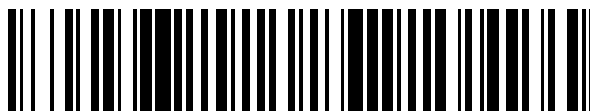


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 431 068**

51 Int. Cl.:

C07D 233/64 (2006.01)

C07D 233/84 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2010 E 10721758 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2013 EP 2430002**

54 Título: **Proceso para la preparación de un compuesto útil como un inhibidor de TAFIa**

30 Prioridad:

15.05.2009 EP 09290366

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

25.11.2013

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**ROSSEN, KAI;
KRAFT, VOLKER;
WEHLAN, HERMUT;
BIGOT, ANTONY y
CROCQ-STUERGA, VÉRONIQUE**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 431 068 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

Proceso para la preparación de un compuesto útil como un inhibidor de TAFIa

5 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I, que inhibe la enzima TAFIa (inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina activada), y a los nuevos compuestos intermedios usados para ello.

La enzima TAFIa es producida, por ejemplo, a través de la activación de la trombina a partir del zimógeno, un inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI). La enzima TAFI también se denomina procarboxipeptidasa B plasmática, procarboxipeptidasa U o procarboxipeptidasa R, y es una proenzima similar a la carboxipeptidasa B (L. Bajzar, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2000, páginas 2511 – 2518).

10 Durante la formación de un coágulo se genera trombina como producto final de la cascada de la coagulación, e induce la conversión del fibrinógeno plasmático soluble en una matriz de fibrina insoluble. Al mismo tiempo, la trombina activa al inhibidor de la fibrinólisis endógeno TAFI. Por tanto, el TAFI activado (TAFIa) se produce durante la formación de trombos y la lisis del zimógeno TAFI mediante la acción de la trombina; la trombosmodulina, en un complejo con la trombina, aumenta este efecto aproximadamente 1250 veces. El TAFIa escinde los aminoácidos
15 básicos en el extremo carboxi de los fragmentos de fibrina. La pérdida de las lisinas carboxi-terminales como sitios de unión para el plasminógeno conduce, entonces, a la inhibición de la fibrinólisis. Unos inhibidores eficaces de la TAFIa evitan la pérdida de estos sitios de unión de lisina de alta afinidad para el plasminógeno y, de esta manera, ayudan a la fibrinólisis endógena por la plasmina: los inhibidores de TAFIa tienen efectos profibrinolíticos.

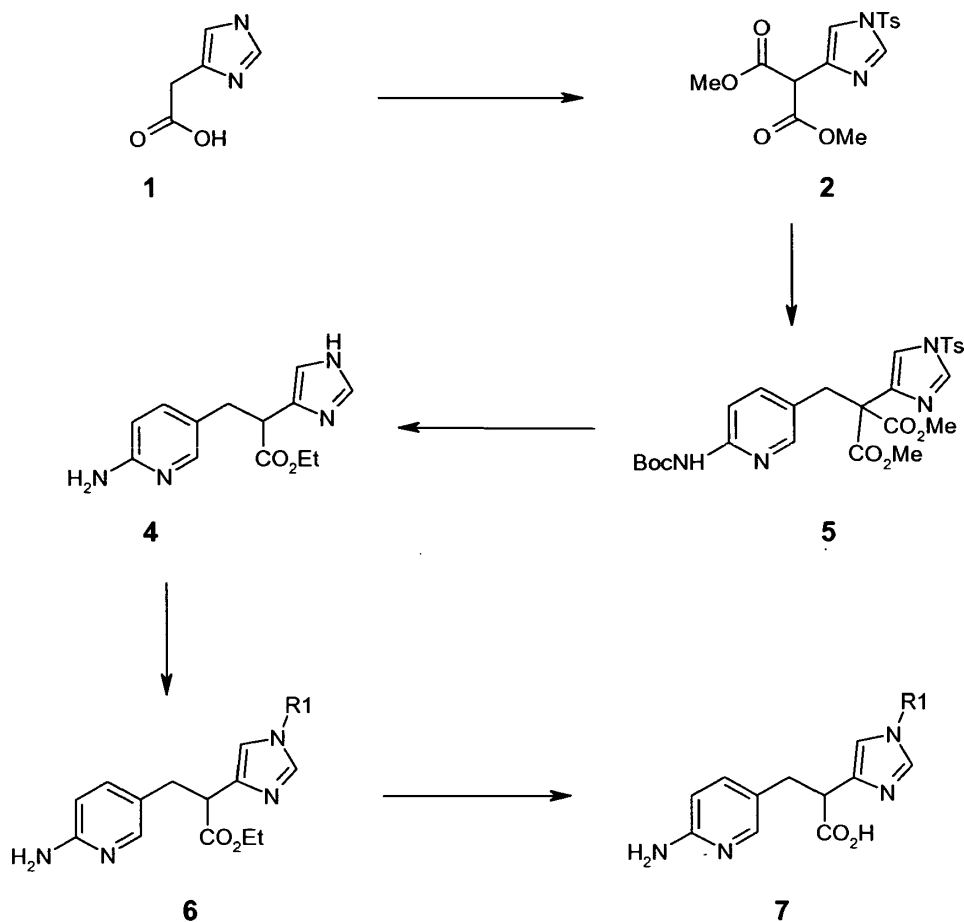
20 Para mantener la hemostasis en sangre se han desarrollado mecanismos que conducen a la coagulación de la sangre y a la ruptura de coágulos; éstos están en equilibrio. Si un equilibrio alterado favorece la coagulación, la fibrina se produce en mayores cantidades, de forma que los procesos patológicos de la formación de trombos pueden conducir a estados patológicos graves en seres humanos.

25 Al igual que una excesiva coagulación puede conducir a estados patológicos graves provocados por la trombosis, un tratamiento antitrombótico implica un riesgo de sangrado no deseado a través de la alteración de la formación de un tapón hemostático necesario. La inhibición de TAFIa aumenta la fibrinólisis endógena (sin influir en la coagulación y agregación plaquetaria), es decir, el equilibrio alterado se desplaza a favor de la fibrinólisis. Por tanto, es posible contrarrestar la formación de un trombo clínicamente importante y aumentar la lisis de un coágulo preexistente. Por otra parte, no se dificulta la construcción de un tapón hemostático, de forma que, probablemente, no se espera una diatesis hemorrágica (Bouma et al., *J. Thrombosis and Haemostasis*, 1, 2003, págs. 1566 –1574).

