de 1,2-dicloroetano (DCE), se añadieron 0,5 ml de HOAC. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, seguido por adición de 15 ml de DCE. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó mediante rotovapor para dar 656 mg de (4-bromo-fenil)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencil)-amina en bruto. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Un vial de proceso Emrys (2-5 ml) para microondas se cargó con (4-bromo-fenil)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencil)-amina (84 mg, 0,22 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (46 mg, 0,22 mmol) y 2 ml de acetonitrilo. A la solución anterior se añadió carbonato sódico acuoso (2 ml, 1 M), seguido por 5 por ciento en moles de dicloro-bis(trifenilfosfin)-paladio(II). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 150 °C durante 5 minutos mediante microondas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en 2,5 ml de metanol y se purificó con CL preparativa para dar 5 mg del ácido 2-amino-3-[4'-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencilamino)-bifenil-4-il]-propiónico, rendimiento 5 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,46 (m, 2 H), 1,62 (m, 4 H), 3,01 (m, 2 H), 3,64 (s, 3 H), 4,14 (s, 3 H), 4,66 (m, 1 H), 6,61 (d, 2 H), 6,81 (s, 2 H), 6,88 (s, 1 H), 7,18 (d, 2 H), 7,31 (d, 2 H), 7,44 (d, 2 H), 7,60 (m, 1 H), 8,19 (s, 3 H).

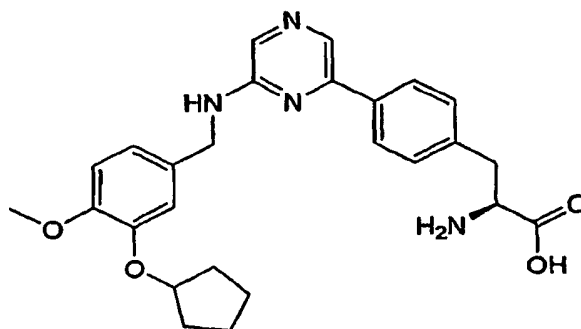
6.17. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-(4-(6-(3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencilamino)pirimidin-4-il)fenil)-propanoico



A una solución de 6-cloro-pirimidin-4-il-amina (200 mg, 1,55 mmol) se añadió borohidruro de triacetil-sodio (985 mg, 4,65 mmol) y 3-ciclopentiloxi-4-metoxi-benzaldehído (682 mg, 3,1 mmol) en 25 ml de DCE. Se añadió 1 ml de HOAc, y la mezcla se agitó durante la noche a 50 °C, seguido por la adición de 25 ml de DCE. La fase orgánica se lavó con agua y el producto se purificó con columna (gel de sílice, hexano:EtOAc 5:1) para dar 64 mg de (6-cloro-pirimidin-4-il)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencil)-amina, rendimiento 12 %.

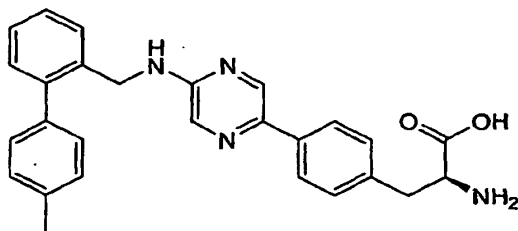
Un vial de proceso Emrys (2-5 ml) para microondas se cargó con (6-cloro-pirimidin-4-il)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencil)-amina (64 mg, 0,19 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (40 mg, 0,19 mmol) y 2 ml de acetonitrilo. A la solución anterior se añadió carbonato sódico acuoso (2 ml, 1 M), seguido por 5 por ciento en moles de dicloro-bis(trifenilfosfin)-paladio(II). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 150 °C durante 5 minutos con microondas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en 2,5 ml de metanol y se purificó con CL preparativa para dar 5,3 mg del ácido 2-amino-3-{4-[6-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-propiónico, rendimiento 6 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,46 (m, 2 H), 1,62 (m, 4 H), 3,01 (m, 2 H), 3,08 (m, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 4,20 (m, 1 H), 4,46 (d, 2 H), 4,68 (m, 1 H), 6,82 (t, 2 H), 6,87 (d, 2 H), 7,40 (d, 2 H), 7,90 (s, 2 H), 8,25 (s, 2 H), 8,6 (s, 1 H).

6.18. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-(4-(6-(3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencilamino)pirazin-2-il)fenil)-propanoico



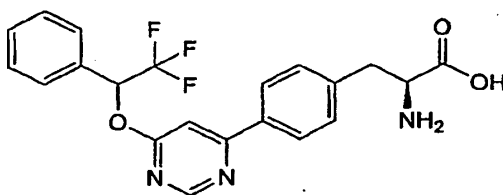
A una solución de 6-cloro-pirazin-2-il-amina (400 mg, 3,10 mmol) y 3-ciclopentiloxi-4-metoxi-benzaldehído (818 mg, 3,7 mmol) en 50 ml de DCE se añadió borohidruro de triacetil-sodio (1.315 mg, 6,2 mmol), se añadió 1 ml de HOAc, y la mezcla se agitó durante la noche a 50 °C, seguido por la adición de 50 ml de DCE. La fase orgánica se lavó con agua y el producto se purificó con columna (gel de sílice, hexano:EtOAc 6:1) para dar 50 mg de (6-cloro-pirazin-2-il)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencil)-amina, rendimiento 10 %.

Un vial de proceso Emrys (2-5 ml) para microondas se cargó con (6-cloro-pirazin-2-il)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencil)-amina (50 mg, 0,15 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (31 mg, 0,15 mmol) y 2 ml de acetonitrilo. A la solución se añadió carbonato sódico acuoso (2 ml, 1 M), seguido por 5 por ciento en moles de dicloro-bis(trifenilfosfin)-paladio(II). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 150 °C durante 5 minutos mediante microondas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en 2,5 ml de metanol y el producto se purificó con CL preparativa para dar 5,5 mg del ácido 2-amino-3-{4-[6-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencilamino)-pirazin-2-il]-fenil}-propiónico, rendimiento 6 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,46 (m, 2 H), 1,62 (m, 4 H), 3,01 (m, 2 H), 3,08 (m, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 4,0 (m, 1 H), 4,45 (d, 2 H), 4,65 (m, 1 H), 6,90 (s, 2 H), 6,95 (s, 1 H), 7,32 (d, 2 H), 7,60 (t, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,95 (d, 2 H), 8,25 (s, 1 H).

6.19. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-((4'-metilbifenil-2-il)metilamino)pirazin-2-il)fenil)propanoico

A la solución de 4'-metil-bifenil-2-carbaldehído y 5-bromo-pirazin-2-il-amina en 5 ml de DCE se añadió borohidruro de triacetil-sodio (215 mg, 1,02 mmol), se añadió 0,1 ml de HOAc y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, seguido por la adición de 5 ml de DCE. La fase orgánica se lavó con agua y se purificó con columna (gel de sílice, hexano:EtOAc 6:1) para dar 100 mg de (5-bromo-pirazin-2-il)-(4'-metil-bifenil-2-il-metil)-amina, rendimiento 55 %.

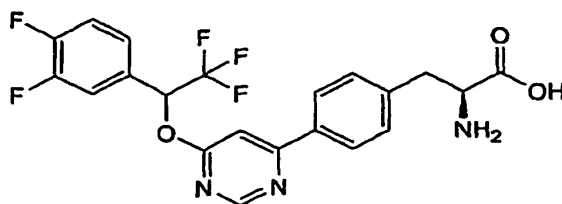
Un vial de proceso Emrys (2-5 ml) para microondas se cargó con (5-bromo-pirazin-2-il)-(4'-metil-bifenil-2-il-metil)-amina (25 mg, 0,071 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (22 mg, 0,11 mmol) y 1 ml de acetonitrilo. A la solución se añadió carbonato sódico acuoso (1 ml, 1 M), seguido por 5 por ciento en moles de dicloro-bis(trifenilfosfin)-paladio(II). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 150 °C durante 5 minutos mediante microondas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en 2,5 ml de metanol y el producto se purificó con CL preparativa para dar 19 mg del ácido 2-amino-3-{4-[6-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencilamino)-pirazin-2-il]-fenil}-propiónico, rendimiento 63 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 2,22 (s, 3 H), 3,09 (m, 1 H), 3,25 (m, 1 H), 4,18 (t, 1 H), 4,40 (s, 2 H), 7,07 (d, 2 H), 7,14 (m, 3 H), 7,24 (m, 4 H), 7,36 (m, 1 H), 7,72 (d, 2 H), 7,84 (s, 1 H), 8,20 (d, 1 H).

6.20. Síntesis del ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(2,2,2-trifluoro-1-feniletoksi)-pirimidin-4-il)fenil)propanoico

NaH (60 %, 120 mg, 3,0 mmol) se añadió a una solución de 2,2,2-trifluoro-1-fenil-etanol (350 mg, 2,03 mmol) en 5 ml de THF. La mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 4,6-dicloro-pirimidina (300 mg, 2,03 mmol) y después la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 1 hora. Después de enfriar, el THF se evaporó para proporcionar un residuo, que se disolvió en 15 ml de EtOAc, y después se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se retiró mediante un rotovapor para dar 550 mg de 4-cloro-6-(2,2,2-trifluoro-1-fenil-etoksi)-pirimidina, rendimiento del 95 %.

Un vial de proceso Emrys (2-5 ml) para microondas se cargó con 4-cloro-6-(2,2,2-trifluoro-1-fenil-etoksi)-pirimidina (30 mg, 0,11 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (32 mg, 0,16 mmol), 1 ml de acetonitrilo y 0,6 ml de agua. A la solución anterior se añadió carbonato sódico acuoso (0,42 ml, 1 M), seguido por 10 por ciento en moles de POPd₂ (dipaladiato de di-μ-cloro-dicloro-bis(di-ter-butilfosfinito-κP)dihidrógeno). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 120 °C durante 30 minutos mediante microondas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en 2,5 ml de metanol y el producto se purificó con CL preparativa para dar 4,8 mg del ácido 2-amino-3-{4-[6-(2,2,2-trifluoro-1-fenil-etoksi)-pirimidin-4-il]-fenil}-propiónico, rendimiento 11 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 3,20 (m, 1 H), 3,40 (m, 1 H), 4,25 (t, 1 H), 6,82 (dd, 1 H), 7,43 (m, 5 H), 7,57 (s, 1 H), 7,60 (m, 2 H), 8,10 (d, 2 H), 8,75 (s, 1 H).

6.21. Síntesis del ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(1-(3,4-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-pirimidin-4-il)fenil)-propanoico

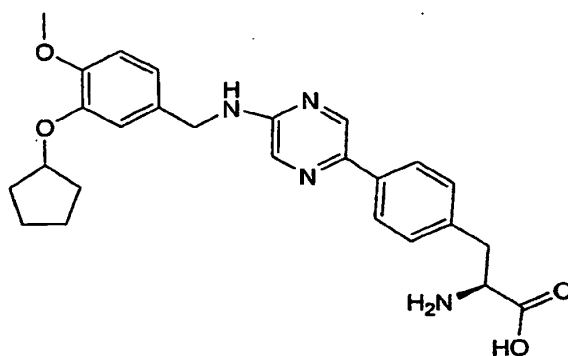


A una solución de 3,4-difluoro-benzaldehído (1,42 g, 10 mmol) y (trifluorometil)trimetilsilano (1,70 g, 12 mmol) en 10 ml de THF a 0°C se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF: 0,1 ml, 1 M) en THF. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se trató con 12 ml de HCl 1 M y se agitó durante la noche. El producto se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml), la capa orgánica se combinó y se pasó a través de un relleno de gel de sílice. El disolvente orgánico se evaporó para dar 1,9 g de 1-(3,4-difluoro-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanol, rendimiento del 90 %.

NaH (80 mg, 60 %, 3,0 mmol) se añadió a una solución de 1-(3,4-difluoro-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanol (212 mg, 1 mmol) en 5 ml de THF, la mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 4,6-dicloro-pirimidina (149 mg, 1 mmol) y después la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 1 hora. Después de enfriar, el THF se evaporó. El residuo se disolvió en 15 ml de EtOAc, y después se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se retiró mediante un rotovapor para dar 230 mg de 4-cloro-6-(1-(3,4-difluorofenil)-2,2,2-trifluoro-etoxi]-pirimidina, rendimiento del 70 %.

Un vial de proceso Emrys (2-5 ml) para microondas se cargó con 4-cloro-6-(1-(3,4-difluorofenil)-2,2,2-trifluoro-etoxi]-pirimidina (33 mg, 0,10 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (31 mg, 0,15 mmol), 1 ml de acetonitrilo y 0,7 ml de agua. A la solución anterior se añadió carbonato sódico acuoso (0,3 ml, 1 M) seguido por 5 por ciento en moles de diclorobis(trifenilfosfin)-paladio(II). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 150 °C durante 5 minutos mediante microondas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en 2,5 ml de metanol, después se purificó con CL preparativa para dar 10 mg del ácido 2-amino-3-(4-(6-(1-(3,4-difluoro-fenil)-2,2,2-trifluoro-etoxi]-piridin-4-il)-fenil)-propiónico, rendimiento 21 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 3,11 (m, 1 H), 3,27 (m, 1 H), 4,19 (dd, 1 H), 6,78 (q, 1 H), 7,26 (m, 2 H), 7,35 (d, 3 H), 7,49 (m, 2 H), 8,02 (d, 2 H), 8,66 (s, 1 H).

6.22. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-(3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencilamino)-pirazin-2-il)fenil)-propanoico

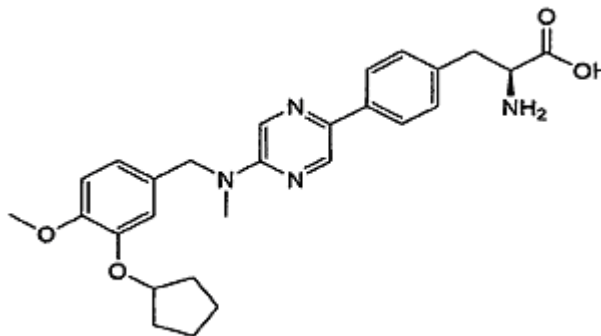


Una mezcla de 3-ciclopentiloxi-4-metoxi-benzaldehído (417 mg, 1,895 mmol), 2-amino-5-bromopirazina (300 mg, 1,724 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (1,5 eq.) y ácido acético glacial (3 eq.) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por ISCO (cromatografía instantánea de columna sobre SiO₂) (Hexano/acetato de etilo=100/0 a 3/2) para dar aproximadamente 400 mg de 6-bromo-pirazin-2-il)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencil)-amina. Rendimiento: 61 %.

A un vial de microondas de 5 ml, la anterior (6-bromo-pirazin-2-il)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencil)-amina (50 mg, 0,132 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (30 mg, 0,144 mmol), Na₂CO₃ (31 mg, 0,288 mmol), acetonitrilo (2 ml) y agua (2 ml). Se añadió diclorobis(trifenilfosfin)-paladio(II) (5 mg, 0,007 mmol). El vial se tapó y se agitó a 150 °C durante 5 minutos bajo irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de un filtro de jeringa y después se separó mediante HPLC preparativa de fase inversa usando una columna YMC-Pack ODS de 100 x 30 mm de DI (sistema disolvente de MeOH/H₂O/ATF). Las fracciones puras se concentraron en vacío. El producto se

sometió después a suspensión en 5 ml de agua, se congeló y se liofilizó para dar el compuesto del título como sal trifluoruro (12 mg, 20 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,41 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,83 (d, J = 9,0, 2 H), 7,37 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 6,90-6,95 (m, 3 H), 4,78 (m, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 4,22-4,26 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,12-3,39 (m, 2 H), 1,80-1,81 (m, 6 H), 1,60 (m, 2 H). M+1 = 463.