30 Ya han sido descritos inhibidores de TAFIa en las solicitudes internacionales WO 03/013526 y WO 2005/105781. Una síntesis específica de región de imidazoles N-sustituídos a partir de α -aminoácidos ha sido descrita por Ning Xi et al; *Tetrahedron Letters*, vol. 46, nº 43, 2005, páginas 7315-7319.

35 Las rutas sintéticas usadas para preparar compuestos de fórmula I en la técnica anterior tienen estrategias sintéticas con una introducción tardía del grupo R1. Esto se muestra en el esquema 1 y es muy ventajoso para la aclaración de las relaciones estructura-actividad, puesto que esta estrategia permite una gran diversidad al final de la síntesis. Las rutas sintéticas descritas son largas (7-8 etapas) y parten del ácido imidazoilacético 1 costoso hacia los compuestos 6 ó 7. Esta estrategia necesita el uso de secuencias de protección y desprotección, limitando de esta manera de forma muy severa la eficacia sintética.

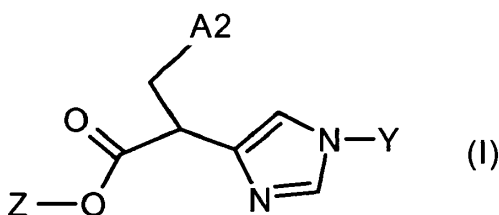
Esquema 1



5 Ahora se ha descubierto que las desventajas mencionadas se pueden evitar mediante una ruta sintética corta y eficaz que también prescinde de etapas de purificación costosas e inconvenientes, tales como la cromatografía en columna.

El objeto se consigue mediante el uso de derivados de ácido imidazoilacético N1-sustituídos como compuestos de partida para la ruta sintética, lo cual permite la preparación de un compuesto de fórmula I en unas pocas etapas de reacción química, con buenos rendimientos y con elevada pureza.

Por lo tanto, la invención se refiere a un proceso para obtener el compuesto de fórmula I



10 y/o todas las formas estereoisoméricas del compuesto de fórmula I y/o mezclas de estas formas en cualquier proporción, en la que

A2 es

15 aminopiridilo, en el que el aminopiridilo está no sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con halógeno o metilo,

Y es

-cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que cicloalquilo está sin sustituir o sustituido independientemente entre sí, una, dos o tres veces con R1, o el radical de la fórmula III

-A3-A5 (III)

5 donde

A3 es

-(CH₂)_r-Het, en la que Het es pirrolidina, benzotiofeno o piperidina, que no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

A5 es

10 a)1) -C(O)-R3,

a)2) -C(O)-N(R4)-R5,

a)3) -(SO₂)-R6 o

a)4) -C(O)-O-R7,

r es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

15 en la que R1 es

a) fenilo, en el que el fenilo está no sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con -alquilo(C₁-C₄)-,

b) halógeno,

c) -alquilo(C₁-C₄)-,

20 d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-,

e) -CF₃,

f) -O-CF₃,

g) triazolilo o

h) piridinilo,

25 en la que R3, R6 y R7 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

a) un átomo de hidrógeno,

b) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1,

30 c) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, o

d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1,

en la que R4 y R5 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

a) un átomo de hidrógeno,

35 b) -alquilo(C₁-C₆)- o -alqueno(C₂-C₆)-, en el que el alquilo o alqueno no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

c) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, o

40 d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, y

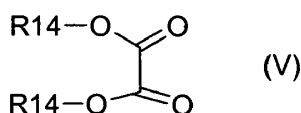
Z es

- 1) -alquilo (C₁-C₆)-,
 - 2) -alquil(C₁-C₆)-OH,
 - 3) -alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₆),
 - 5 4) -CH₂-fenilo, en el que el fenilo está no sustituido o está sustituido una o dos veces con NO₂ o metoxi,
 - 5) -CH₂-CH=CH₂ o
 - 6) -alquilen(C₁-C₁₀)-O-C(O)-O-cicloalquilo(C₃-C₆),
- que comprende

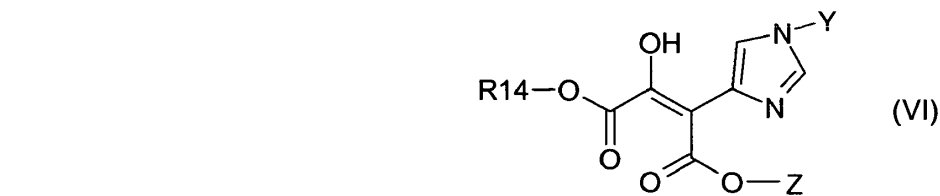
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV



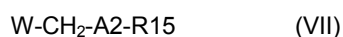
con un diéster del ácido oxálico de fórmula V



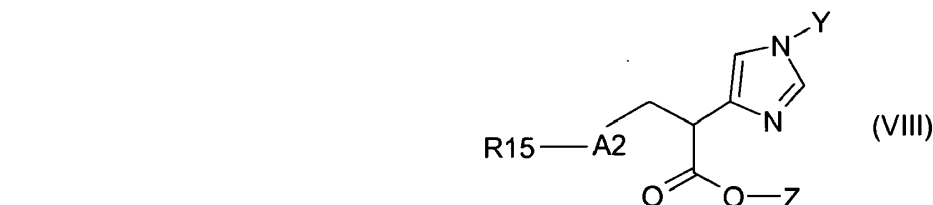
en la que R14 es -alquilo(C₁-C₆)-, para producir un compuesto de fórmula VI



B) hacer reaccionar el compuesto de fórmula VI con el compuesto de fórmula VII



en la que W es un halógeno o un sulfonil éster, y R15 es un grupo protector de amino, para producir un compuesto de fórmula VIII



C) y hacer reaccionar el compuesto de fórmula VIII para producir un compuesto de fórmula I, o

25 D) opcionalmente un compuesto de fórmula I que se ha preparado mediante las etapa del proceso A), B) y C), y que aparece, debido a su estructura química, en formas enantioméricas fraccionándose por la formación de sales con ácidos o bases enantiopuras, cromatografía sobre fases estacionarias quirales o derivatización usando compuestos enantiopuros quirales, tales como aminoácidos, separación de los diastereómeros obtenidos de esta manera, y eliminación de los grupos auxiliares quirales en los enantiómeros puros.