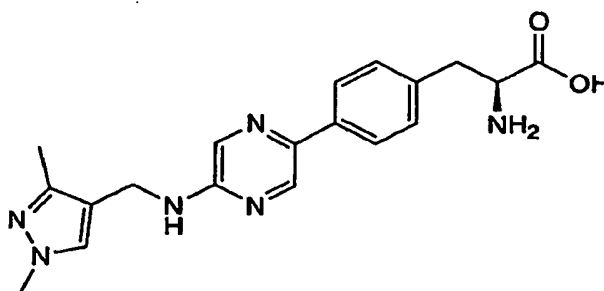
5 **6.23. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-((3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil)-(metil)amino)pirazin-2-il)fenil)-propanoico**



10 A una solución de (6-bromo-pirazin-2-il)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencil)-amina (70 mg, 0,185 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió formaldehído (18,5 mmol) y cianoborohidruro sódico (17 mg, 0,278 mmol). Después, se añadió HCl acuoso concentrado gota a gota hasta un pH≈2. La mezcla se agitó durante aproximadamente 6 horas a temperatura ambiente. Después, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (3 x 5 ml), se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó mediante vacío para dar 70 mg de 5-(bromo-pirazin-2-il)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencil)-metil-amina como producto en bruto (rendimiento en bruto del 95 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 El 5-(bromo-pirazin-2-il)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencil)-metil-amina (37 mg, 0,094 mmol) se sometió a una reacción de acoplamiento Suzuki como la descrita anteriormente para dar 6 mg del compuesto del título. Rendimiento: 13 %. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,59 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,85 (d, 2 H), 7,39 (d, 2 H), 6,81-6,91 (m, 3 H), 4,72 (m, 1 H), 4,30 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,20-3,40 (m, 2 H), 3,18 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 1,80 (m, 6 H), 1,58 (m, 2 H). M+1 = 477.

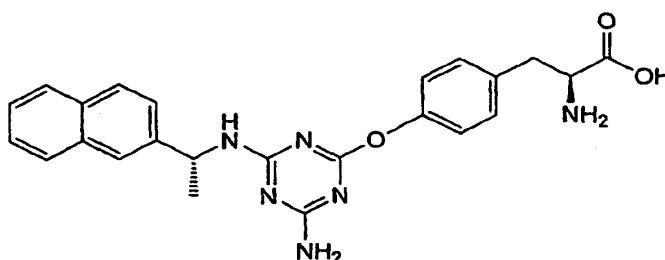
20 **6.24. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metilamino)pirazin-2-il)fenil)-propanoico**



25 Una mezcla de 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído (142 mg, 1,145 mmol), 2-amino-5-bromopirazina (200 mg, 1,149 mmol), complejo borano trimetilamina (126 mg, 1,73 mmol) y ácido acético glacial (137 mg, 2,29 mmol) en metanol anhidro (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó entonces con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró para dar 300 mg de (5-bromo-pirazin-2-il)-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)amina como producto en bruto, que se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. Rendimiento en bruto: 93 %).

30 El (5-bromo-pirazin-2-il)-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)amina (40 mg, 0,142 mmol) se usó en la reacción de acoplamiento Suzuki descrita anteriormente para dar 19 mg del compuesto del título. Rendimiento: 36,5 %. RMN ¹H (CD₃OD): δ 8,48 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,87 (d, 2 H), 7,39 (d, 2 H), 6,10 (s, 1 H), 4,81 (s, 2 H), 4,30 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,11-3,38 (m, 2 H), 2,10 (s, 3 H). M+1 = 367.

6.25. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6((S)-1-(naftalen-2-il)etilamino)-[1,3,5]triazin-2-iloxi)fenil)propanoico

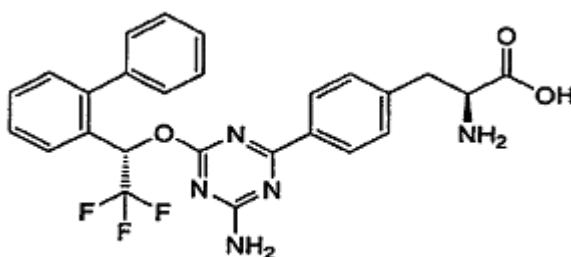


A un matraz de 250 ml, se añadieron R-(+)-1-(2-naftil)etilamina (400 mg, 2,424 mmol), 2-amino-4,6-dicloro-triazina (373 mg, 2,181 mmol), 1,4-dioxano anhidro (40 ml), y N,N-diisopropiletilamina (1 ml, 5,732 mmol) y se calentaron a un reflujo suave durante aproximadamente 4 horas. La reacción se controló cuidadosamente para evitar la formación del producto disustituido (Se observó que cuanto más duraba la reacción, más producto disustituido se formaba). Después de 4 horas, la mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se eliminó a presión reducida. Al residuo se añadió agua, y la solución se sometió a ultrasonidos durante 2-3 minutos. El disolvente se filtró después, se lavó con agua y se secó para dar 540 mg (rendimiento en bruto del 83 %) del mono-cloruro, 6-cloro-N-(1-naftalen-2-il-etil)-[1,3,5]triazin-2,2-diamina, que se usó en la siguiente etapa de la reacción sin purificación adicional.

Una mezcla de 6-cloro-N-(1-naftalen-2-il-etil)-[1,3,5]triazin-2,2-diamina (90 mg, 0,300 mmol), éster ter-butilico del ácido 2-ter-butoxicarbonilamino-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico (102 mg, 0,303 mmol) y carbonato potásico (82 mg, 0,594 mmol) en isopropanol (8 ml) se sometió a reflujo durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se sometió a suspensión en acetato de etilo. El sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y después se redisolvió en una mezcla de metanol/agua (90:10) y se purificó mediante CL preparativa usando una columna Sunfire C18 OBD 100 x 30 mm de DI (sistema disolvente: MeOH/H₂O/ATF). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron para dar 50 mg de producto en bruto, éster ter-butilico del ácido 3-{4-[4-amino-6-(1-naftalen-2-il-etilamino)-[1,3,5]triazin-2-iloxi]-fenil}-2-ter-butoxicarbonilamino-propiónico (rendimiento 28%).

El producto anterior (50 mg, 0,083 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético/diclorometano (8 ml/2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se redisolvió después en una mezcla de metanol/agua (90:10) y se purificó mediante una LC preparativa usando una columna Sunfire C18 OBD 100 x 30 mm de DI (sistema disolvente de MeOH/H₂O/ATF). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar aproximadamente 4 ml, que se congeló y se liofilizó para dar 4 mg del compuesto del título como una sal del ATF (rendimiento 11 %). RMN ¹H (CD₃OD): δ 7,37-7,81 (m, 8 H), 7,19 (m, 2 H), 6,98 (m, 1 H), 5,37 (m, 1 H), 4,19 (m, 1 H), 3,17-3,88 (m, 2 H), 1,56 (m, 3 H). M+1 = 445.

6.26. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-((S)-1-(bifenil-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanoico



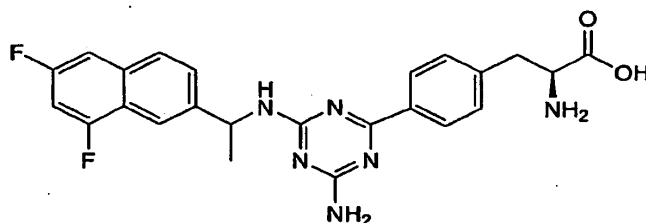
Una mezcla de 1-bifenil-2-il-2,2,2-trifluoro-etanona (300 mg, 1,2 mmol), complejos borano tetrahidrofurano (1,2 ml, 1M en THF, 1,2 mmol) y S-2-metil-CBS-oxazaborolidina (0,24 ml, 1 M en tolueno, 0,24 mmol) en THF (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Varias gotas de HCl concentrado se añadieron y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El producto se purificó mediante cromatografía sobre SiO₂ (hexano/acetato de etilo = 100/0 a 3/1) para dar 290 mg de 1-bifenil-2-il-2,2,2-trifluoro-etanol (rendimiento 96 %).

El anterior alcohol (290 mg, 1,151 mmol) se disolvió en THF anhidro (10 ml). Hidruro sódico (55 mg, 1,375 mmol) se añadió todo de una vez, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se transfirió después a un matraz que contenía una suspensión de 2-amino-4,6-dicloro-triazina (190 mg, 1,152 mmol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se diluyó después con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, y después se concentró para dar 400 mg de producto en bruto 2-amino-4-(1-bifenil-2-il-2,2,2-trifluoro-etoxi-6-cloro-triazina.

La 2-amino-4-(1-bifenil-2-il-2,2,2-trifluoro-etoxi-6-cloro-triazina (40 mg, 0,105 mmol) se sometió a la misma reacción

de acoplamiento Suzuki descrita anteriormente para dar 5 mg del compuesto del título. Rendimiento: 9,4 %. RMN ^1H (CD_3OD): δ 8,18 (d, 2 H), 7,86 (m, 1 H), 7,40-7,52 (m, 9 H), 7,32 (m, 1 H), 7,07 (m, 1 H), 4,32 (m, 1 H), 3,22-3,41 (m, 2 H). $M+1 = 510$.

6.27. Síntesis del ácido (2S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-(1-(6,8-difluoronaftalen-2-il)etilamino-1,3,5-triazin-2-il)-fenil)propanoico



En un matraz de tres bocas, a THF anhidro (60 ml) se añadieron yoduro de cobre (ICu) (299 mg, 1,515 mmol) y cloruro de litio (CLi) (145 mg, 3,452 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se obtenía una solución de color amarillo pálido. Después de enfriar a 0 °C, se añadieron metil-vinil-cetona y clorotrimetilsilano, y la mezcla se agitó hasta que se observaba un color naranja (~20 min). Después de enfriar a aproximadamente -40 °C, se añadió lentamente una solución de bromuro de 3,5-difluorofenilmagnesio (27,65 ml, 13,8 mmol) en THF (0,5 M). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente -40 °C durante 0,5 horas, después se retiró el baño de enfriamiento y se dejó que la temperatura subiera lentamente hasta la temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se extrajo con hexano (4 x 20 ml). Las extracciones recogidas se lavaron con NaHCO₃ acuoso al 10% y se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 3,5-difluorofenil-1-trimetilsililoxialqueno (2,03 g, 7,929 mmol, rendimiento en bruto del 57 %), que se usó en la reacción sucesiva sin purificación adicional.

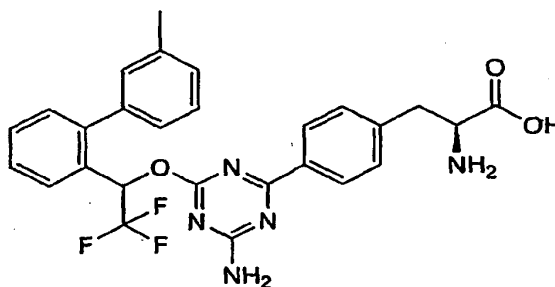
Carbonato cálcico pulverizado (3,806 g, 38,06 mmol) y etilviniléter (2,184 g, 30,329 mmol) se añadieron a una solución de nitrato amónico cérico (10,430 g, 19,033 mmol) en metanol (40 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. A la suspensión resultante se añadió una solución del 3,5-difluorofenil-1-trimetilsililoxialqueno (2,03 g, 7,929 mmol) producido antes en vinil-etilo (6 ml, 4,518 g, 62,75 mmol) gota a gota con agitación enérgica, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El sólido se filtró a través de una capa de Celite, y el filtrado se concentró hasta un cuarto de su volumen inicial. La mezcla espesa resultante se vertió lentamente, con una enérgica agitación, en éter dietílico-NaHCO₃ acuoso al 10% 1:1 vol/vol. El precipitado se filtró, la solución etérea se separó, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un líquido claro. La solución de líquido resultante (una mezcla de acetatos acíclicos y cíclicos) en metanol (4 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de diclorodicianobenzoquinona (1,77 g, 7,797 mmol) en ácido sulfúrico acuoso al 80% a 0 °C. Después de que la adición se había completado, el baño de hielo se retiró y la agitación continuó durante 30 minutos. La mezcla se vertió en agua con hielo, y el precipitado resultante de color marrón se filtró y se disolvió en acetona. Se añadió gel de sílice para formar un taco y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo=100/0 a 3/1) para dar 760 mg de 1-(5,7-difluoronaftalen-2-il)-etanona (rendimiento del 48% en dos etapas) como un sólido de color amarillo claro.

La cetona (760 mg, 3,689 mmol) anterior se disolvió en metanol (40 ml). Después, se añadieron acetato amónico (2,841 g, 36,896 mmol), cianoborohidruro sódico (232 mg, 3,389 mmol) y tamices moleculares (3 Å, 7,6 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El sólido se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en agua y se concentró, se añadió HCl acuoso gota a gota hasta pH≈2. La mezcla se extrajo entonces con acetato de etilo para eliminar la cetona inacabada y otros subproductos. La capa de agua se basificó hasta pH≈10 con hidróxido sódico acuoso (1 M), y se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar 290 mg de 1-(5,7-difluoronaftalen-2-il)-(etilamina (rendimiento del 38 %).

La amina recién elaborada (290 mg, 1,401 mmol) se añadió directamente a una suspensión de 2-amino-4,6-diclorotriazina (277 mg, 1,678 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (60 ml), y se siguió con adición de N,N-diisopropiletilamina (1 ml, 5,732 mmol). La mezcla se calentó a reflujo suave durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió después, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo se añadió agua y la mezcla se sometió a ultrasonidos durante 2-3 minutos. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua y se secó para dar 395 mg (rendimiento en bruto del 60 %) de 6-cloro-N-[1-(6,8-difluoronaftalen-2-il-etil)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina, que se usó en la siguiente etapa de reacción directamente sin purificación adicional.

El anterior mono-cloruro (48 mg, 0,144 mmol) se sometió a la misma reacción de acoplamiento Suzuki descrita anteriormente para dar 12 mg del producto del título. Rendimiento: 17,9%. RMN ^1H (CD_3OD): δ 8,14-8,22 (m, 2 H), 8,05 (m, 1 H), 7,92 (m, 1 H), 7,63 (m, 1 H), 7,32-7,51 (m, 3 H), 7,11 (m, 1 H), 5,48 (m, 1 H), 4,13 (m, 1 H), 3,13-3,41 (m, 2 H), 1,66 (d, 3 H). $M+1 = 465$.

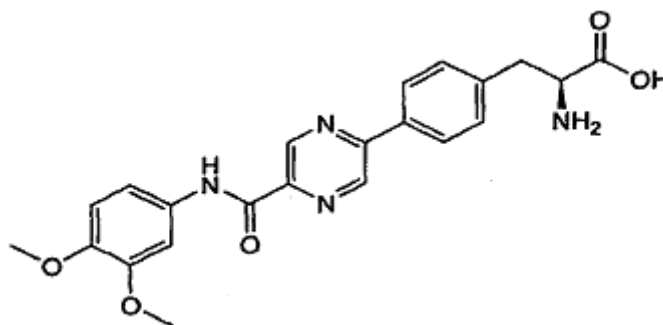
6.28. Síntesis del ácido (2S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-metilbifenil-2-il)etoxi-1,3,5-triazin-

2-il)-fenil)propanoico

A una mezcla de 3'-metil-1-bifenil-2-carbaldehído (500 mg, 2,551 mmol) y trifluorometil-trimetilsilano (435 mg, 3,061 mmol) en THF (3 ml) se añadió fluoruro de tetrabutil-amonio (13 mg, 0,05 mmol) a 0 °C. Se dejó que la temperatura se calentara hasta la temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente, después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera y se secó mediante MgSO₄. El disolvente se retiró a presión reducida para dar 660 mg (rendimiento en bruto del 97 %) de 2,2,2-trifluoro-1-(3'-metil-bifenil-2-il)-etanol como producto en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

El alcohol anteriormente elaborado (660 mg, 2,481 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano anhidro (10 ml). Se añadió hidruro sódico (119 mg, al 60% en aceite mineral, 2,975 mmol) todo de una vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se transfirió a un matraz que contenía una suspensión de 2-amino-4,6-dicloro-triazina (491 mg, 2,976 mmol) en 1,4-dioxano (70 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El disolvente se retiró, y el residuo se sometió a suspensión en acetato de etilo, que se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y después se concentró para dar 790 mg de producto en bruto, que contenía aproximadamente 57 % del producto deseado 2-amino-4-(1-(3'-metil-bifenil-2-il)-2,2,2-trifluoro-etoxi-6-cloro-triazina y aproximadamente 43% del subproducto (el producto bisustituido). El producto en bruto se usó sin purificación adicional.

La 2-amino-4-(1-(3'-metil-bifenil-2-il)-2,2,2-trifluoro-etoxi-6-cloro-triazina (98 mg, pureza del 57 %, 0,142 mmol) se usó para efectuar la reacción de acoplamiento de Suzuki descrita anteriormente para dar 9 mg del compuesto del título. Rendimiento: 12,0 %. RMN ¹H (CD₃OD): δ 8,09 (m, 2 H), 7,85 (m, 1 H), 7,50 (m, 2 H), 7,28-7,43 (m, 5 H), 7,17-7,26 (m, 2 H), 7,18 (m, 1 H), 3,85 (m, 1 H), 3,08-3,44 (m, 2 H), 2,33 (s, 3 H). M+1 = 524.

6.29. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-(3,4-dimetoxifenilcarbamoyl)-pirazin-2-il)fenil)propanoico

A una mezcla de 3,4-dimetoxi-fenilamina (0,306 g, 2 mmol) y trietilamina (0,557 ml, 4 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió cloruro de 5-cloro-pirazin-2-carbonilo (0,354 g, 2 mmol) a 0-5 °C. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno (20 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado (20 ml), salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄ anhidro) y se concentró para dar 0,42 g de la (3,4-dimetoxi-fenil)-amida del ácido 5-cloro-pirazin-2-carboxílico, que se usó directamente en la siguiente reacción.

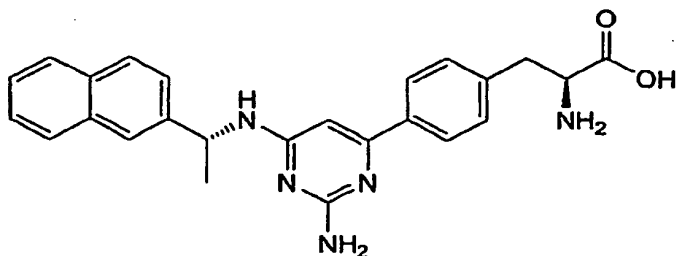
La (3,4-dimetoxi-fenil)-amida del ácido 5-cloro-pirazin-2-carboxílico (0,18 g, 0,61 mmol), L-p-borono-fenilalanina (0,146 g, 0,70 mmol), CH₃CN (2,5 ml), H₂O (2,5 ml), Na₂CO₃ (0,129 g, 1,22 mmol) se combinaron en un vial de microondas. La mezcla se selló y se mantuvo a 150 °C durante 5 minutos. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en metanol/agua (1:1) y se purificó mediante HPLC preparativa, usando MeOH/H₂O/ATF como sistema disolvente para dar ácido 2-amino-3-{4-[5-(3,4-dimetoxi-fenilcarbamoyl)-pirazin-2-il]fenil}propiónico como una sal de ATF (HPLC: Método A, Tiempo de retención = 2,846 min, LCMS M+1 423). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,10-3,30 (m, 2 H), 3,72 (d, 6 H), 4,05 (m, 1 H), 7,42-7,62 (m, 4 H), 8,22 (m, 3 H), 9,30 (m, 2 H).

6.30. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6(4-(2-(trifluorometil)fenil)-piperidin-1-il)pirimidin-4-il)-fenil)propanoico

5

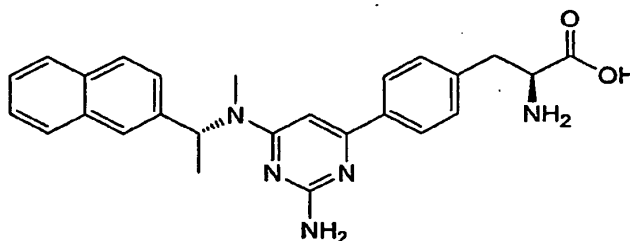
10

15



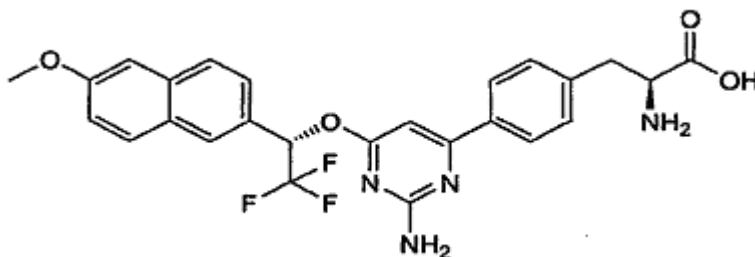
20

30

6.32. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6(metil((R)-1-(naftalen-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)fenil)-propanoico

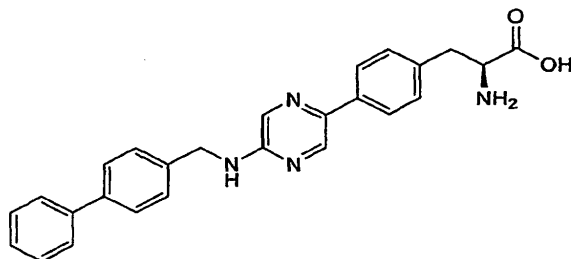
2-amino-4,6-dicloro-pirimidina (0,327 g, 2 mmol), metil-(1-naftalen-2-il-etil)-amina (0,360 g, 2 mmol), y carbonato de cesio (0,717 g, 2,2 mmol) se disolvieron en una mezcla de 1,4-dioxano (7,5 ml) y H₂O (7,5 ml) en un vial de microondas de 20 ml. El vial se selló y se agitó a 210 °C durante 20 minutos en un reactor de microondas. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (50 ml), se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar el intermedio en bruto, 6-cloro-N-4-metil-N-4-(1-naftalen-2-il-etil)-pirimidin-2,4-diamina (0,600 g, que se usó directamente en la siguiente etapa.

El intermedio en bruto (0,30 g), L-p-borono-fenilalanina (0,210 g, 1 mmol), carbonato sódico (0,210 g, 2 mmol), y diclorobis(trifenilfosfin)-paladio (II) (25 mg, 0,036 mmol) se disolvieron en una mezcla de MeCN (2,5 ml) y H₂O (2,5 ml) en un vial de microondas. El vial se selló y se agitó en el reactor de microondas a 150 °C durante 6 minutos. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en MeOH y H₂O (1:1) y se purificó mediante HPLC preparativa usando MeOH/H₂O/ATF como sistema disolvente para dar ácido 2-amino-3-(4-(2-amino-6-[metil-(1-naftalen-2-il-etil)amino]-pirimidin-4-il)-fenil)propiónico como una sal de ATF (HPLC: Método C, Tiempo de retención = 2,945 min, LCMS M+1 442). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1,70 (m, 3 H), 2,92 (s, 3 H), 3,22-3,42 (m, 2 H), 4,28 (m, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 6,72 (m, 1 H), 7,40-7,92 (m, 11 H).

6.33. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6(S)-2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico

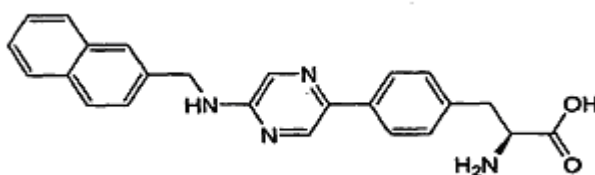
2-amino-4,6-dicloro-pirimidina (0,096 g, 0,6 mmol), 2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxi-naftalen-2-il)-etanol (0,140 g, 0,55 mmol) y NaH (96 mg, 0,60 mmol) se añadieron a dioxano anhidro (20 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 80 °C durante 12 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se enfrió rápidamente con agua (0,2 ml). La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (50 ml), se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar el intermedio en bruto, 4-cloro-6-[2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxi-naftalen-2-il)-etoxi]-pirimidin-2-ilamina (0,22 g) que se usó directamente en la siguiente etapa.

El intermedio en bruto (0,22 g), L-p-borono-fenilalanina (0,126 g, 0,6 mmol), carbonato sódico (0,126 g, 1,2 mmol), y diclorobis(trifenilfosfin)-paladio (II) (15 mg, 0,021 mmol) se disolvieron en una mezcla de MeCN (2,0 ml) y H₂O (2,0 ml) en un vial de microondas. El vial se selló y se agitó en el reactor de microondas a 150 °C durante 6 minutos. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en MeOH y H₂O (1:1) y se purificó mediante HPLC preparativa usando MeOH/H₂O/ATF como sistema disolvente para dar ácido 2-amino-3-(4-(2-amino-6-[2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxi-naftalen-2-il)etoxi]-pirimidin-4-il)-fenil)-propiónico como una sal de ATF (HPLC: Método C, Tiempo de retención = 3,190 min. LCMS M+1 513). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 3,22-3,42 (m, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 4,32 (1 H), 6,88 (m, 1 H), 6,92 (1 H), 7,20 (dd, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,50 (d, 2 H), 7,63 (d, 1 H), 7,80-7,90 (m, 4 H), 8,05 (s, 1 H).

6.34. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-(bifenil-4-ilmetilamino)pirazin-2-il)fenil)propanoico

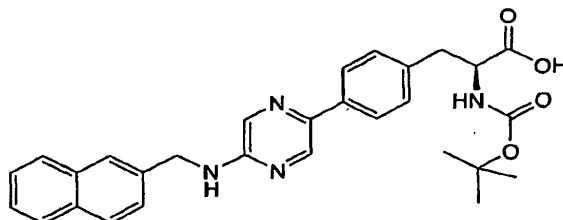
4-fenilbenzaldehído (0,3 g, 1,65 mmol) y 2-amino-5-bromopirazina (0,24 g, 1,37 mmol) se trataron con $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (0,44 g, 2,06 mmol) en dicloroetano (7,0 ml) y ácido acético (0,25 ml) durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con NaOH 1,0 N, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró. La cromatografía (SiO_2 , $\text{EtOAc}:\text{Hex}$ 1:1) dio 0,18 g de N-(bifenil-4-il-metil)-5-bromopirazin-2-amina.

N-(bifenil-4-il-metil)-5-bromopirazin-2-amina (60 mg, 0,176 mmol), L-p-borono-fenilalanina (37 mg, 0,176 mmol), dicloruro de trifenilfosfinpaladio (3,6 mg, 0,0052 mmol), Na_2CO_3 (37 mg, 0,353 mmol), acetonitrilo (1,25 ml) y agua (1,25 ml) se calentaron en un reactor de microondas a 150 °C durante 5 minutos. La mezcla se concentró, se disolvió en HCl 1,0 N, se lavó dos veces con éter, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para dar 41 mg del compuesto del título. $M+1 = 425$; RMN^1H (CD_3OD) δ 8,42 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,92 (d, 2 H), 7,58 (d, 4 H), 7,40 (m, 7 H), 4,60 (s, 2 H), 4,25 (m, 1 H), 3,40 (m, 1 H), 3,20 (m, 1 H).

6.35. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-(naftalen-2-ilmetilamino)pirazin-2-il)fenil)propanoico

2-naftaldehído (0,6 g, 3,84 mmol) y 2-amino-5-bromopirazina (0,56 g, 3,201 mmol) se trataron con $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (1,02 g, 4,802 mmol) en dicloroetano (15,0 ml) y ácido acético (0,5 ml) durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con NaOH 1,0 N, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró. La cromatografía (SiO_2 , $\text{EtOAc}:\text{Hex}$ 1:1) dio 0,49 g de 5-bromo-N-(naftalen-2-il-metil)pirazin-2-amina.

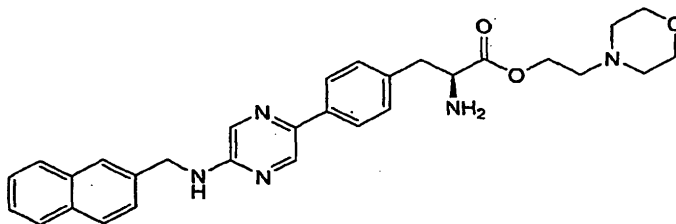
5-bromo-N-(naftalen-2-il-metil)pirazin-2-amina (0,2 mg, 0,637 mmol), L-p-borono-fenilalanina (0,13 mg, 0,637 mmol), dicloruro de trifenilfosfinpaladio (13 mg, 0,019 mmol), Na_2CO_3 (0,13 mg, 1,27 mmol), acetonitrilo (5 ml) y agua (5 ml) se calentaron en un reactor de microondas a 150 °C durante 5 minutos. La mezcla se concentró, se disolvió en HCl 1,0 N, se lavó dos veces con éter, se concentró, se disolvió en metanol, se filtró y se concentró para producir 0,12 g del compuesto del título. $M+1 = 399$; RMN^1H (CD_3OD) δ 8,51 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,90 (m, 6 H), 7,50 (m, 5 H), 4,85 (s, 2 H), 4,30 (t, 1 H), 3,38 (m, 1 H), 3,22 (m, 1 H).

6.36. Síntesis del ácido (S)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-3-(4-(5-(naftalen-2-ilmetilamino)pirazin-2-il)fenil)propanoico

El ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-(naftalen-2-ilmetilamino)pirazin-2-il)fenil)propanoico (0,15 g, 0,345 mmol) se trató con trietilamina (87 mg, 0,862 mmol), y boc-anhidrido (84 mg, 0,379) en dioxano (3 ml) y H_2O (3 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró y se repartió entre EtOAc y H_2O . La fase acuosa se acidificó a $\text{pH}=1$ con HCl 1,0 N y se extrajo con EtOAc . Los compuestos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron para producir 48 mg del compuesto del título.

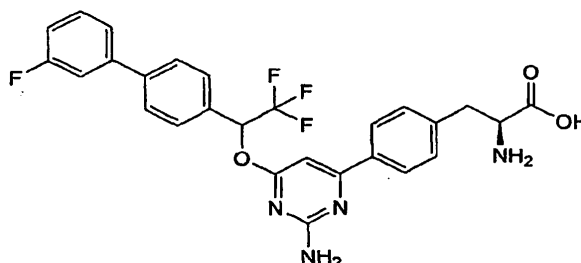
6.37. Síntesis del 2-amino-3-(4-(5-(naftalen-2-ilmetilamino)pirazin-2-il)fenil)propanoato de (S)-2-

morfolinoetilo



El ácido (S)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-3-(4-(5-(naftalen-2-ilmetilamino)pirazin-2-il)fenil)propanoico (48 mg, 0,090 mmol), 4-(2-hidroxietyl)morfolino (12 mg, 0,090 mmol), trietilamina (18 mg, 0,180 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-yloxitris(dimetilamino)-fosfonio (BOP, 18 mg, 0,090 mmol), en diclorometano (3,0 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadieron trietilamina adicional (18 mg, 0,180 mmol) y BOP (18 mg, 0,090 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para dar 2 mg del compuesto del título.

6.38. Síntesis del ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluorobifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-fenil)propanoico

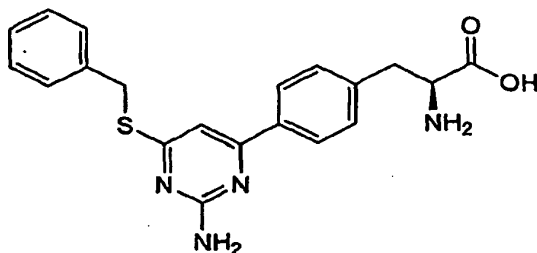


A 4'-bromo-2,2,2-trifluoroacetofenona (5,0 g, 19,76 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C se añadió NaBH₄ (1,5 g, 39,52 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se dio por terminada mediante TLC (CH₂Cl₂). La mezcla se enfrió bruscamente con H₂O, rotoevaporada para eliminar la mayor parte de THF, y se extrajo 2 veces con CH₂Cl₂. Los compuestos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se concentraron hasta un pequeño volumen y se filtraron a través de un taco de gel de sílice. La sílice se lavó con CH₂Cl₂ para eluir el producto, y la solución resultante se concentró para dar 4,65 g de 1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol. Rendimiento 92 %.

A Pd(PPh₃)₄ (2,1 g, 1,823 mmol) se añadió bromuro de 3-fluorofenilmagnesio (55 ml, 1,0 M en THF, 55 mmol) a 0 °C a lo largo de unos 15 minutos. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A lo largo de unos 10 minutos se añadió 1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (4,65 g, 18,23 mmol) en THF (50 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas y se dio por terminada mediante LC (Sunfire column, ATF). La mezcla se enfrió, se enfrió bruscamente con H₂O, se rotóevaporó para eliminar la mayor parte de THF, y se extrajo 3 veces con CH₂Cl₂. Los compuestos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró. La cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂) dio 4,64 g de 2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluorobifenil-4-il)-etanol. Rendimiento 94%.