2) La invención también se refiere a un proceso para obtener el compuesto de fórmula I en la que

A2 es

aminopiridilo, en el que el aminopiridilo está no sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con halógeno o metilo,

5 Y es

-cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que cicloalquilo está sin sustituir o sustituido independientemente entre sí, una, dos o tres veces con R1, o el radical de la fórmula III



A3 es

10 -(CH₂)_r-Het, en la que Het es pirrolidina, benzotiofeno o piperidina, que no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

A5 es

a)1) -C(O)-R3,

a)2) -C(O)-N(R4)-R5,

15 a)3) -(SO₂)-R6 o

a)4) -C(O)-O-R7,

r es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

en la que R1 es

20 a) fenilo, en el que el fenilo está no sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con -alquilo(C₁-C₄)-,

b) halógeno,

c) -alquilo(C₁-C₄)-,

d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-,

e) -CF₃,

25 f) -O-CF₃,

g) triazolilo o

h) piridinilo,

en la que R3, R6 y R7 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

a) un átomo de hidrógeno,

30 b) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1,

c) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, o

35 d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1,

en la que R4 y R5 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

a) un átomo de hidrógeno,

b) -alquilo(C₁-C₆)- o -alqueno(C₂-C₆)-, en el que el alquilo o alqueno no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

c) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, o

d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, y

5 Z es

1) -alquilo (C₁-C₆)-,

2) -alquil(C₁-C₆)-OH,

3) -alquilen(C₀-C₄)-cicloalquil-(C₃-C₆) o

4) -alquilen(C₁-C₁₀)-O-C(O)-O-cicloalquilo(C₃-C₆).

10 3) La invención también se refiere a un proceso para obtener el compuesto de fórmula I en la que

A2 es

2-aminopiridilo, que está no sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con F, Cl, Br, I o metilo,

Y es

15 -cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que cicloalquilo está sin sustituir o sustituido independientemente entre sí, una, dos o tres veces con R1, o el radical de la fórmula III, en la que

A3 es

-(CH₂)_r-Het, en el que Het es pirrolidina o piperidina, que no están sustituidas o están sustituidas independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

20 A5 es

a)1) -C(O)-R3,

a)2) -C(O)-N(R4)-R5,

a)3) -(SO₂)-R6 o

a)4) -C(O)-O-R7,

25 r es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

en el que A5 está unido al átomo de nitrógeno de A3,

en la que R1 es

a) fenilo, en el que el fenilo está no sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con -alquilo(C₁-C₄)-,

30 b) flúor,

c) -alquilo(C₁-C₄)-,

d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-,

e) -CF₃,

f) -O-CF₃,

35 g) cloro,

h) triazolilo o

i) piridinilo,

en la que R3, R6 y R7 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

- a) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1,
- b) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, o
- 5 c) -cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1,
- en la que R4 y R5 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí
- a) un átomo de hidrógeno,
- b) -alquilo(C₁-C₆)- o -alqueno(C₂-C₆)-, en el que el alquilo o alqueno no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- 10 c) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, o
- d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, y
- 15 Z es
- alquil(C₁-C₆)- o bencil.
- 4) La invención también se refiere a un proceso para obtener el compuesto de fórmula I en la que
- A2 es
- 2-aminopiridilo,
- 20 Y es
- cicloalquilo(C₃-C₈)-, que no está sustituido o está sustituido con uno o dos metilo o -(CH₂)_m-Het, en el que Het es pirrolidina o piperidina, y Het está sustituido con -C(O)-(CH₂)_m-fenilo o -C(O)-CH-(fenilo)₂ y m es el número entero cero, 1 ó 2,
- y Z es
- 25 alquilo (C₁-C₄)-.
- 5) La invención también se refiere a un proceso para obtener el compuesto de fórmula I en la que
- A2 es
- 2-aminopiridilo,
- Y es
- 30 -cicloalquilo(C₃-C₈)-, que está no sustituido o está sustituido con uno o dos metilo,
- y Z es
- alquilo (C₁-C₄)-.
- La expresión "-alquilo(C₁-C₆)-" o "-alquilo(C₁-C₁₀)-" se refiere a radicales hidrocarbonados cuya cadena carbonada es una cadena lineal o ramificada, y comprende de 1 a 6 átomos de carbono, o de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2,3-dimetilbutano, neohexilo, heptilo, octanilo, nonanilo o decanilo.
- 35 La expresión "-alqueno(C₀-C₄)-" significa radicales hidrocarbonados cuya cadena carbonada es una cadena lineal o ramificada, y comprende de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metileno, etileno, propileno, isopropileno, isobutileno, butileno o butileno terciario. La expresión "-alqueno-C₀-" es un enlace covalente.
- 40 La expresión "-alqueno(C₂-C₄)-" significa radicales hidrocarbonados cuya cadena carbonada es una cadena lineal o ramificada y comprende de 2 a 10 átomos de carbono y, dependiendo de la longitud de la cadena, tiene 1, 2 ó 3 dobles enlaces, por ejemplo etenileno, propenileno, isopropenileno, isobutenileno o butenileno; los sustituyentes en el doble enlace pueden, si la posibilidad existe en principio, estar dispuestos en la configuración E o Z. La

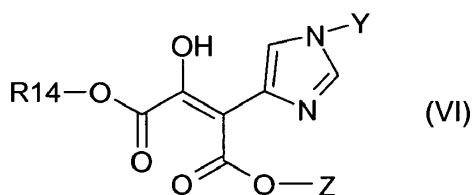
expresión “-cicloalquilo(C₃-C₈)-” se refiere a radicales como los compuestos derivados de monociclos de 3 a 8 miembros, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctanilo.

La expresión “-(CH₂)_r”, en el que r es el número entero cero, 1, 2 ó 3” significa radicales, tales como metileno, etileno o propileno. En el caso en el que r es el número entero cero, el radical tiene el significado de un enlace covalente. La expresión “-(CH₂)_m”, en el que m es el número entero cero, 1 ó 2” significa radicales, tales como metileno o etileno. En el caso en el que m es el número entero cero, el radical tiene el significado de un enlace covalente.

Debe advertirse que en la fórmula parcial III, el enlace al 1H-imidazol se realiza a través de A3, y no a través de A5.

La expresión “-alquilo(C₁-C₆)-OH” se refiere a alcoholes tales como metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, 1-butanol, isobutanol, sec-butanol, pentanol o hexanol. La expresión “-CH₂-fenilo” se refiere a bencilo. La expresión “-CH₂-CH=CH₂” se refiere a alilo. El término “halógeno” significa flúor, cloro, bromo o yodo.

6) Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula VI



donde

R14 es

15 alquilo (C₁-C₆);

Y es

-cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que cicloalquilo está sin sustituir o sustituido independientemente entre sí, una, dos o tres veces con R1, o el radical de la fórmula III

-A3-A5 (III)

20 donde

A3 es

-(CH₂)_r-Het, en la que Het es pirrolidina, benzotiofeno o piperidina, que no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

A5 es

25 a)1) -C(O)-R3,

a)2) -C(O)-N(R4)-R5,

a)3) -(SO₂)-R6 o

a)4) -C(O)-O-R7,

r es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

30 en la que R1 es

a) fenilo, en el que el fenilo está no sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con -alquilo(C₁-C₄)-,

b) halógeno,

c) -alquilo(C₁-C₄)-,

35 d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-,

e) -CF₃,

f) -O-CF₃,

- g) triazolilo o
h) piridinilo,
en la que R3, R6 y R7 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí
a) un átomo de hidrógeno,
- 5 donde
b) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1,
c) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, o
- 10 d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1,
en la que R4 y R5 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí
a) un átomo de hidrógeno,
- 15 b) -alquilo(C₁-C₆)- o -alqueno(C₂-C₆)-, en el que el alquilo o alqueno no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
c) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, o
d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1,
- 20 R14 es
alquilo (C₁-C₆)-, y
Z es
1) -alquilo (C₁-C₆)-,
2) -alquil(C₁-C₆)-OH,
- 25 3) -alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₆)-, 4) -CH₂-fenilo, en donde fenilo está sin sustituir o sustituido una o dos veces con NO₂ o metoxi,
5) -CH₂-CH=CH₂ o
6) -alquilen(C₁-C₁₀)-O-C(O)-O-cicloalquilo(C₃-C₆).
7) La invención también se refiere a los compuestos de fórmula VI en la que
- 30 R14 es
alquilo (C₁-C₆);
Y es
-cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que cicloalquilo está sin sustituir o sustituido independientemente entre sí, una, dos o tres veces con R1, o el radical de la fórmula III
- 35 -A3-A5 (III)
donde
A3 es -(CH₂)_r-Het, en la que Het es pirrolidina, benzotiofeno o piperidina, que no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
A5 es
- 40 a)1) -C(O)-R3,

a)2) -C(O)-N(R4)-R5,

a)3) -(SO₂)-R6 o

a)4) -C(O)-O-R7,

r es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

5 en la que R1 es

a) fenilo, en el que el fenilo está no sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con -alquilo(C₁-C₄)-,

b) halógeno,

c) -alquilo(C₁-C₄)-,

10 d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-,

e) -CF₃,

f) -O-CF₃,

g) triazolilo o

h) piridinilo,

15 en la que R3, R6 y R7 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

a) un átomo de hidrógeno,

b) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1,

20 c) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, o

d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1,

en la que R4 y R5 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

a) un átomo de hidrógeno,

25 b) -alquilo(C₁-C₆)- o -alqueno(C₂-C₆)-, en el que el alquilo o alqueno no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

c) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, o

30 d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1,

R14 es

alquilo (C₁-C₆)-, y

Z es

1) -alquilo (C₁-C₆)-,

35 2) -alquil(C₁-C₆)-OH,

3) -alquilen(C₀-C₄)-cicloalquil-(C₃-C₆) o

4) -alquilen(C₁-C₁₀)-O-C(O)-O-cicloalquilo(C₃-C₆).

8) La invención se refiere además a compuestos de la fórmula VI en la que R14 es -alquilo(C₁-C₆)-,

Y es

-cicloalquilo(C₃-C₈)-, que no está sustituido o está sustituido con uno o dos metilo o -(CH₂)_r-Het, en el que Het es pirrolidina o piperidina, y Het está sustituido con -C(O)-(CH₂)_m-fenilo o -C(O)-CH-(fenilo)₂ y m es el número entero cero, 1 ó 2,

5 y Z es

-alquil(C₁-C₄)- o bencil.

9) La invención también se refiere a los compuestos de fórmula VI en la que

R14 es

alquilo (C₁-C₆);

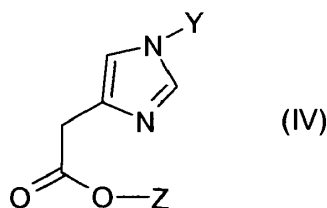
10 Y es

-cicloalquilo(C₃-C₈)-, que está no sustituido o está sustituido con uno o dos metilo,

y Z

-alquilo (C₁-C₄).

15 10) La invención también se refiere a un proceso para obtener compuestos de fórmula VI, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV



donde

Y es

20 -cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que cicloalquilo está sin sustituir o sustituido independientemente entre sí, una, dos o tres veces con R1, o el radical de la fórmula III



A3 es

-(CH₂)_r-Het, en la que Het es pirrolidina, benzotiofeno o piperidina, que no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

25 A5 es

a)1) -C(O)-R3,

a)2) -C(O)-N(R4)-R5,

a)3) -(SO₂)-R6 o

a)4) -C(O)-O-R7,

30 r es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

en la que R1 es

a) fenilo, en el que el fenilo está no sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con -alquilo(C₁-C₄)-,

b) halógeno,

35 c) -alquilo(C₁-C₄)-,

d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-,

- e) -CF₃,
- f) -O-CF₃,
- g) triazolilo o
- h) piridinilo,

5 en la que R3, R6 y R7 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

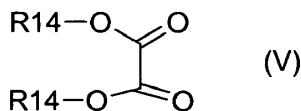
- a) un átomo de hidrógeno,
- b) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1,
- c) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, o
- d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1,

en la que R4 y R5 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

- a) un átomo de hidrógeno,
- 15 b) -alquilo(C₁-C₆)- o -alqueno(C₂-C₆)-, en el que el alquilo o alqueno no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- c) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, o
- d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, y