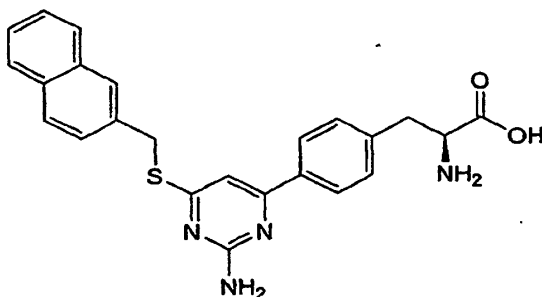
A 2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluorobifenil-4-il)etanol (1,4 g, 5,18 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C se añadió NaH (60 % en aceite mineral, 0,31 g, 7,77 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió de una sola vez 2-amino-4,6-dicloropirimidina (1,0 g, 6,22 mmol) en THF (25 ml). La mezcla se calentó a 50 °C durante 5 horas. La reacción se dio por terminada mediante LCMS (Sunfire, ATF). La mezcla se enfrió, se enfrió bruscamente con salmuera y se extrajo 3 veces con CH₂Cl₂. Los compuestos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂) dio 1,48 g de 4-cloro-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluorobifenil-4-il)etoxi)pirimidin-2-amina. Rendimiento 73 %.

4-cloro-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluorobifenil-4-il)etoxi)pirimidin-2-amina (0,75 g, 1,89 mmol), L-p-boronofenilalanina (0,47 g, 2,26 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (79 mg, 0,113 mmol), Na₂CO₃ (0,44 g, 4,15 mmol), acetonitrilo (10 ml) y H₂O (10 ml) se combinaron en un reactor microondas de 20 ml y se calentó en el microondas a 150 °C durante 7 minutos. La reacción se dio por terminada mediante LCMS (Sunfire, neutral). La mezcla se concentró, se disolvió en NaOH (20 ml 0,5 N), se filtró, se extrajo tres veces con éter, y se enfrió a 0 °C. A 0 °C, se añadió lentamente HCl 1,0 N hasta que se logró un pH de 6,5. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y el producto se filtró, se secó al aire, se trató con exceso de HCl 2,0 N en éter, se concentró, después se trituró con CH₂Cl₂ para dar 1,12 g, 99 % (pureza del 95,5 %). 385 mg se purificaron mediante HPLC preparativa (Sunfire, ATF), se concentraron, se trataron con exceso de HCl (aq.) 1,0 N, se concentraron hasta pequeño volumen y se liofilizaron para dar 240 mg del compuesto del título. M+1=527; RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,86 (d, 2 H), 7,64 (s, 4 H), 7,49 (d, 2 H), 7,36 (m, 2 H), 7,28 (m, 1 H), 7,02 (m, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 6,75 (q, 1 H), 4,26 (t, 1 H), 3,32 (m, 1 H), 3,21 (m, 1 H).

6.39. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(benciltio)pirimidin-4-il)fenil)propanoico

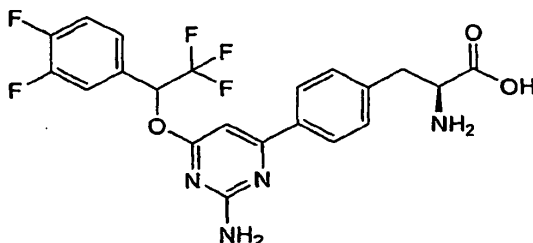
Bencilmercaptano (0,14 g, 1,11 mmol) se trató con NaH (60 % en aceite mineral, 67 mg, 1,66 mmol) en THF seco (15 ml) durante 30 minutos. Se añadió 2-amino-4,6-dicloropirimidina (0,2 g, 1,22 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con agua, después con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró para dar 0,11 g de 4-(benciltio)-6-cloropirimidin-2-amina.

4-(benciltio)-6-cloropirimidin-2-amina (0,1 g, 0,397 mmol), L-p-boronofenilalanina (0,1 g, 0,477 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (17 mg, 0,024 mmol), Na₂CO₃ (93 mg, 0,874 mmol), MeCN (2,5 ml) y agua (2,5 ml) se calentaron a 150 °C durante 5 minutos en un microondas. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para dar 0,42 g del compuesto del título. M+1=381; RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,8 (d, 2 H), 7,37 (t, 4 H), 7,23 (m, 2 H), 7,16 (m, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 4,43 (s, 2 H), 4,20 (t, 1 H), 3,29 (m, 1 H), 3,13 (m, 1 H).

6.40. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(naftalen-2-ilmetiltio)pirimidin-4-il)fenil)propanoico

2-mercaptonaftaleno (0,2 g, 1,148 mmol) se trató con NaH (60 % en aceite mineral, 92 mg, 2,30 mmol) en THF seco (10 ml) durante 30 minutos. Se añadió 2-amino-4,6-dicloropirimidina (0,21 g, 1,26 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con agua, después con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró para dar 0,18 g de 4-cloro-6-(naftaleno-2-ilmetiltio)pirimidin-2-amina.

4-cloro-6-(naftaleno-2-ilmetiltio)pirimidin-2-amina (0,1 g, 0,331 mmol), L-p-boronofenilalanina (83 mg, 0,397 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (14 mg, 0,020 mmol), Na₂CO₃ (77 mg, 0,729 mmol), MeCN (2,5 ml) y agua (2,5 ml) se calentaron a 150 °C durante 5 minutos en un microondas. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para dar 57 mg del compuesto del título. M+1=431; RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,85 (s, 1 H), 7,79 (d, 2 H), 7,72 (d, 3 H), 7,46 (dd, 1 H), 7,35 (m, 4 H), 6,95 (s, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,17 (m, 1 H), 3,26 (m, 1 H), 3,11 (m, 1 H).

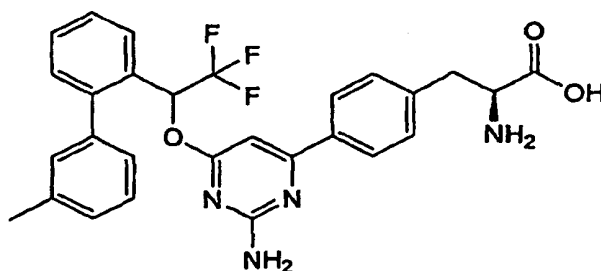
6.41. Síntesis del ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(3,4-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico

3,5-difluorofenil-trifluorometil cetona se trató con NaBH₄ (0,18 g, 4,76 mmol) en THF (5 ml) durante 2 horas. La mezcla se enfrió bruscamente con agua, se extrajo con cloruro de metileno (2 x). Los compuestos orgánicos se combinaron, se filtraron a través de gel de sílice y se concentraron para dar 0,46 g de 1-(3,4-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol.

1-(3,4-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (0,1 g, 0,471 mmol) se trató con NaH (60 % en aceite mineral, 38 mg, 0,943 mmol) en THF seco (3 ml) durante 30 minutos. Se añadió 2-amino-4,6-dicloropirimidina (77 mg, 0,471 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 6 horas. La mezcla se enfrió bruscamente con agua y se extrajo con cloruro de metileno (2 x). Los compuestos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua, después con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron para dar 0,14 g de 4-cloro-6-(1-(3,4-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-pirimidin-2-amina.

4-cloro-6-(1-(3,4-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-amina (0,14 g, 0,421 mmol), L-p-boronofenilalanina (110 mg, 0,505 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (18 mg, 0,025 mmol), Na₂CO₃ (98 mg, 0,926 mmol), MeCN (2,5 ml) y agua (2,5 ml) se calentaron a 150 °C durante 5 minutos en un microondas. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para dar 74 mg del compuesto del título. M+1=469; RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,83 (d, 2 H), 7,47 (m, 1 H), 7,38 (m, 4 H), 7,28 (m, 1 H), 4,21 (t, 1 H), 3,29 (m, 1 H), 3,15 (m, 1 H).

6.42 Síntesis del ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-metilbifenil-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-fenil)propanoico



A 4'-bromo-2,2,2-trifluoroacetofenona (5,0 g, 19,76 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C se añadió NaBH₄ (1,5 g, 39,52 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se dio por terminada mediante TLC (CH₂Cl₂). La mezcla se enfrió bruscamente con H₂O, rotoevaporada para eliminar la mayor parte de THF, y se extrajo 2 veces con CH₂Cl₂. Los compuestos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se concentraron hasta pequeño volumen y se filtraron a través de un taco de gel de sílice. La sílice se lavó con CH₂Cl₂ para eluir el producto, y la solución resultante se concentró para dar 4,65 g de 1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol. Rendimiento 92 %.

1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (0,13 g, 0,525 mmol), ácido m-tolilbórico (0,1 g, 0,736 mmol), Fibercat (4,28 % Pd, 47 mg, 0,0157 mmol Pd), K₂CO₃ (0,22 g, 1,576 mmol), EtOH (3 ml) y H₂O (0,5 ml) se combinaron y se calentaron a 80 °C durante 4 horas. La reacción se mostró terminada mediante TLC (CH₂Cl₂). La mezcla se enfrió, se filtró, se concentró, se sometió a suspensión en CH₂Cl₂ y se cromatografió sobre gel de sílice (CH₂Cl₂) para dar 0,1 g de 2,2,2-trifluoro-1-(3'-metilbifenil-2-il)etanol. Rendimiento: 72 %.

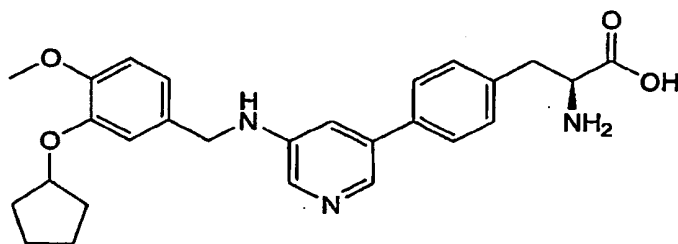
Alternativamente, 1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (0,98 g, 3,86 mmol), ácido m-tolilbórico (0,63 g, 4,63 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,16 mg, 0,232 mmol de Pd), Na₂CO₃ (0,90 g, 8,49 mmol), AcCN (10 ml) y H₂O (10 ml) se combinaron y se calentaron en el microondas a 150 °C durante 10 minutos. La reacción se dio por terminada mediante TLC (CH₂Cl₂). La mezcla se enfrió, se concentró, se sometió a suspensión en CH₂Cl₂, se filtró y se cromatografió sobre gel de sílice (CH₂Cl₂) para dar 0,80 g de 2,2,2-trifluoro-1-(3'-metilbifenil-2-il)etanol. Rendimiento 79 %.

Alternativamente, fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF 1,0 N en THF 13 µl, 3,3 mg, 0,013 mmol) se añadió a una mezcla de 3-metil-bifenil-2-carboxialdehído (0,25 g, 1,27 mmol) y trifluorometil-trimetilsilano (0,25 g, 1,53 mmol), en THF (1,5 ml) a 0 °C. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Se añadió HCl (3,0 N, 2,0 ml), y la mezcla se agitó durante 3 horas. La mezcla se concentró, se disolvió en cloruro de metileno, se filtró a través de gel de sílice, y se concentró para dar 0,15 g de 2,2,2-trifluoro-1-(3'-metilbifenil-2-il)etanol.

2,2,2-trifluoro-1-(3'-metilbifenil-2-il)etanol (0,15 g, 0,563 mmol) se trató con NaH (60 % en aceite mineral, 45 mg, 1,12 mmol) en THF seco (5 ml) durante 30 minutos. Se añadió 2-amino-4,6-dicloropirimidina (92 mg, 0,5633 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 6 horas. La mezcla se enfrió bruscamente con agua y se extrajo con cloruro de metileno (2 x). Los compuestos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua, después con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron para dar 0,16 g de 4-cloro-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-metilbifenil-2-il)etoxi)-pirimidin-2-amina.

4-cloro-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-metilbifenil-2-il)etoxi)-pirimidin-2-amina (0,16 g, 0,406 mmol), L-p-boronofenilalanina (10 mg, 0,487 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (17 mg, 0,024 mmol), Na₂CO₃ (95 mg, 0,894 mmol), MeCN (2,5 ml) y H₂O (2,5 ml) se calentaron a 150 °C durante 5 minutos en un microondas. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para dar 105 mg del compuesto del título. M+1=523; RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,85 (d, 2 H), 7,70 (d, 1 H), 7,44 (m, 4 H), 7,31 (t, 1 H), 7,21 (m, 2 H), 7,10 (m, 2 H), 6,87 (q, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 4,25 (t, 1 H), 3,30 (m, 1 H).

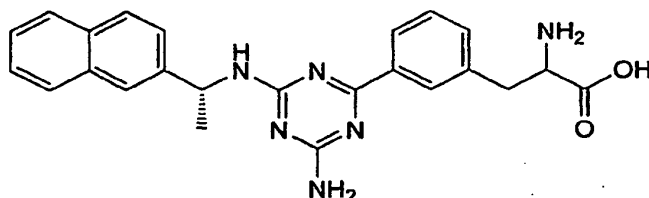
6.43 Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-(3-ciclopentiloxi)-4-metoxibencilamino)piridin-3-il)-fenil)-

propanoico

Borohidruro de triacetil-sodio (245 mg, 1,16 mmol) se añadió a la solución de 5-bromo-piridin-3-amina (100 mg, 0,57 mmol) y se añadió 3-ciclopentiloxy-4-metoxi-benzaldehído (127 mg, 0,57 mmol) en 10 ml de 1,2-dicloroetano (DCE) y de HOAc (66 µl, 2 eq., 1,16 mmol), la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, seguido de adición de 15 ml de DCE. La fase orgánica se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar 200 mg de 5-bromo-N-(3-ciclopentiloxy)-4-metoxibencil)piridin-3-amina en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Un vial de proceso Emrys (2-5 ml) para microondas se cargó con 5-bromo-N-(3-ciclopentiloxy)-4-metoxibencil)piridin-3-amina (40 mg, 0,106 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (22 mg, 0,106 mmol) y 2 ml de acetonitrilo. A la solución anterior se añadió carbonato sódico acuoso (2 ml, 1 M), seguido por 10 por ciento en moles de diclorobis(trifenilfosfin)-paladio(II). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 180 °C durante 10 minutos con un microondas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en 2,5 ml de metanol y se purificó con CL preparativa para dar 20 mg del ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-(3-ciclopentiloxy-4-metoxibencilamino)piridin-3-il)fenil)propanoico. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,59 (m, 2 H), 1,7 (m, 6 H), 3,17 (m, 1 H), 3,3 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 4,2 (dd, 1 H), 4,39 (s, 2 H), 4,7 (m, 1 H), 6,9 (m, 3 H), 7,4 (d, 2 H), 7,6 (d, 2 H), 7,7 (s, 1 H), 7,9 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H); HPLC analítica: RT 2,69; M+1: 462 (RT: 1,285).

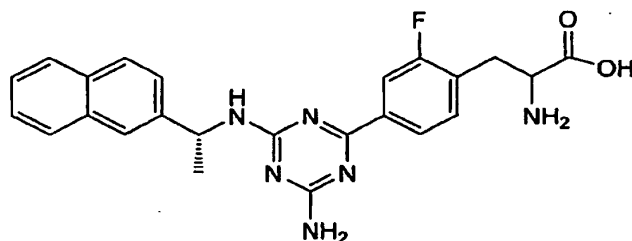
6.44 Síntesis del ácido 2-amino-3-(3-(4-amino-6-((R)-1-(naftalen-2-il)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanoico



A una solución de 2-(difenilmetilen-amino)acetato de ter-butilo (400 mg, 1,35 mmol) en THF (25 ml) se añadió una solución de LDA (1,8 M en THF, 2 eq., 2,7 mmol, embotellado reciente de Aldrich) durante unos 5 minutos a -78 °C, y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos. Una solución de 2-(3-bromometil)fenil)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano (460 mg, 1,2 eq., 1,62 mmol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción durante unos 5 minutos. La reacción continuó a la misma (-78 °C) temperatura durante 30 minutos, y se dejó durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se enfrió bruscamente con NH₄Cl saturado, seguido de la adición de agua (30 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se concentró después a presión reducida y el 2-(difenilmetilenamino)propanoato de ter-butil-3-(3-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano-2-il)fenil) se purificó mediante cromatografía de columna para proporcionar el producto en forma de un semisólido.

Un vial de proceso Emrys (20 ml) para microondas se cargó con (R)-6-cloro-N²-(1-(naftalen-2-il)etil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina (100 mg, 0,33 mmol), 2-(difenilmetilenamino)propionato de ter-butil-3-(3-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano-2-il)fenil) (248 mg, 0,5 mmol, 1,5 eq.) y 6 ml de acetonitrilo mas 6 ml de carbonato sódico acuoso (1M) se añadieron a la solución anterior seguido de 10 por ciento en moles de diclorobis-(trifenilfosfin)-paladio (II). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 190 °C durante 10 minutos con un microondas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en 10 ml de THF al que se había añadido HCl 5 N (5 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas para desproteger los grupos benzofenona y ter-butilo. La mezcla de reacción resultante se concentró y se disolvió en metanol (8 ml) y se purificó con LC preparativa para dar 15 mg de ácido 2-amino-3-(4-(4-amino-6-((R)-1-(naftalen-2-il)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanoico. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,85 (d, 3 H), 3,2-3,45 (m, 2 H), 4,37 (m, 1 H), 5,5 (m, 1 H), 7,4 (m, 1 H), 7,6 (m, 4 H), 7,9 (m, 4 H), 8,18 (m, 2 H); HPLC analítica: RT 2,79; M+1: 429 (RT: 1,35).

6.45 Síntesis del ácido 2-amino-3-(4-(4-amino-6-((R)-1-(naftalen-2-il)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-fluorofenil)propanoico

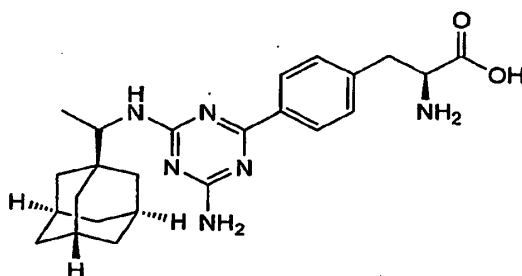


A una solución de 2-(difenilmetilen-amino)acetato de ter-butilo (1,1 g, 3,73 mmol) en THF (30 ml) se añadió una solución de LDA (1,8 M en THF, 1 eq., 3,73 mmol, embotellado reciente de Aldrich) durante unos 5 minutos a -78 °C, y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos. Una solución de 4-bromo-1-bromometil)-2-fluorobenceno (1 g, 3,74 mmol) en THF 10 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción durante unos 5 minutos. La reacción continuó a -78 °C durante 30 minutos después de lo cual se dejó durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se enfrió bruscamente con NH₄Cl, después de lo cual se añadió agua (30 ml). El producto se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se concentró después a presión reducida y el 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(difenilmetilenoamino)propanoato de ter-butilo se purificó mediante cromatografía de columna. El producto se obtuvo en forma de un sólido.

Un vial de proceso Emrys (20 ml) para microondas se cargó con 3-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(difenilmetilenoamino)propanoato de ter-butilo (600 mg, 1,24 mmol), Pd(dba)₂ (71 mg, 0,124 mmol), PCy₃ (35 mg, 0,124 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (346 mg, 1,1 eq., 1,36 mmol) y KOAc (182 mg, 1,5 eq., 1,86 mmol), 20 ml de DMF. El recipiente de reacción se selló y se calentó a 160 °C durante 20 minutos con un microondas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en H₂O (30 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml) y se purificó con LC preparativa para dar 220 mg de ácido 2-(difenilmetilenoamino)-3-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de ter-butilo.

Un vial de proceso Emrys (5 ml) para microondas se cargó con (R)-6-cloro-N²-(1-(naftalen-2-il)etil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina (67 mg, 0,22 mmol), 2-(difenilmetilenoamino)-3-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de ter-butilo (120 mg, 0,22 mmol) y 2 ml de acetonitrilo. A la solución anterior se añadió carbonato sódico acuoso (2 ml, 1 M) seguido por 10 por ciento en moles de diclorobis(trifenilfosfin)-paladio (II). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 190 °C durante 10 minutos con un microondas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en 10 ml de THF al que entonces se había añadido HCl 5 N (2 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas (para la desprotección de los grupos benzofenona y ter-butilo). Después de la desprotección de los dos grupos, la mezcla se concentró, se disolvió en metanol (5 ml) y se purificó con LC preparativa para dar 10 mg de ácido 2-amino-3-(4-(4-amino-6-((R)-1-(naftalen-2-il)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-fluorofenil)propanoico. RMN: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,6 (d, 3 H), 3,07 (m, 1 H), 3,45 (m, 1 H), 3,8 (m, 1 H), 5,45 (m, 1 H), 7,4 (m, 4 H), 7,6 (m, 1 H), 7,8 (m, 4 H), 8,08 (m, 1 H), HPLC analítica: RT 2,88; M+1: 447 (RT: 1,44).

6.46 Síntesis del ácido (2S)-amino-3-(4-(4-amino-6-(1-(adamantil)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanoico



Una solución de adamantin-amina (1 equivalente), 2-amino-4,6-dicloro-[1,3,5]triazina (1 equivalente) y diisopropil-etil-amina (5 equivalentes, Aldrich) en 1,4-dioxano anhidro se sometió a reflujo a 130 °C durante 3 horas. Después de terminar la reacción, el dioxano se retiró a presión reducida. La reacción se enfrió después a temperatura ambiente, se añadió agua, y el producto se extrajo con diclorometano (2 x 40 ml). La solución orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Un vial de proceso Emrys (20 ml) para microondas se cargó con cloruro de adamantin triazina (200 mg, 0,65 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (135 mg, 0,65 mmol) y 5 ml de acetonitrilo. A la anterior solución se añadió carbonato sódico acuoso (5 ml, 1 M) seguido por 5 por ciento en moles de diclorobis(trifenilfosfin)paladio (II). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 190 °C durante 20 minutos mediante microondas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en 4 ml de metanol y se purificó con CL preparativa para dar 60

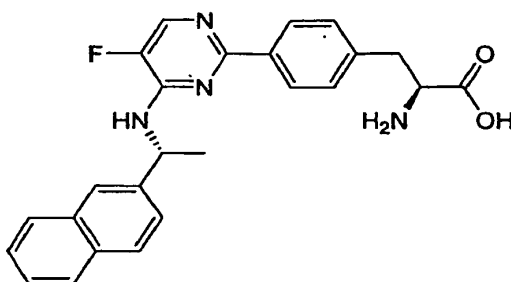
mg (rendimiento del 21 %) del producto del título. RMN: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,22 (m, 3 H), 1,6-1,8 (m, 12 H), 2,01 (d, 3 H), 3,25-3,42 (m, 2 H), 4,0 (m, 1 H), 4,40 (m, 1 H), 7,6 (d, 2 H), 8,2 (d, 2 H), HPLC analítica: RT 3,11, M+1: 437 (RT: 1,76).

6.47 Síntesis alternativa del ácido (2S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-(1-(adamantil)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanoico

Adamantan-(2-il)etil-cianoguanidina se preparó formando una solución de cianoguanidina (1 equivalente), ácido (S)-2-amino-3-(4-cianofenilpropanoico) (1 equivalente) y ter-butóxido potásico (3,5 equivalente, Aldrich) en n-BuOH seco, que se sometía a reflujo enérgicamente a 160°C en un tubo sellado durante 2 días. Después de terminar la reacción, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y la reacción se enfrió bruscamente con agua. El disolvente se eliminó a presión reducida. De nuevo, después de dejar enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se llevó a pH 12-14 añadiendo NaOH 1 N. Después, se eliminaron las impurezas mientras se extrajo con Éter:EtOAc (9:1, 2 x 100 ml). La solución acuosa se enfrió a 0 °C, después se añadió HCl 1 N para ajustar pH a 7. El producto de color amarillo pálido se echa lentamente en agua, la mezcla se mantiene en un frigorífico durante 30 minutos, y el sólido se obtuvo por filtración con una pureza del 92 %. El compuesto se cristalizó en el seno de MeOH para dar un sólido de color blanco (>98 % de pureza, rendimiento del 48-78 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,0 (d, 3 H), 1,45-1,6 (m, 6 H), 4,62-4,8 (m, 4 H), 2,0 (m, 2 H), 3,3 (m, 1 H), 3,5 (m, 1 H); HPLC analítica: RT 2,69, M+1: 462 (RT: 1,285).

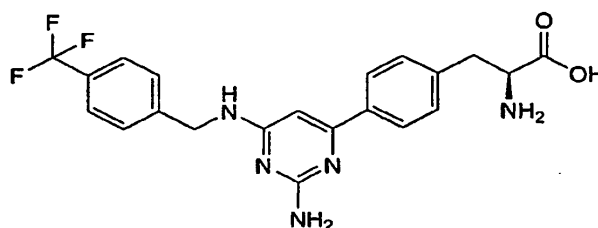
El compuesto del título se preparó a partir de amamantan-(2-il)-etil-cianoguanidina usando el método mostrado en el Esquema 6.

6.48 Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-fluoro-4-((R)-1-(naftalen-2-il)etilamino)pirimidin-2-il)fenil)propanoico



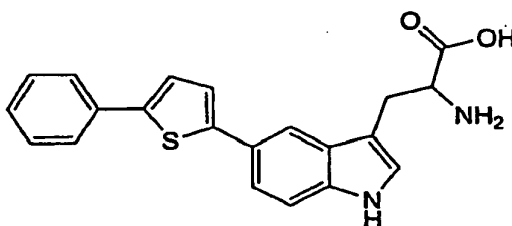
Una mezcla de (R)-(+)-1-(2-naftil)etilamina (102,6 mg, 0,599 mmol), 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (100 mg, 0,599 mmol) y carbonato de cesio (390 mg, 1,2 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (3 ml) y H₂O (3 ml) en un vial de 10 ml para microondas. La mezcla se agitó en el reactor de microondas a 80 °C durante 10 minutos. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (50 ml), se lavó con H₂O (20 ml), salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄), y se concentró para dar el intermedio en bruto 2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-(1-naftalen-2-il-etil)-amina.

El intermedio en bruto (250 mg, 0,83 mmol) se disolvió después en 6,0 ml de MeCN y 6 ml de H₂O en un vial de 20 ml para microondas. A esta solución se añadió L-p-boronofenilalanina (173,6 mg, 0,83 mmol), carbonato sódico (173,6 mg, 1,66 mmol) y cantidad catalítica de dicloro-bis(trifenilfosfin)-paladio (II) (11,6 mg, 0,0166 mmol). El vial de la reacción se selló después y se agitó en el reactor de microondas a 150 °C durante 7 minutos. Los contenidos se filtraron después y el filtrado se concentró y se disolvió en MeOH y H₂O (1:1) y se purificó mediante HPLC preparativa usando MeOH/H₂O/ATF como el sistema disolvente. La fracción pura combinada se evaporó *in vacuo* y se secó adicionalmente en un liofilizador para dar 154 mg de ácido 2-amino-3-{4-[5-fluoro-4-(1-naftalen-2-il-etilamino)-pirimidin-2-il]fenil}propiónico. RMN: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,8 (d, 3 H), 3,2-3,4 (m, 2 H), 4,35 (m, 1 H), 5,7 (q, 1 H), 7,5 (m, 4 H), 7,6 (d, 1 H), 7,8-7,9 (m, 4 H), 8,1 (d, 2 H), 8,3 (d, 1 H). LCMS: M+1=431.

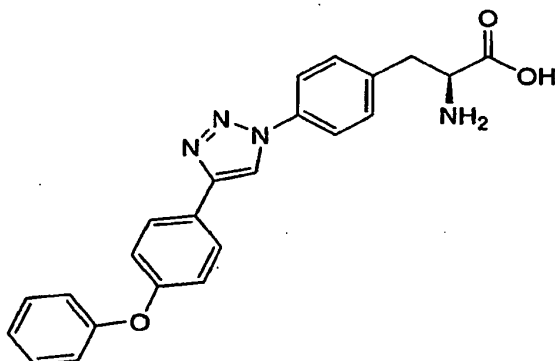
6.49. Síntesis del ácido (S)-amino-3-(4-(2-amino-6-(4-trifluorometil)bencilamino)pirimidin-4-il)fenil)propanoico

Una mezcla de trifluorometilbencilamina (106,8 mg, 0,610 mmol), 2-amino-4,6-dicloropirimidina (100 mg, 0,610 mmol) y carbonato de cesio (217 mg, 1,2 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (6 ml) y H₂O (6 ml) en un vial de 20 ml para microondas. La mezcla se agitó en el reactor de microondas a 210 °C durante 25 minutos. El disolvente se eliminó después. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (50 ml), se lavó con H₂O (20 ml), salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄), y se concentró para dar el intermedio en bruto 6-cloro-N-4'-(trifluorometil-bencil)-pirimidin-2,4-diamina.

El intermedio en bruto (150 mg, 0,497 mmol) se disolvió después en 3,0 ml de MeCN y 3 ml de H₂O en un vial de 10 ml para microondas. A esta solución se añadió L-p-boronofenilalanina (104 mg, 0,497 mmol), carbonato sódico (150 mg, 0,994 mmol) y cantidad catalítica de diclorobis(trifenilfosfin)-paladio (II) (6,9 mg, 0,00994 mmol). El vial de la reacción se selló y después se agitó en el reactor de microondas a 150 °C durante 5 minutos. Los contenidos se filtraron, y el filtrado se concentró y se disolvió en MeOH y H₂O (1:1) y se purificó mediante HPLC preparativa usando MeOH/H₂O/ATF como sistema disolvente. Las fracciones puras combinadas se evaporaron *in vacuo* y se secaron adicionalmente en un liofilizador para dar ácido 2-amino-3-{4-[2-amino-6-(4-trifluorometil-bencilamino)-pirimidin-4-il]fenil}propiónico. RMN: RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 3,1-3,3 (m, 2 H), 4,2 (t, 1 H), 4,7 (s, 2 H), 6,3 (s, 1 H), 7,4-7,5 (m, 4 H), 7,6 (d, 2 H), 7,7 (d, 2 H). LCMS: M+1=432.

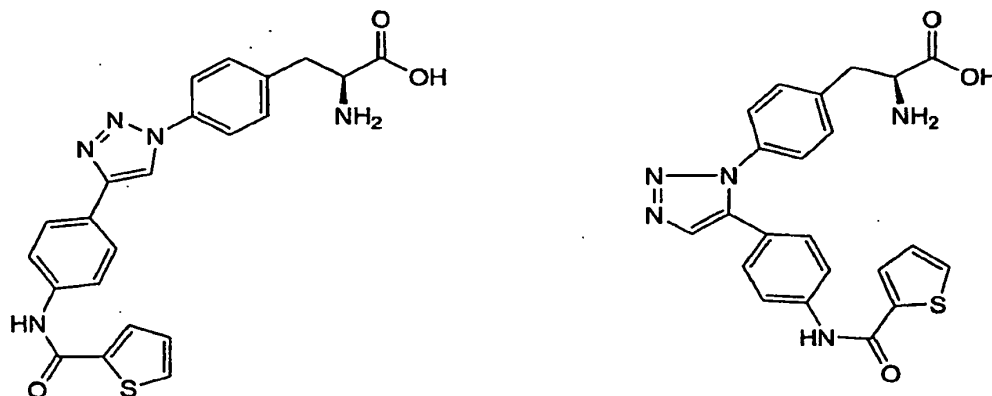
6.50. Síntesis del ácido 2-amino-3-(5-(5-feniltiofen-2-il)-1H-indol-3-il)propanoico

Ácido 2-amino-3-(5-bromo-1H-indol-3-il)propiónico (0,020 g, 0,071 mmol) se añadió a un vial de 5 ml para microondas, que contenía ácido 5-fenil-tiofen-2-bórico (0,016 g, 0,078 mmol), Na₂CO₃ (0,015 g, 0,142 mmol), acetonitrilo (1,5 ml)/agua (1,5 ml) y dicloro-bis(trifenilfosfin)-paladio(II) (3 mg, 0,003 mmol). El vial para microondas se tapó y se agitó a 150 °C durante 5 min bajo irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de un filtro de jeringa y después se separó mediante HPLC preparativa de fase inversa usando una columna YMC-Pack ODS 100 x 30 mm de DI (sistema solvente de MeOH/H₂O/ATF). Las fracciones puras se concentraron al vacío. El producto se sometió entonces a suspensión en 5 ml de agua, se congeló y se liofilizó para dar 5 mg de producto puro, 2-amino-3-[5-(5-fenil-tiofen-2-il)-1H-indol-3-il]propiónico. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): 3,21-3,26 (m, 2 H), 4,25 (q, 1 H), 7,15-7,35 (m, 8 H), 7,58 (d, 2 H), 7,82 (d, 1 H).