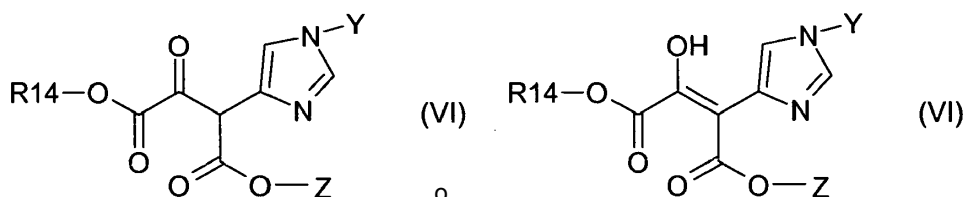
Z es

- 1) -alquilo (C₁-C₆)-,
- 2) -alquil(C₁-C₆)-OH,
- 3) -alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₆)-, 4) -CH₂-fenilo, en donde fenilo está sin sustituir o sustituido una o dos veces con NO₂ o metoxi,
- 5) -CH₂-CH=CH₂ o
- 6) -alquilen(C₁-C₁₀)-O-C(O)-O-cicloalquilo(C₃-C₆),
con un diéster oxálico de fórmula V

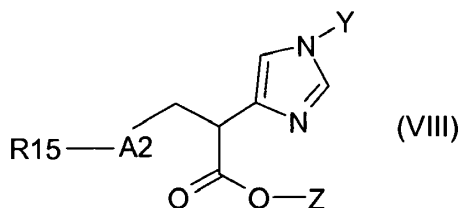


30 en la que R14 es -alquilo(C₁-C₆)-,
para producir un compuesto de fórmula VI.

El compuesto de fórmula VI puede aparecer en dos formas tautoméricas que son las siguientes:



11) Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula VIII



en el que,

R15

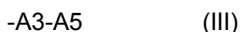
5 es un grupo protector de amino seleccionado entre *tert*-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, *p*-metoxibencilcarbonilo, N-formilo, N-acetilo, N-bencilo, N-1-(difenil)metilo, N-tritilo, (4-metoxifenil)difenilmetilo, fosforamidatos de N-dialquilo y N-*p*-toluensulfonilo,

A2 es

10 aminopiridilo, en el que el aminopiridilo está no sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con halógeno o metilo,

Y es

-cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que cicloalquilo está sin sustituir o sustituido independientemente entre sí, una, dos o tres veces con R1, o el radical de la fórmula III



15 donde

A3 es -(CH₂)_r-Het, en la que Het es pirrolidina, benzotiofeno o piperidina, que no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

A5 es

a)1) -C(O)-R3,

20 a)2) -C(O)-N(R4)-R5,

a)3) -(SO₂)-R6 o

a)4) -C(O)-O-R7,

r es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

en la que R1 es

25 a) fenilo, en el que el fenilo está no sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con -alquilo(C₁-C₄)-,

b) halógeno,

c) -alquilo(C₁-C₄)-,

d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-,

30 e) -CF₃,

f) -O-CF₃,

g) triazolilo o

h) piridinilo,

en la que R3, R6 y R7 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

35 a) un átomo de hidrógeno,

b) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1,

c) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, o

5 d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1,

en la que R4 y R5 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

a) un átomo de hidrógeno,

10 b) -alquilo(C₁-C₆)- o -alqueno(C₂-C₆)-, en el que el alquilo o alqueno no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

c) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, o

d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, y

15 Z es

1) -alquilo (C₁-C₆)-,

2) -alquil(C₁-C₆)-OH,

3) -alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₆),

4) -CH₂-fenilo, en el que el fenilo está no sustituido o está sustituido una o dos veces con NO₂ o metoxi,

20 5) -CH₂-CH=CH₂ o

6) -alquilen(C₁-C₁₀)-O-C(O)-O-cicloalquilo(C₃-C₆).

12) Un aspecto adicional de la invención se refiere a los compuestos de la fórmula VIII R15 es terc-butiloxicarbonilo,

A2 es

2-aminopiridilo,

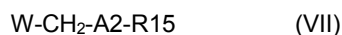
25 Y es

-cicloalquilo(C₃-C₈)-, que no está sustituido o está sustituido con uno o dos metilo o -(CH₂)_n-Het, en el que Het es pirrolidina o piperidina, y Het está sustituido con -C(O)-(CH₂)_m-fenilo o -C(O)-CH-(fenilo)₂ y m es el número entero cero, 1 ó 2,

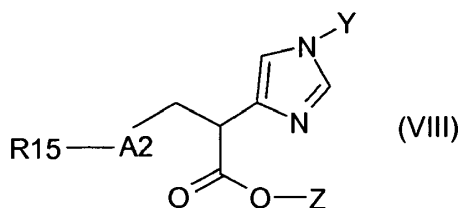
y Z es

30 -alquil(C₁-C₄)- o bencil.

13) La invención se refiere también a un proceso para obtener compuestos de fórmula VIII, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula VI con el compuesto de fórmula VII



35 en la que W es un halógeno o un sulfonil éster, y R15 es un grupo protector de amino, para producir un compuesto de fórmula VIII



La reacción para la etapa del proceso A), que es la preparación del compuesto de fórmula VI, puede realizarse bajo la condición de una condensación de Claisen (W. Wislicenus, Chem. Ber., 1886, 19, 3225). Un éster imidazoilacético

de fórmula IV se hace reaccionar con un diéster oxálico de fórmula V bajo condiciones básicas para producir un - cetoéster de fórmula VI (mostrado en la forma enol).

- 5 Los derivados de ácido imidazoilacético de fórmula IV pueden prepararse mediante la síntesis de Marckwald clásica (W. Marckwald, Chem. Ber., 1892, 25, 2354; N. Xi et al., Tetrahedron Lett., 2005, 46, 7315-7319) como se muestra en el esquema 2. Los γ -amino β -cetoésteres (fórmula II) pueden sintetizarse según la bibliografía (N. Xi et al., Tetrahedron Lett., 2005, 46, 7315-7319).

Esquema 2



- 10 Los diésteres oxálicos son bien conocidos en la técnica y están disponibles en el mercado de múltiples vendedores (por ejemplo, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Eschenstraße 5, 82024 Taufkirchen, Alemania). Uno de los diésteres oxálicos es el éster dietílico del ácido oxálico.