6.51. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-(4-(4-(4-fenoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)propanoico

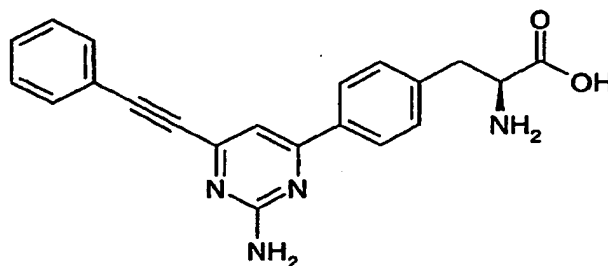
Una mezcla de 1-etinil-4-fenoxi-benceno (126 mg, 0,65 mmol) y ácido (S)-3-(4-azido-fenil)-2-ter-butoxicarbonilamino-propiónico (200 mg, 0,65 mmol) en H₂O:dioxano (5:1) se calentó a 100 °C durante la noche en un tubo sellado. Después de terminar la reacción, se añadió HCl 3 N (5 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a 50 °C. La eliminación del disolvente dio un producto en bruto que se disolvió en MeOH y se purificó mediante HPLC para dar 45 mg de producto deseado (rendimiento: 29%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 3,2 (m, 1 H), 3,4 (m, 1 H), 4,3 (m, 1 H), 6,9 (d, 2 H), 7,0 (d, 2 H), 7,2 (m, 1 H), 7,3 (d, 2 H), 7,4-7,55 (m, 6 H), 8,0 (s, 1 H).

6.52. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-(4-(4-(4-(tiofen-2-carboxamido)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-propanoico y del ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-(4-(tiofen-2-carboxamido)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-propanoico



Una mezcla de la (4-etil-fenil)amida del ácido tiofen-2-carboxílico (117 mg, 0,49 mmol) y del ácido (S)-3-(4-azido-fenil)-2-ter-butoxicarbonilamino-propiónico (150 mg, 0,49 mg) en 5 ml de H₂O:dioxano (5:1) se calentó a 100 °C durante la noche en un tubo sellado. Después de terminar la reacción, se añadió HCl 3 N (5 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a 50 °C. La eliminación del disolvente dio producto en bruto que se disolvió en MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa. De acuerdo con la LCMS (tiempo de retención) y RMN, se obtuvieron dos regioisómeros (rendimiento total: 70 mg, 66 %). El producto principal es ácido (S)-2-amino-3-(4-(4-(4-(tiofen-2-carboxamido)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)propanoico. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 3,2 (m, 1 H), 3,4 (m, 1 H), 4,3 (m, 1 H), 7,15 (m, 1 H), 7,3 (d, 2 H), 7,6 (m, 4 H), 7,0 (m, 3 H), 7,95 (d, 1 H), 8,0 (s, 1 H). El producto minoritario es (S)-2-amino-3-(4-(5-(4-(tiofen-2-carboxamido)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)propanoico. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 3,2 (m, 1 H), 3,4 (m, 1 H), 4,35 (m, 1 H), 7,2 (m, 1 H), 7,3 (d, 2 H), 7,5-7,6 (m, 4 H), 7,75 (m, 3 H), 7,95 (d, 1 H), 8,05 (s, 1 H).

6.53. Síntesis del ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(feniletinil)pirimidin-4-il)fenil)propanoico



2-amino-4,6-dicloropirimidina (0,180 g, 1,1 mmol) y trimetil-feniletinil-estannano (0,264 g, 1 mmol) se disolvieron en THF (20 ml) y la mezcla se agitó a 65 °C durante 12 h. La LCMS indicaba la finalización de la reacción. El disolvente se eliminó y el residuo se usó directamente en la siguiente etapa.

El intermedio en bruto (0,42 g), L-p-borono-fenilalanina (0,210 g, 1mmol), carbonato sódico (0,210 g, 2 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) (25 mg, 0,036 mmol) se disolvieron en una mezcla de MeCN (3 ml) y H₂O (3 ml) en un vial de microondas de 10 ml. El vial se selló y se agitó en el reactor microondas a 150 °C durante 6 min. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa usando MeOH/H₂O/ ATF como sistema disolvente para obtener ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-feniletinil-pirimidin-4-il(-fenil)-]propiónico en forma de sal de ATF. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 3,20-3,42 (m, 2 H), 4,31 (m, 1 H), 7,40-7,51 (m, 6 H), 7,62 (d, 2 H), 8,18 (d, 2 H).

6.54. Compuestos adicionales

Los compuestos adicionales preparados usando métodos conocidos en la técnica y/o descritos en el presente documento se listan a continuación:

Compuesto	LCMS (M+1)	Método de HPLC (Tiempo (min))
ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-(2-fluoro-4,5-dimetoxibencilamino)pirazin-2-il)fenil)propanoico	426	C (3,04)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-pirimidin-4-il)fenil)propanoico	448	I (3,03)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(6-(3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencilamino)-2-(dimetilamino)-pirimidin-4-il)-fenil)propanoico	507	J (3,21)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-(3,4-dimetilbencilamino)pirazin-2-il)fenil)propanoico	377	C (3,15)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-(bifenil-2-ilmetilamino)pirazin-2-il)fenil)propanoico	425	D (4,00)
2-amino-3-(4-(2-amino-6-(4-(trifluorometil)bencilamino)pirimidin-4-il)fenil)-propanoato de (S)-etilo	460	F (2,52)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-(ciclopentilmetilamino)pirazin-2-il)fenil)propanoico	341	C (2,77)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(3-(2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)-fenil)-propanoico	472	A (2,87)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)pirimidin-4-il)-fenil)-propanoico	404	A (2,65)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-1-(naftalen-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	429	A (2,73)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1,2-difeniletilamino)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	454	K (1,34)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-1-(4-(benzo[b]tiofen-3-il)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-fenil)-propanoico	510	D (2,02)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-((R)-1-(4'-(metoxibifenil-4-il)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-fenil)-propanoico	485	J (2,99)
ácido 2-amino-3-(1-(4-amino-6-((R)-1-(naftalen-2-il)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piperidin-4-il)-propanoico	436	B (2,25)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-(1-(4-fluoronaftalen-1-iletilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-fenil)-propanoico	447	H (1,68)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-((3'-fluorobifenil-4-il)metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-fenil)-propanoico	459	J (2,89)
ácido 2-amino-3-(4-(4-amino-6-((R)-1-(naftalen-2-il)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-fluorofenil)-propanoico	447	A (2,88)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)-pirimidin-4-il)-fenil)propanoico	539	M (3,83)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluorobifenil-2-il)etoxi)-1,3,5-triazin-2-il)-fenil)propanoico	528	F (3,41)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-(1-(4-ter-butilfenil)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanoico	435	J (1,82)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluorobifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-fenil)propanoico	527	D (2,09)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-(6,7-dihidroxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanoico	437	B (2,47)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-metilbifenil-4-il)etoxi)-1,3,5-triazin-2-il)-fenil)propanoico	524	D (2,22)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-((R)-1-(naftalen-2-il)etilamino)pirimidin-2-il)fenil)propanoico	428	A (2,90)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(benciltio)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	379	E (1,66)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(4'-fluorobifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-fenil)propanoico	527	E (2,07)

Compuesto	LCMS (M+1)	Método de HPLC (Tiempo (min))
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(3-(4-clorofenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	453	A (2,67)
ácido (S)-3-(4-(4-amino-6-((R)-1-(naftalen-2-il)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-2-(2-amino-acetamido)propanoico	486	J (2,83)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(6((R)-1-(naftalen-2-il)etilamino)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-fenil)-propanoico	481	A (3,70)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(4-(3-clorofenil)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	453	L (0,72)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	433	E (1,77)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1,4-difenilbutilamino)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	482	A (3,15)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(1-(3'--clorobifenil-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)-propanoico	528	E (2,35)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-(1-(bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-propanoico	510	D (2,14)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,3,3,3-pentafluoro-1-(3-fluoro-4-metilfenil)propoxi)-pirimidin-4-il)fenil)propanoico	515	N (3,34)
2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)-propanoato de (S)-etilo	567	N (2,17)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-fenil)propanoico	539	N (3,36)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3-fluoro-3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-fenil)propanoico	557	O (3,52)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(3'-(dimetilamino)bifenil-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-fenil)propanoico	552	Q (3,00)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-5-metilbifenil-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-fenil)propanoico	553	N (3,63)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(4'-metoxi-5-(metilbifenil-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-fenil)propanoico	553	N (3,61)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-3-(metilsulfonil)bifenil-4-il)-etoxi-pirimidin-4-il)fenil)propanoico	617	O (3,28)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-pirimidin-4-il)fenil)propanoico	521	N (1,57)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(1-(2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-pirimidin-4-il)-fenil)propanoico	507	N (1,62)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(2-(isopentiloxi)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-fenil)propanoico	520	N (1,69)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(5-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluorobifenil-4-il)etoxi)pirazin-2-il)-fenil)propanoico	512	-
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(4'-metoxibifenil-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-fenil)propanoico	539	N (3,50)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(3'-carbamoilbifenil-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-pirimidin-4-il)-fenil)propanoico	552	N (3,14)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(4'-carbamoilbifenil-2-il)-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-fenil)propanoico	552	N (3,05)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-metoxifenoxi)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-fenil)propanoico	555	N (1,55)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-metoxifenoxi)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-fenil)-propanoico	541	N (1,59)

Compuesto	LCMS (M+1)	Método de HPLC (Tiempo (min))
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(2,2,2-trifluoro-1-(isopentiloxi)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-fenil)-propanoico	505	N (1,74)
ácido (2S)-3-(4-(6-(1-(3'-acetamidobifenil-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-fenil)-2-aminopropanoico	566	N (3,18)
ácido (2S)-3-(4-(6-(1-(4'-acetamidobifenil-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)-fenil)-2-aminopropanoico	566	N (3,23)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(4-cianofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi-pirimidin-4-il)-fenil)-propanoico	458	-
2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-p-toliletoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoato de (S)-etilo	475	-
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(1-metoxibiciclo[2,2,2]oct-5-en-2-il)etoxi)-pirimidin-4-il)fenil)propanoico	493	O (2,97)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(4-(ciclopentiloxi)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-pirimidin-4-il)-fenil)propanoico	517	N (1,61)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(1-(4-(ciclopentiloxi)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-pirimidin-4-il)fenil)-propanoico	503	N (1,67)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro)-1-(4-(3-metoxifenoxi)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-fenil)propanoico	556	N (1,59)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(4,5-dimetoxibifenil-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-pirimidin-4-il)-fenil)propanoico	569	S (3,34)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(4,5-dimetoxi-3'-metilbifenil-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-pirimidin-4-il)fenil)propanoico	583	S (3,50)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(5-(2,2,2-trifluoro-1-2'-metilbifenil-2-il)etoxi)pirazin-2-il)fenil)propanoico	508	-
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(2,2,2-trifluoro-1-(4-(3-metoxifenoxi)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-fenil)-propanoico	541	N (1,64)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(2-(3,5-difluorofenoxi)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-pirimidin-4-il)-fenil)propanoico	561	N (1,64)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(4-(4-metoxifenoxi)-fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-fenil)propanoico	556	N (1,58)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(4'-((S)-2-amino-2-carboxietil)bifenil-2-il)-2,2,2-trifluoro-etoxi)pirimidin-4-il)-fenil)propanoico	596	-
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(2-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-pirimidin-4-il)-fenil)-propanoico	513	-
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(5-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-metilbifenil-2-il)etoxi)pirazin-2-il)-fenil)propanoico	508	-
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxibifenil-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-fenil)-propanoico	539	S (3,51)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(5-(2,2,2-trifluoro-1-(2-(4-metiltiofen-3-il)fenil)etoxi)pirazin-2-il)fenil)-propanoico	514	-
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxi-3'-metilbifenil-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-fenil)propanoico	553	S (3,66)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-(hidroximetil)bifenil-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-fenil)propanoico	539	-
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(3'-cianobifenil-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-fenil)-propanoico	534	-
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(1-(2-(3,5-difluorofenoxi)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-fenil)-propanoico	547	N (1,69)

Compuesto	LCMS (M+1)	Método de HPLC (Tiempo (min))
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(2,2,2-trifluoro-1-(4-(4-metoxifenoxi)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-fenil)-propanoico	541	N (1,63)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(2-(4-metiltiazol-2-il)tiofen-3-il)etoxi)pirimidin-4-il)-fenil)-propanoico	536	-
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(5-(4-metoxifenil)isoxazol-3-il)etoxi)pirimidin-4-il)-fenil)-propanoico	530	O (3,14)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-etoxi)-pirimidin-4-il)-fenil)-propanoico	567	O (3,24)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(2-(ciclohexiloxi)-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-fenil)-propanoico	545	N (1,76)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(2-(ciclopentiloxi)-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-fenil)-propanoico	532	N (1,71)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(benzo[d]tiazol-6-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-fenil)-propanoico	490	O (2,66)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)pirimidin-4-il)-fenil)-propanoico	437	-
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(1-(2-(ciclopentiloxi)-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-pirimidin-4-il)-fenil)-propanoico	517	N (1,78)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(1-(2-(ciclohexiloxi)-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-fenil)-propanoico	531	N (1,87)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi)pirimidin-4-il)-fenil)-propanoico	434	-
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-fenil)-propanoico	451	-
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(3-hidroxifenil)pirimidin-4-il)-fenil)-propanoico	351	-
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-hidroxibifenil-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-fenil)-propanoico	526	-
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(3,5-difluorofenil)pirimidin-4-il)-fenil)-propanoico	371	-
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(3',5'-difluorobifenil-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-fenil)-propanoico	546	-
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluorobifenil-3-il)etoxi)pirazin-2-il)fenil)-propanoico	512	-
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(5-etoxi-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-fenil)-propanoico	533	O (3,16)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(benzofuran-5-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-fenil)-propanoico	473	-
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(2-m-tolilfuran-3-il)etoxi)pirimidin-4-il)-fenil)-propanoico	513	-
3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)-2-(2-amino-acetamido)propanoato de (S)-etilo	596	N (3,55)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(2,2,2-trifluoro-1-(2-(4-metiltiofen-3-il)fenil)etoxi)pirazin-2-il)fenil)-propanoico	514	-
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-fenil)-propanoico	514	N (3,12)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(3-(metiltio)fenil)pirimidin-4-il)fenil)-propanoico	381	-
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-(metiltio)bifenil-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)-fenil)-propanoico	555	-

Compuesto	LCMS (M+1)	Método de HPLC (Tiempo (min))
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(3'-((dimetilamino)metil)bifenil-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-pirimidin-4-il)-fenil)propanoico	566	-
ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(3-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	419	-
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-(trifluorometoxi)bifenil-2-il)-etoxi)-pirimidin-4-il)fenil)propanoico	593	-
ácido (S)-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)-2-(2-aminoacetamido)propanoico	596	N (1,51)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)etoxi)-pirimidin-4-il)fenil)propanoico	513	N (2,88)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-fenil)propanoico	511	-
ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(dimetilamino)bifenil-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-pirimidin-4-il)fenil)propanoico	552	S (3,09)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(2-cloro-4-(metilsulfonyl)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-pirimidin-4-il)-fenil)propanoico	545	-
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3-(furan-2-il)tiofen-2-il)etoxi)-pirimidin-4-il)-fenil)propanoico	505	-
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(2-(ciclopentiloxi)-4-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-pirimidin-4-il)fenil)propanoico	543	N (1,66)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metoxifenil)ciclohex-1-enil)etoxi)-pirimidin-4-il)fenil)propanoico	543	O (3,59)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(pirimidin-5-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)-propanoico	435	-
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(5-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-3-il)etoxi)pirazin-2-il)fenil)propanoico	524	-
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((S)-1-(3'-(dimetilamino)bifenil-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-pirimidin-4-il)fenil)propanoico	552	N (3,08)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(2-(furan-2-carboxamido)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	542	N (2,61)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(4-cloro-2-(metilsulfonyl)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	545	-
2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)-propanoato de (S)-etilo	581	-
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(1-(2-(ciclopentiloxi)-4-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-fenil)propanoico	520	N (1,73)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(1-(2-(ciclohexiloxi)-4-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)-propanoico	534	N (1,81)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(1-(tiofen-2-il)ciclohexil)etoxi)pirimidin-4-il)-fenil)propanoico	521	O (3,36)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)tiazol-5-il)fenil)-propanoico	529	Q (2,30)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(2-(ciclohexiloxi)-4-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)-propanoico	549	N (1,70)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(1-(4-metoxifenil)ciclohexil)etoxi)pirimidin-4-il)-fenil)propanoico	545	O (3,41)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoro-2-metilfenil)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)-propanoico	450	N (1,50)