En la preparación del compuesto de fórmula VI, se sigue un procedimiento de tal forma que, en primer lugar, se coloca un éster imidazoilacético de fórmula IV en un disolvente y se añaden sucesivamente un diéster oxálico de fórmula V y una base. La disolución o suspensión resultante se enfría lentamente.

- 15 Después de un tiempo de reacción apropiado, el compuesto de la fórmula VI se precipita usando un tampón o un ácido. El compuesto de la fórmula VI se aísla, por ejemplo, por cristalización o extracción, por ejemplo usando tetrahidrofurano o terc-butil metil éter. La cristalización se estimula mediante la refrigeración de la suspensión o la evaporación posterior de los disolventes.

- 20 Los disolventes que pueden utilizarse en la etapa de reacción A) son alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol o butanol. Se prefiere el etanol.

La base utilizada en la etapa de reacción A) es un alcóxido de metal alcalino, por ejemplo etilato de sodio o potasio. Se prefiere el etilato de sodio. Los alcóxidos de metal alcalino están disponibles en el mercado (Sigma-Aldrich). Los alcóxidos de metal alcalino también pueden generarse in situ a partir de sodio o hidruro de sodio en alcohol, o a partir de un alcóxido terciario, tal como terc-butóxido de potasio o amilato de potasio.

- 25 La temperatura usada varía de 0 °C a 100 °C dependiendo del punto de ebullición del disolvente.

En la etapa de reacción A) de la invención se emplean de 100 mol a 200 mol (preferiblemente 157 mol) del compuesto de fórmula V, y se emplean de 100 a 200 mol de una base (preferiblemente 133 mol) por 100 mol del compuesto de fórmula IV. La cantidad de disolvente usado es en general de 5 l a 15 l (preferiblemente 10 l) por kg del compuesto de fórmula IV.

- 30 La reacción para la etapa del proceso B), que es la preparación del compuesto de fórmula VIII, puede realizarse bajo la condición de una retrocondensación de Claisen (W. Wislicenus, Chem. Ber., 1891, 24, 1257; J.M. Cook et al., J. Am. Chem. Soc., 1982, 104, 318). Un β -cetoéster de fórmula VI se hace reaccionar con un agente alquilante de fórmula VII bajo condiciones básicas para producir un compuesto de fórmula VIII.

- 35 El agente alquilante de fórmula VII utilizado en la etapa del proceso B) es conocido en la técnica anterior y puede prepararse según se describe en las solicitudes internacionales WO03/013526 y WO2005/105781.

- 40 R15 es un grupo protector de amino y puede seleccionarse entre una diversidad de grupos, por ejemplo, pero sin limitación, los mencionados en T.W. Greene y P.G.M. Wuts: Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, John Wiley and Sons, Nueva York, 1999, 518-525, 531-540. El grupo protector de amino elegido es estable bajo las condiciones de reacción básicas de la etapa del proceso B) y puede seleccionarse, por ejemplo, de carbamatos, tales como terc-butiloxycarbonilo y benciloxycarbonilo o p-metoxibencilcarbonilo, amidas, tales como N-formilo o N-acetilo, N-alquilarilos, tales como N-bencilo, N-1-(difenil)metilo, N-tritilo o (4-metoxifenil)difenilmetilo o grupos protectores de N-P y N-sulfonilo, tales como fosforamidatos de N-dialquilo y N-p-toluensulfonilo. Un grupo protector específico es terc-butiloxycarbonilo.

El resto W en el agente alquilante de fórmula VII puede seleccionarse de halógenos, tales como cloro, bromo, yodo o de sulfonil ésteres, tales como mesilato, tosilato, nosilato, brosilato, triflato o nonaflato. Un resto W específico es bromo y cloro.

5 Para la preparación del compuesto de fórmula VIII, se sigue un procedimiento de tal manera que, en primer lugar, se coloca un compuesto de fórmula VI en un disolvente y se añade sucesivamente una base. La disolución o suspensión resultante se agita durante un tiempo. Después se añade sucesivamente un compuesto de fórmula VII. Opcionalmente, también pueden añadirse sucesivamente cantidades catalíticas de yoduro de tetra-(n)-butilamonio (nBu₄NI).

10 Después de un tiempo de reacción apropiado se añade agua, y el pH de la mezcla de reacción se ajusta por encima de un pH de 9,0, preferiblemente 10,5. El compuesto de la fórmula VIII se aísla, por ejemplo, por cristalización o extracción, por ejemplo usando tetrahidrofurano o terc-butil metil éter. La cristalización se estimula mediante la refrigeración de la suspensión o la evaporación posterior de los disolventes.

15 Las bases adecuadas para la etapa de reacción B) son todas las bases que sean lo suficientemente fuertes para formar el anión enolato a partir del compuesto de fórmula VI. Los ejemplos de dichas bases son amidas de metal alcalino, hidruros metálicos, alcóxidos, bases de aminas o fosfacenos. Las bases útiles son, por ejemplo, hexametildisilazida de metal alcalino (MHMDS), otra base es la base de litio (LiHMDS), que puede obtenerse en el mercado (Sigma-Aldrich). Otras bases son diisopropilamida de litio (LDA) o alcóxidos de metal alcalino, tales como terc-butóxido de litio, sodio o potasio, o etóxido de litio, sodio o potasio, o bases de amina, tales como 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN); 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), o bases de fosfaceno, tales como 2-terc-butylimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosforina (BEMP).

20 Los disolventes que pueden utilizarse en la etapa de reacción B) son disolventes compatibles con las condiciones de reacción básicas, tales como éteres o alcoholes. Los ejemplos de éteres son, pero sin limitarse a tetrahidrofurano (THF), metil terc-butil éter (MTBE), dioxano, dimetoximetano (DME) o 2-metiltetrahidrofurano. Se prefiere el tetrahidrofurano. Los alcoholes se ejemplifican, pero no se limitan a alcohol metílico (MeOH), alcohol etílico (Etanol); alcohol propílico (PrOH), alcohol isopropílico (iPrOH), alcohol butílico (BuOH), alcohol terc-butílico (tBuOH). Se prefiere el etanol.

25 La temperatura usada varía de -78 °C a 100 °C dependiendo del punto de congelación y del punto de ebullición del disolvente.