Compuesto	LCMS (M+1)	Método de HPLC (Tiempo (min))
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoro-2-metilfenil)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)-propanoico	465	N (1,45)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(oxazol-2-il(fenil)metoxi)pirimidin-4-il)fenil)-propanoico	432	O (1,76)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-ciclohexil-2-2-2-trifluoroetilidenaminooxi)pirimidin-4-il)-fenil)propanoico	452	O (3,47)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(2-(3-(dimetilamino)fenil)furan-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	543	N (3,02)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(5-feniltiofen-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)-propanoico	515	N (3,39)
2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)-propanoato de (S)-fenilo	615	Q (3,00)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-1-(3'-((dimetilamino)metil)bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi-pirimidin-4-il)fenil)propanoico	566	N (2,60)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(1-(3-metoxibenzoil)-1H-pirazol-4-il)fenil)propanoico	366	O (2,55)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(2,2,2-trifluoro-1-(5-fenilfuran-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	484	N (3,65)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(4-cloro-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-fenil)propanoico	486	N (3,14)
ácido (S,E)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(4-(trifluorometil)estiril)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	429	N (2,94)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(3,4-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)-propanoico	502	N (3,31)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-fenil)propanoico	486	N (3,13)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(dimetilamino)bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	552	N (2,66)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-cloro-2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxibifenil-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	573	N (3,77)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(2,2,2-trifluoro-1-(5-feniltiofen-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	500	N (3,75)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-(4-fenoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)propanoico	401	O (3,20)
ácido (S,E)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2-(bifenil-4-il)vinil)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	437	N (3,17)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-((R)-2-2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-2-il)-fenil)-propanoico	539	-
ácido (S)-2-amino-3-(4-(4'-metoxibifenil-4-ilsulfonamido)fenil)-propanoico	428	N (2,78)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2-2,2-trifluoro-1-(6-(3-metoxifenil)piridin-3-il)etoxi)pirimidin-4-il)-fenil)propanoico	540	N (3,09)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2-2,2-trifluoro-1-(6-(2-fluoro-3-metoxifenil)piridin-3-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)-propanoico	558	N (3,00)
ácido 2-amino-3-(5-(4'-metilbifenil-4-il)-1H-indol-3-il)propanoico	371	N (1,48)
ácido 2-amino-3-(5- <i>m</i> -tolil-1H-indol-3-il)propanoico	295	N (1,19)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-(2-metoxifenil)furan-3-carboxamido)fenil)propanoico	358	O (2,68)
ácido 2-amino-3-(5-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-il)propanoico	361	N (1,10)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2-2,2-trifluoro-1-(6-(tiofen-2-il)piridin-3-il)etoxi)pirimidin-4-il)-fenil)propanoico	516	N (1,42)
ácido 2-amino-3-(6-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-il)propanoico	361	N (1,09)

Compuesto	LCMS (M+1)	Método de HPLC (Tiempo (min))
ácido (S)-2-amino-3-(4-((2-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-4-il)metilamino)fenil)propanoico	422	O (3,00)
ácido (S)-2-amino-3-(4-((4'-metoxibifenil-4-il-sulfonamido)metil)fenil)propanoico	441	O (2,94)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(3-(2-metoxidibenzo[b,d]furan-3-il)ureido)fenil)propanoico	420	O (3,36)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(3-(2,2-difeniletil) ureido)fenil)propanoico	404	O (2,97)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(feniletinil)fenil)propanoico	266	N (2,91)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((5-(1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)tiofen-2-il)metoxi)-pirimidin-4-il)fenil)propanoico	410	N (1,39)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1,1,1-trifluoro-3-((R)-2,2,3-trimetilciclopent-3-enil)propan-2-il-oxi)-pirimidin-4-il)fenil)propanoico	479	O (3,42)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(3-(2-hidroxiethylcarbamoil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	429	N (1,53)
ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(3-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	435	N (2,11)
ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(4-cloro-3-(piperidin-1-carbonil)fenil)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	480	N (2,75)

6.55. Ensayos de inhibición *in vitro*

Todas las TPH1 y TPH2 humanas, tirosin-hidroxilasa (TH) y fenilalanina-hidroxilasa (PH) eran generadas usando genes con los siguientes números de acceso, respectivamente: X52836, AY098914, X05290 y U49897.

- 5 La secuencia codificante de longitud completa de la TPH1 humana se clonó en el vector pET24 de expresión bacteriana (Novagen, Madison, WI, EE.UU.). Una sola colonia de células BL21 (DE3) albergando el vector de expresión se inoculó en 50 ml de medio de cultivo L (LB)-kanamicina y se dejaron desarrollarse a 37 °C durante la noche con agitación. La mitad del cultivo (25 ml) se transfirió después en 3 l de un medio de cultivo que contenía 1,5 % de extracto de levadura, 2 % de Bacto Peptona, triptófano 0,1 mM, sulfato ferroso amónico 0,1 mM, y tampón fosfato 50 mM (pH 7,0) y se dejó desarrollarse a $OD_{600} = 6$, a 37 °C, con oxígeno suplementado a 40 %, pH
- 10 mantenido a 7,0 y se añadió glucosa. La expresión de TPH1 se indujo con 15 % de D-lactosa a lo largo de un período de 10 horas a 25 °C. Las células se centrifugaron y se lavaron una vez con solución salina de tampón fosfato (PBS).

- 15 TPH1 se purificó mediante cromatografía de afinidad basada en su enlace con pterina. El sedimento celular se resuspendió en una tampón de lisis (100 ml/20 g) que contenía Tris-Cl 50mM pH 7,6, NaCl 0,5 M, 0,1 % de Tween-20, AEDT 2 mM, DTT 5 mM, mezcla de inhibidor de proteasa (Roche Applied Science, Indianapolis, IN, EE.UU.) y fluoruro de fenilmetanosulfonilo (PMSF) 1mM, y las células se lisaron con un microfluidizador. El lisado se centrifugó y el sobrenadante se cargó en una columna de sefaroza 4B acoplada a pterina que se equilibró con un tampón que contenía Tris 50 mM, pH 8,0, NaCl 2 M, 0,1 % de Tween-20, AEDT 0,5 mM, y DTT 2 mM. La columna se lavó con 50 ml de este tampón y el TPH1 se eluyó con un tampón que contenía $NaHCO_3$ 30 mM, pH 10,5, NaCl 0,5 M, 0,1 % de
- 20 Tween-20, AEDT 0,5 mM, DTT 2 mM, y 10 % de glicerol. La enzima eluida se neutralizó inmediatamente con KH_2PO_4 200 mM, pH 7,0, NaCl 0,5 M, DTT 20 mM, AEDT 0,5 mM, y 10 % de glicerol, y se almacenó a -80 °C.

La triptófano hidroxilasa humana tipo II (TPH2), la tirosina hidroxilasa (TH) la fenilalanina hidroxilasa (PAH) se expresaron y se purificaron esencialmente de la misma forma, excepto que las células fueron suplementadas con tirosina para TH y fenilalanina para PAH durante el crecimiento.

- 25 Las actividades de TPH1 y de TPH2 se midieron en la mezcla de reacción que contenía ácido 4-morfolinopropanosulfónico (MOPS) 50 mM, pH 7,0, triptófano 60 μ M, sulfato amónico 100 mM, sulfato ferroso amónico 100 μ M, tris(2-carboxietil)fosfina (TCEP) 0,5 mM, 6-metil-tetrahidropterina 0,3 mM, catalasa 0,05 mg/ml y DTT 0,9 mM. Las reacciones se iniciaron añadiendo TPH1 a una concentración final de 7,5 nM. La velocidad inicial de las reacciones se determinó siguiendo el cambio de fluorescencia a 360 nm (longitud de onda de excitación = 300
- 30 nm). La inhibición de TPH1 y TPH2 se determinó midiendo sus actividades a varias concentraciones de compuesto, y la potencia de un compuesto dado se calculó usando la ecuación:

$$v = b + \frac{v_0 - b}{1 + \left(\frac{[C]}{[I_{50}]} \right)^D}$$

en donde v es la velocidad inicial a una concentración C determinada de compuesto, v_0 es la v cuando $C = 0$, b es la señal de fondo (línea de base, ruido), D es la pendiente de la colina (curva del gráfico) que es aproximadamente igual a 1, y I_{50} es la concentración del compuesto que inhibe la mitad de la actividad máxima de la enzima.

- 5 Las actividades de la TH y de la PAH humanas se determinaron midiendo la cantidad de $^3\text{H}_2\text{O}$ generada usando L-[3,4- ^3H]-tirosina y L-[4- ^3H]-fenilalanina, respectivamente. La enzima (100 nM) se incubó primero con su sustrato a 0,1 mM durante aproximadamente 10 minutos, y se añadió a una mezcla de reacción que contenía MOPS 50 mM, pH 7,2, sulfato amónico 100 mM, Tween-20 0,05 %, TCEP 1,5 mM, sulfato ferroso amónico 100 μM , tirosina o fenilalanina, 0,1 mM, 6-metil-tetrahidropterina 0,2 mM, catalasa 0,05 mg/ml y DTT 2 mM. Las reacciones se dejaron proseguir durante 10-15 minutos y se detuvieron mediante la adición de HCl 2 M. Las mezclas se filtraron entonces a través de carbón vegetal activado y la radioactividad en el filtrado se determinó por conteo por centelleo. Las actividades de los compuestos sobre TH y PAH se determinaron usando este ensayo y se calcularon de la misma forma que en TPH1 y en TPH2.

6.56 Ensayos de inhibición basados en las células

- 15 Dos tipos de estirpes celulares se usaron para el cribado: RBL2H3 es una estirpe celular de mastocitoma de rata, que contiene TPH1 y elabora espontáneamente 5-hidroxitriptamina (5HT); BON es una estirpe celular carcinoide humana, que contiene TPH1 y elabora 5-hidroxitriptófano (5HTP). Las CBA se realizaron en formato de placa de 96 pocillos. La fase móvil usada en HPLC contenía 97 % de acetato de sodio 100 mM, pH 3,5, y 3 % de acetonitrilo. Se usó una columna Waters C18 (4,6 x 50 mm) con un HPLC Waters (modelo 2795). Se usó un fluorímetro multicanal (modelo 2475) para controlar el flujo a su través ajustando a 280 nm como longitud de onda de excitación y 360 nm como longitud de onda de emisión.

- 25 RBL CBA: Las células se desarrollaron en un medio de cultivo completo (que contenía 5 % de suero bovino) durante 3-4 horas para permitir a las células fijarse a los pocillos de la placa (7 Kcélulas/pocillo). Los compuestos se añadieron después a cada pocillo en el intervalo de concentración de 0,016 μM a 11,36 μM . Los controles fueron células en medios de cultivo completos sin ningún compuesto presente. Las células se recolectaron después de 3 días de incubación a 37 °C. Las células eran >95 % confluentes sin compuesto presente. Los medios de cultivo se separaron de la placa y las células se lisaron con igual volumen de NaOH 0,1 N. Una gran parte del lisado de las células se trató mezclando con igual volumen de TCA 1M y después se filtró a través de fibra de vidrio. Los filtrados se cargaron en HPLC de fase inversa para analizar las concentraciones de 5HT. Una pequeña parte del lisado de células se tomó también para medir la concentración de proteínas de las células que refleja la citotoxicidad de los compuestos a la concentración usada. La concentración de proteína se midió usando el método BCA.

La media del nivel de 5HT en células sin compuesto tratado se usó como el valor máximo en la derivación IC_{50} de acuerdo con la ecuación proporcionada anteriormente. El valor mínimo de 5HT se ajusta a 0 o a partir de células que se trataron con la concentración más elevada de compuesto si un compuesto no es citotóxico a esa concentración.

- 35 BON CBA: Las células se desarrollaron en igual volumen de DMEM y F12K con 5 % de suero bovino durante 3-4 horas (20 Kcélulas/pocillo) y el compuesto se añadió a un intervalo de concentración de 0,07 μM a 50 μM . Las células se incubaron a 37 °C durante la noche. Cincuenta μM del sobrenadante del cultivo se tomaron después para la medida de 5HTP. El sobrenadante se mezcló con igual volumen de TCA 1M, después se filtró a través de fibra de vidrio. El filtrado se cargó en HPLC de fase inversa para la medida de la concentración de 5HTP. La viabilidad celular se midió tratando las células restantes con el Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente Promega Celltiter-Glo. La potencia del compuesto se calculó después de la misma forma que en el RBL CBA.

6.57 Efectos *in vivo*

- Los efectos *in vivo* de un potente inhibidor de TPH1 de la invención se evaluaron en varios estudios determinando el cambio de los niveles de 5-HT en los intestinos y cerebros de ratones después de la administración oral del compuesto.

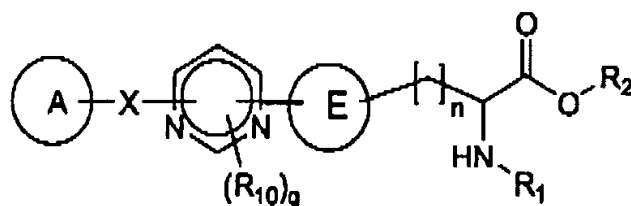
- El compuesto se formuló en diferentes vehículos para proporcionar una suspensión o una solución. En general, a los ratones albinos macho C57 de 14 semanas de edad se les administró diariamente por alimentación oral con sonda 5 ml/kg durante cuatro días consecutivos. Cinco horas después de la última dosis los animales fueron rápidamente sacrificados. Se tomaron varias zonas del tracto intestinal y el cerebro completo y fueron congelados inmediatamente. De los tejidos se extrajo 5-HT y se midió con HPLC. Se tomaron muestras de sangre para el análisis de la exposición.

Se encontró que el potente inhibidor de TPH1 reducía los niveles de 5-HT tanto en el intestino delgado como en el

- 5 grueso, pero no en el cerebro. En un estudio, el compuesto se formuló en H₂O y se administró a ratones en cuatro diferentes niveles de dosificación: 15, 50, 150 y 500 mg/kg, una vez al día mediante alimentación oral con sonda. Como se muestra en la Fig. 1, el compuesto dio lugar a una reducción significativa de 5-HT en el yeyuno y en el íleo de una manera que dependía de la dosis. En el colon, se vio una reducción estadísticamente significativa de 5-HT a niveles de dosificación de 50, 150 y 500 mg/Kg/día. No se observó ningún cambio significativo de los niveles de 5-HT en el cerebro en ninguno de los niveles de dosificación.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula



o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que

5 A es cicloalquilo, arilo o heterociclo, opcionalmente sustituidos;

X es -O-, -S-, -C(O)-, -C(R₄)=, =C(R₄)-, -C(R₃R₄)-, -C(R₄)=C(R₄)-, -C≡C-, -N(R₅)-, -N(R₅)C(O)N(R₅)-, -C(R₃R₄)N(R₅)-, -N(R₅)C(R₃R₄)-, -ONC(R₃)-, -C(R₃)NO-, -C(R₃R₄)O-, -OC(R₃R₄)-, -S(O₂)-, -S(O₂)N(R₅)-, -N(R₅)S(O₂)-, -C(R₃R₄)S(O₂)-, ó -S(O₂)C(R₃R₄)-;

E es arilo o heterociclo opcionalmente sustituidos;

10 R₁ es hidrógeno o alquilo, alquil-arilo, alquil-heterociclo, arilo o heterociclo, opcionalmente sustituidos;

R₂ es hidrógeno o alquilo, alquil-arilo, alquil-heterociclo, arilo o heterociclo, opcionalmente sustituidos;

R₃ es hidrógeno, alcoxi, amino, ciano, halógeno, hidroxilo, o alquilo opcionalmente sustituido;

R₄ es hidrógeno, alcoxi, amino, ciano, halógeno, hidroxilo, o alquilo o arilo opcionalmente sustituidos;

cada R₅ es independientemente hidrógeno o alquilo o arilo opcionalmente sustituidos; y

15 cada R₁₀ es independientemente amino, ciano, halógeno, hidrógeno, OR₁₁, SR₁₁, NR₁₂R₁₃ o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente sustituidos;

cada R₁₁ es independientemente hidrógeno, o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente sustituidos;

cada R₁₂ es independientemente hidrógeno, o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente sustituidos;

cada R₁₃ es independientemente hidrógeno, o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente sustituidos;

20 n es 0-3; y

q es 1-2;

en donde: "alquilo" significa un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada y/o cíclica ("cicloalquilo") que tiene de 1 a 20 átomos de carbono;

25 "arilo" significa un anillo aromático o un sistema de anillos aromáticos o parcialmente aromáticos compuesto de átomos de carbono e hidrógeno, en el que un resto arilo puede comprender múltiples anillos unidos o condensados;

"heterociclo" significa un anillo o sistemas de anillos monocíclicos o policíclicos aromático, parcialmente aromático o no aromático comprendido por carbono, hidrógeno y al menos un heteroátomo tal como N, O ó S, en el que un heterociclo puede comprender dos o más anillos condensados o unidos entre sí e incluye heteroarilos;

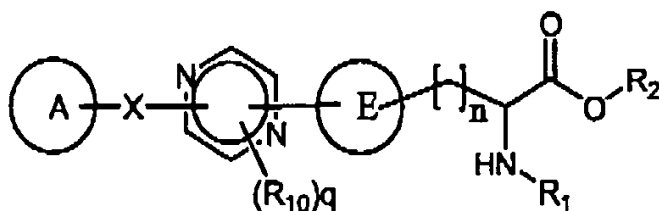
30 "heteroarilo" significa un resto arilo en el que al menos uno de sus átomos de carbono ha sido reemplazado con un heteroátomo tal como N, O ó S;

"alcoxi" significa un grupo -O-alquilo;

"alquil-arilo" significa un resto alquilo enlazado a un resto arilo;

"alquil-heterociclo" significa un resto alquilo enlazado a un resto heterociclo.

2. Un compuesto de fórmula:



o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que:

A es cicloalquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituidos;

5 X es un enlace, -O-, -S-, -C(O)-, -C(R₄)=, =C(R₄)-, -C(R₃R₄)-, -C(R₄)=C(R₄)-, -C≡C-, -N(R₅)-, -N(R₅)C(O)N(R₅)-, -C(R₃R₄)N(R₅)-, -N(R₅)C(R₃R₄)-, -ONC(R₃)-, -C(R₃)NO-, -C(R₃R₄)O-, -OC(R₃R₄)-, -S(O₂)-, -S(O₂)N(R₅)-, -N(R₅)S(O₂)-, -C(R₃R₄)S(O₂)-, ó -S(O₂)C(R₃R₄)-;

E es arilo o heterociclo opcionalmente sustituidos;

R₁ es hidrógeno o alquilo, alquil-arilo, alquil-heterociclo, arilo o heterociclo, opcionalmente sustituidos;

10 R₂ es hidrógeno o alquilo, alquil-arilo, alquil-heterociclo, arilo o heterociclo, opcionalmente sustituidos;

R₃ es hidrógeno, alcoxi, amino, ciano, halógeno, hidroxilo, o alquilo opcionalmente sustituido;

R₄ es hidrógeno, alcoxi, amino, ciano, halógeno, hidroxilo, o alquilo o arilo opcionalmente sustituidos;

cada R₅ es independientemente hidrógeno, o alquilo o arilo opcionalmente sustituidos; y

15 cada R₁₀ es independientemente amino, ciano, halógeno, hidrógeno, OR₁₁, SR₁₁, NR₁₂R₁₃ o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente sustituidos;

cada R₁₁ es independientemente hidrógeno, o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente sustituidos;

cada R₁₂ es independientemente hidrógeno, o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente sustituidos;

cada R₁₃ es independientemente hidrógeno, o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente sustituidos;

n es 0-3; y

20 q es 1-2;

en donde: "alquilo" significa un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada y/o cíclica ("cicloalquilo") que tiene de 1 a 20 átomos de carbono;

"arilo" significa un anillo aromático o un sistema de anillos aromáticos o parcialmente aromáticos compuesto de átomos de carbono e hidrógeno, en el que un resto arilo puede comprender múltiples anillos unidos o condensados;

25 "heterociclo" significa un anillo o sistemas de anillos monocíclicos o policíclicos aromático, parcialmente aromático o no aromático comprendido por carbono, hidrógeno y al menos un heteroátomo tal como O, N ó S, en el que un heterociclo puede comprender dos o más anillos condensados o unidos entre sí e incluye heteroarilos;

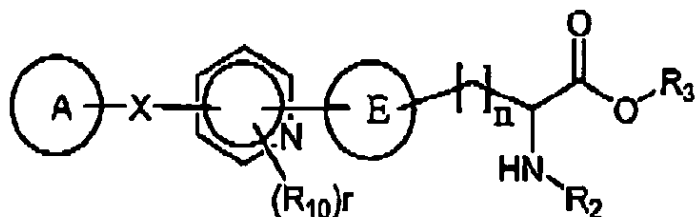
"heteroarilo" significa un resto arilo en el que al menos uno de sus átomos de carbono ha sido reemplazado con un heteroátomo tal como O, N ó S;

30 "alcoxi" significa un grupo -O-alquilo;

"alquil-arilo" significa un resto alquilo enlazado a un resto arilo;

"alquil-heterociclo" significa un resto alquilo enlazado a un resto heterociclo.

3. Un compuesto de fórmula:



o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que:

A es cicloalquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituidos;

5 X es un enlace, -O-, -S-, -C(O)-, -C(R₄)=, =C(R₄)-, -C(R₃R₄)-, -C(R₄)=C(R₄)-, -C≡C-, -N(R₅)-, -N(R₅)C(O)N(R₅)-, -C(R₃R₄)N(R₅)-, -N(R₅)C(R₃R₄)-, -ONC(R₃)-, -C(R₃)NO-, -C(R₃R₄)O-, -OC(R₃R₄)-, -S(O₂)-, -S(O₂)N(R₅)-, -N(R₅)S(O₂)-, -C(R₃R₄)S(O₂)-, ó -S(O₂)C(R₃R₄)-;

E es arilo o heterociclo opcionalmente sustituidos;

R₁ es hidrógeno o alquilo, alquil-arilo, alquil-heterociclo, arilo o heterociclo, opcionalmente sustituidos;

10 R₂ es hidrógeno o alquilo, alquil-arilo, alquil-heterociclo, arilo o heterociclo, opcionalmente sustituidos;

R₃ es hidrógeno, alcoxi, amino, ciano, halógeno, hidroxilo, o alquilo opcionalmente sustituido;

R₄ es hidrógeno, alcoxi, amino, ciano, halógeno, hidroxilo, o alquilo o arilo opcionalmente sustituidos;

cada R₅ es independientemente hidrógeno o alquilo o arilo opcionalmente sustituidos; y

15 cada R₁₀ es independientemente amino, ciano, halógeno, hidrógeno, OR₁₁, SR₁₁, NR₁₂R₁₃ o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente sustituidos;

cada R₁₁ es independientemente hidrógeno, o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente sustituidos;

cada R₁₂ es independientemente hidrógeno, o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente sustituidos;

cada R₁₃ es independientemente hidrógeno, o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente sustituidos;

n es 0-3; y

20 r es 1-3;

en donde: "alquilo" significa un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada y/o cíclica ("cicloalquilo") que tiene de 1 a 20 átomos de carbono;

"arilo" significa un anillo aromático o un sistema de anillos aromáticos o parcialmente aromáticos compuesto de átomos de carbono e hidrógeno, en el que un resto arilo puede comprender múltiples anillos unidos o condensados;

25 "heterociclo" significa un anillo o sistemas de anillos monocíclicos o policíclicos aromático, parcialmente aromático o no aromático comprendido por carbono, hidrógeno y al menos un heteroátomo tal como O, N, ó S, en el que un heterociclo puede comprender dos o más anillos condensados o unidos entre sí e incluye heteroarilos;

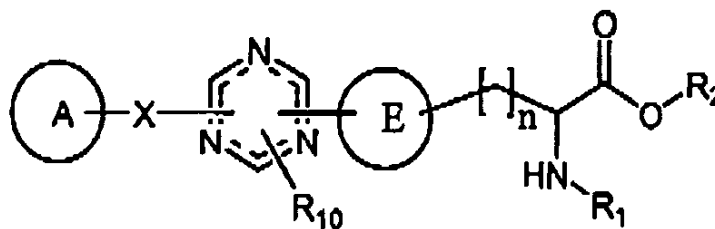
"heteroarilo" significa un resto arilo en el que al menos uno de sus átomos de carbono ha sido reemplazado con un heteroátomo tal como O, N ó S;

30 "alcoxi" significa un grupo -O-alquilo;

"alquil-arilo" significa un resto alquilo enlazado a un resto arilo;

"alquil-heterociclo" significa un resto alquilo enlazado a un resto heterociclo.

4. Un compuesto de fórmula:



o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que:

A es cicloalquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituidos;

5 X es un enlace, -O-, -S-, -C(O)-, -C(R₄)=, =C(R₄)-, -C(R₃R₄)-, -C(R₄)=C(R₄)-, -C≡C-, -N(R₅)-, -N(R₅)C(O)N(R₅)-, -C(R₃R₄)N(R₅)-, -N(R₅)C(R₃R₄)-, -ONC(R₃)-, -C(R₃)NO-, -C(R₃R₄)O-, -OC(R₃R₄)-, -S(O₂)-, -S(O₂)N(R₅)-, -N(R₅)S(O₂)-, -C(R₃R₄)S(O₂)-, ó -S(O₂)C(R₃R₄)-;

E es arilo o heterociclo opcionalmente sustituidos;

R₁ es hidrógeno o alquilo, alquil-arilo, alquil-heterociclo, arilo o heterociclo, opcionalmente sustituidos;

10 R₂ es hidrógeno o alquilo, alquil-arilo, alquil-heterociclo, arilo o heterociclo, opcionalmente sustituidos;

R₃ es hidrógeno, alcoxi, amino, ciano, halógeno, hidroxilo, o alquilo opcionalmente sustituido;

R₄ es hidrógeno, alcoxi, amino, ciano, halógeno, hidroxilo, o alquilo o arilo opcionalmente sustituidos;

cada R₅ es independientemente hidrógeno o alquilo o arilo opcionalmente sustituidos; y

15 cada R₁₀ es independientemente amino, ciano, halógeno, hidrógeno, OR₁₁, SR₁₁, NR₁₂R₁₃ o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente sustituidos;

cada R₁₁ es independientemente hidrógeno, o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente sustituidos;

cada R₁₂ es independientemente hidrógeno, o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente sustituidos;

cada R₁₃ es independientemente hidrógeno, o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente sustituidos;

n es 0-3;

20 en donde: "alquilo" significa un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada y/o cíclica ("cicloalquilo") que tiene de 1 a 20 átomos de carbono;

"arilo" significa un anillo aromático o un sistema de anillos aromáticos o parcialmente aromáticos compuesto de átomos de carbono e hidrógeno, en el que un resto arilo puede comprender múltiples anillos unidos o condensados;

25 "heterociclo" significa un anillo o sistemas de anillos monocíclicos o policíclicos aromático, parcialmente aromático o no aromático comprendido por carbono, hidrógeno y al menos un heteroátomo tal como O, N ó S, en el que un heterociclo puede comprender dos o más anillos condensados o unidos entre sí e incluye heteroarilos;

"heteroarilo" significa un resto arilo en el que al menos uno de sus átomos de carbono ha sido reemplazado con un heteroátomo tal como O, N ó S;

"alcoxi" significa un grupo -O-alquilo;

30 "alquil-arilo" significa un resto alquilo enlazado a un resto arilo;

"alquil-heterociclo" significa un resto alquilo enlazado a un resto heterociclo.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el resto arilo comprende múltiples anillos unidos o condensados, tales como bifenilo y naftilo.

35 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que A es uno o más de los siguientes:

- cicloalquilo opcionalmente sustituido, por ejemplo un cicloalquilo de 6 miembros o de 5 miembros;

- arilo, por ejemplo fenilo o naftilo, opcionalmente sustituidos;
 - heterociclo opcionalmente sustituido, por ejemplo heterociclo de 6 miembros tal como piridina, piridazina, pirimidina, pirazina o triazina, o un heterociclo de 5 miembros como pirrol, imidazol, triazol, tiazol, tiofeno o furano;
- 5
- aromático o no aromático;
 - resto bicíclico opcionalmente sustituido como indol, iso-indol, pirrolo-piridina o naftileno.
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que E es uno de los siguientes:
- 10
- heterociclo opcionalmente sustituido, por ejemplo heterociclo de 6 miembros tal como piridina, piridazina, pirimidina, pirazina o triazina, o un heterociclo de 5 miembros como pirrol, imidazol, triazol, tiazol, tiofeno o furano;
 - aromático o no aromático;
 - resto bicíclico opcionalmente sustituido como indol, iso-indol, pirrolo-piridina o naftileno.
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R₁ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido y en el que R₂ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido.
- 15
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que n es 1 ó 2, preferiblemente en el que n es 1.
10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes 2-4, en el que X es un enlace ó S.
- 20
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que X es -C(R₄)=, =C(R₄)-, -C(R₃R₄)-, -C(R₄)=C(R₄)-, -C≡C- y cada R₄ es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, o,
- en el que X es -O-, -C(R₃R₄)O-, o -OC(R₃R₄)-, R₃ es hidrógeno o alquilo, opcionalmente sustituido, y R₄ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, o
- 25
- en el que X es -S(O₂)-, -S(O₂)N(R₅)-, -N(R₅)S(O₂)-, -C(R₃R₄)S(O₂)-, -S(O₂)C(R₃R₄)-, en el que R₃ es hidrógeno, o alquilo opcionalmente sustituido, y en el que R₄ es hidrógeno, o alquilo opcionalmente sustituido, y cada R₅ es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, o
 - en el que X es -N(R₅)-, -N(R₅)C(O)N(R₅)-, -C(R₃R₄)N(R₅)-, -N(R₅)C(R₃R₄)-, R₃ es hidrógeno alquilo opcionalmente sustituido, y R₄ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, y R₅ es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, o
- 30
12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que A es bifenilo opcionalmente sustituido.
13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1-9 y 11, en el que A es bifenilo opcionalmente sustituido, E es fenilo opcionalmente sustituido, X es -O-, -C(R₃R₄)O-, o -OC(R₃R₄)-, R₃ es hidrógeno y R₄ es trifluorometilo, y n es 1.
- 35
14. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el compuesto es:
- Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(2-(trifluorometil)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)-fenil)propanoico;
- Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-p-toliletoxi) pirimidin-4-il)-fenil)propanoico;
- Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-ciclohexil-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico;
- Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(2,2,2-trifluoro-1-feniletoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico;
- 40
- Ácido (S)-2-amino-3-(4-(6-(1-(3,4-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi) pirimidin-4-il)fenil)propanoico;
- Ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((S)- 2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico;
- Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluorobifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico;
- Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(3,4-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico;
- Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-metilbifenil-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico;

- Ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-fenil)propanoico;
 Ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluorobifenil)-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico;
 Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(4'-fluorobifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico
 Ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletoxi) pirimidin-4-il)fenil)-propanoico;
- 5 Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(1-(3'-clorobifenil-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico;
 Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,3,3,3-pentafluoro-1-(3-fluoro-4-metilfenil)propoxi)pirimidin-4-il)fenil)-propanoico;
 2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoato de (S)-etilo;
 Ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico;
- 10 Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3-fluoro-3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)-fenil)-propanoico;
 Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(3'-(dimetilamino)bifenil-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico;
 Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-5-metilbifenil-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico;
- 15 Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(4'-metoxi-5-metilbifenil-2-il)etoxi)pirimidin-4-il) fenil)propanoico;
 o
 Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-3-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)-propanoico
15. Una composición enriquecida estereoméricamente que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
- 20 16. Una formulación farmacéutica, que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1-14 o una composición de acuerdo con la reivindicación 15.
17. Una forma de dosificación unitaria simple, que comprende la formulación farmacéutica de la reivindicación 16.
18. Un medicamento que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o una composición de acuerdo con la reivindicación 15.
- 25 19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o una composición de acuerdo con la reivindicación 15, para uso como medicamento.
20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o una composición de acuerdo con la reivindicación 15, para inhibir la TPH1.
- 30 21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o una composición de acuerdo con la reivindicación 15, para uso en el tratamiento de una o más de las siguientes: síndrome carcinoide; enfermedad o trastorno gastrointestinal; vómitos; diarrea; estreñimiento; o el síndrome del intestino irritable.