30 En la etapa de reacción B) de la invención, se usan de 100 mol a 300 mol del compuesto de fórmula VII y de 100 a 250 mol de base por 100 mol del compuesto de fórmula VI. La cantidad de disolvente usado es en general de 5 l a 15 l por kg del compuesto de fórmula VI.

35 La retrocondensación de Claisen que conduce al producto monoalquilado de fórmula VIII puede realizarse bajo condiciones básicas acuosas a pH > 9,0, preferiblemente 10,5. Las bases útiles son carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato de potasio, o hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido de sodio. La base puede añadirse cuando la anterior reacción de alquilación ha terminado o puede generarse a partir de la base utilizada para la etapa de alquilación mediante la adición de agua.

40 El compuesto bruto de fórmula VIII obtenido de esta manera puede aislarse mediante procedimientos de tratamiento acuoso convencionales, y puede purificarse, por ejemplo, mediante cromatografía. Resulta más útil una purificación mediante cristalización o digestión. Los disolventes adecuados para esta operación de nuevo son, entre otros, éteres, tales como tetrahidrofurano (THF), y más preferiblemente terc-butil metil éter (MTBE).

La reacción para la etapa de proceso C), que es la preparación del compuesto de fórmula I, se realiza mediante la desprotección del grupo protector de amino R15. La desprotección puede realizarse en condiciones convencionales como se describe en T.W. Greene y P.G.M. Wuts: Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, John Wiley and Sons, Nueva York, 1999, 518-525, 531-540 y depende del tipo de grupo protector R15 utilizado.

45 Si R15 es terc-butoxicarbonilo, la desprotección puede realizarse en condiciones ácidas. Un posible método es un ácido en un disolvente prótico. Los ácidos útiles son ácidos minerales, tales como HBr, HCl, HI, H₂SO₄, H₃PO₄. También pueden usarse ácidos con base orgánica, tales como ácido acético, ácido trifluorometanosulfónico o ácido trifluoroacético, prefiriéndose el ácido acético. Los disolventes usados en esta etapa son disolventes de tipo éter tales como THF, dioxano o MTBE, o disolventes próticos tales como agua o alcoholes. Un éster específico Z es etilo y un disolvente específico es agua, que pueden usarse en la etapa de proceso C).

50 La temperatura usada varía de 0 °C a 100 °C dependiendo del punto de ebullición del disolvente.

En la etapa de reacción C) de la invención se emplean de 1400 mol a 3000 mol del ácido por 100 mol del compuesto de fórmula VIII. La cantidad de disolvente usado es en general de 5 l a 15 l por kg del compuesto de fórmula VIII.

55 En la etapa de proceso D), el compuesto de fórmula I, si aparece como una mezcla de diastereómeros o enantiómeros o se produce en forma de sus mezclas, se separa en los estereoisómeros puros mediante

5 cromatografía en un material de soporte opcionalmente quiral o, si el compuesto racémico de fórmula I es capaz de formar sales, mediante cristalización fraccionaria de las sales diastereómeras formadas con una base o ácido ópticamente activo como auxiliar. Las fases estacionarias quirales adecuadas para la cromatografía en capa fina o en columna para separar los enantiómeros son, por ejemplo, soportes de gel de sílice modificado (las llamadas

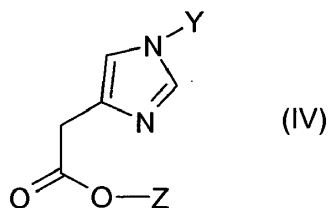
10 fases de Pirkle) y carbohidratos de alto peso molecular, como triacetilcelulosa. También es posible utilizar, para fines analíticos, métodos cromatográficos de gases sobre fases estacionarias quirales después de una derivatización apropiada, conocida por los expertos en la técnica. Para separar los enantiómeros de los ácidos carboxílicos racémicos, se forman sales diastereoisómeras con diferente solubilidad utilizando una base ópticamente activa, que normalmente está comercializada, tal como (-)-nicotina, (+)- y (-)-feniletilamina, bases de quinina, L-lisina o L- y D-

15 arginina, se aísla el componente menos soluble como un sólido, se deposita el diastereoisómero más soluble de las aguas madres, y se obtienen los enantiómeros puros de las sales diastereoisómeras obtenidas de esta manera. También es posible usar enzimas, tales como esterasas, en la resolución de mezclas racémicas para producir los enantiómeros puros. De la misma manera, también es posible, en principio, convertir los compuestos racémicos de fórmula I que contienen un grupo básico, tal como un grupo amino, con ácidos ópticamente activos, tales como ácido (+)-canfor-10-sulfónico, ácido D- y L-tartárico, ácido D- y L-láctico y ácido (+) y (-)-mandélico, en los enantiómeros puros. Los compuestos quirales que contienen funciones alcohol o amina también pueden convertirse con aminoácidos enantiopuros activados de forma apropiada o, cuando resulte apropiado, N-protegidos para producir los correspondientes ésteres o amidas, o a la inversa, los ácidos carboxílicos quirales pueden convertirse, con aminoácidos enantiopuros carboxilo-protegidos, en las amidas, o con los ácidos hidroxicarboxílicos enantiopuros, como ácido láctico, para producir los correspondientes ésteres quirales. La quiralidad del resto aminoácido o alcohol introducido en la forma enantiopura puede utilizarse entonces para separar los isómeros mediante la realización de una separación de los diastereómeros que ahora están presentes mediante cristalización o cromatografía sobre fases estacionarias adecuadas y después eliminando el resto quiral incluido mediante métodos adecuados.

25 Otra posibilidad con algunos de los compuestos de la invención es emplear materiales de partida diastereómerica o enantioméricamente puros para preparar las estructuras marco. Por tanto, también es posible emplear, cuando sea apropiado, otros procesos o procesos simplificados para purificar los productos finales.

Es posible que la secuencia de las etapas de reacción pueda variar.

14) Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula IV



30 donde

Y es

-cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que cicloalquilo está sin sustituir o sustituido independientemente entre sí, una, dos o tres veces con R1, o el radical de la fórmula III



35 A3 es

-(CH₂)_r-Het, en la que Het es pirrolidina, benzotiofeno o piperidina, que no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

A5 es

a)1) -C(O)-R3,

40 a)2) -C(O)-N(R4)-R5,

a)3) -(SO₂)-R6 o

a)4) -C(O)-O-R7,

r es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

en la que R1 es

a) fenilo, en el que el fenilo está no sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con -alquilo(C₁-C₄)-,

b) halógeno,

5 c) -alquilo(C₁-C₄)-,

d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-,

e) -CF₃,

f) -O-CF₃,

g) triazolilo o

10 h) piridinilo,

en la que R3, R6 y R7 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

a) un átomo de hidrógeno,

b) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1,

15 c) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, o

d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1,

en la que R4 y R5 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

20 a) un átomo de hidrógeno,

b) -alquilo(C₁-C₆)- o -alquenilo(C₂-C₆)-, en el que el alquilo o alquenilo no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

c) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, o

25 d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, y

Z es

1) -alquilo (C₁-C₆)-,

2) -alquil(C₁-C₆)-OH,

30 3) -alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₆),

4) -CH₂-fenilo, en el que el fenilo está no sustituido o está sustituido una o dos veces con NO₂ o metoxi,

5) -CH₂-CH=CH₂ o

6) -alquilen(C₁-C₁₀)-O-C(O)-O-cicloalquilo(C₃-C₆).

15) La invención también se refiere a los compuestos de fórmula IV en la que

35 Y es

-cicloalquilo(C₃-C₆)-, que no está sustituido o está sustituido con uno o dos metilo o -(CH₂)_r-Het, en el que Het es pirrolidina o piperidina, y Het está sustituido con -C(O)-(CH₂)_m-fenilo o -C(O)-CH-(fenilo)₂ y m es el número entero cero, 1 ó 2,

y Z es

40 alquilo (C₁-C₄)-.

16) La invención también se refiere a los compuestos de fórmula IV en la que

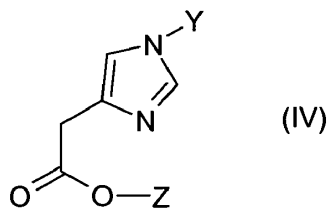
Y es

-cicloalquilo(C₃-C₈)-, que está no sustituido o está sustituido con uno o dos metilo,

y Z es

5 alquilo (C₁-C₄)-.

17) En otra realización, un proceso según la presente invención es aplicable para la preparación de los compuestos de fórmula IV,



donde

10 Y es

-cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que cicloalquilo está sin sustituir o sustituido independientemente entre sí, una, dos o tres veces con R1, o el radical de la fórmula III



A3 es

15 -(CH₂)_r-Het, en la que Het es pirrolidina, benzotiofeno o piperidina, que no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

A5 es

a)1) -C(O)-R3,

a)2) -C(O)-N(R4)-R5,

20 a)3) -(SO₂)-R6 o

a)4) -C(O)-O-R7,

r es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

en la que R1 es

25 a) fenilo, en el que el fenilo está no sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con -alquilo(C₁-C₄)-,

b) halógeno,

c) -alquilo(C₁-C₄)-,

d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-,

e) -CF₃,

30 f) -O-CF₃,

g) triazolilo o

h) piridinilo,

en la que R3, R6 y R7 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

a) un átomo de hidrógeno,

b) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1,

c) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, o

5 d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1,

en la que R4 y R5 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

a) un átomo de hidrógeno,

10 b) -alquilo(C₁-C₆)- o -alquenilo(C₂-C₆)-, en el que el alquilo o alquenilo no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

c) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, o

d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, y

15 Z es

1) -alquilo (C₁-C₆)-,

2) -alquil(C₁-C₆)-OH,

3) -alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₆),

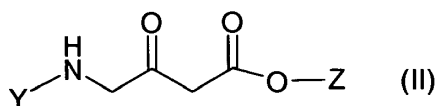
4) -CH₂-fenilo, en el que el fenilo está no sustituido o está sustituido una o dos veces con NO₂ o metoxi,

20 5) -CH₂-CH=CH₂ o

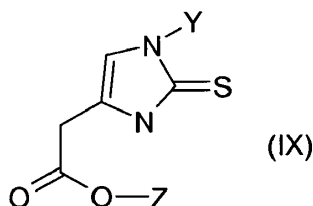
6) -alquilen(C₁-C₁₀)-O-C(O)-O-cicloalquilo(C₃-C₆),

que comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



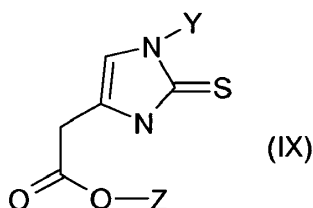
25 con una sal tiocianato para producir un compuesto de fórmula IX,



y

b) el compuesto de fórmula IX se desulfuriza para producir un compuesto de fórmula IV.

18) Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula IX



30

donde

Y es

-cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que cicloalquilo está sin sustituir o sustituido independientemente entre sí, una, dos o tres veces con R1, o el radical de la fórmula III

5 -A3-A5 (III)

A3 es

-(CH₂)_r-Het, en la que Het es pirrolidina, benzotiofeno o piperidina, que no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

A5 es

10 a)1) -C(O)-R3,

a)2) -C(O)-N(R4)-R5,

a)3) -(SO₂)-R6 o

a)4) -C(O)-O-R7,

r es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

15 en la que R1 es

a) fenilo, en el que el fenilo está no sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con -alquilo(C₁-C₄)-,

b) halógeno,

c) -alquilo(C₁-C₄)-,

20 d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-,

e) -CF₃,

f) -O-CF₃,

g) triazolilo o

h) piridinilo,

25 en la que R3, R6 y R7 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

a) un átomo de hidrógeno,

b) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1,

30 c) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, o

d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1,

en la que R4 y R5 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

a) un átomo de hidrógeno,

35 b) -alquilo(C₁-C₆)- o -alqueno(C₂-C₆)-, en el que el alquilo o alqueno no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

c) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, o

40 d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, y

Z es

- 1) -alquilo (C₁-C₆)-,
- 2) -alquil(C₁-C₆)-OH,
- 3) -alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₆),
- 5 4) -CH₂-fenilo, en el que el fenilo está no sustituido o está sustituido una o dos veces con NO₂ o metoxi,
- 5) -CH₂-CH=CH₂ o
- 6) -alquilen(C₁-C₁₀)-O-C(O)-O-cicloalquilo(C₃-C₆).
- 19) La invención también se refiere a los compuestos de fórmula IX en la que

Y es

- 10 -cicloalquilo(C₃-C₈)-, que no está sustituido o está sustituido con uno o dos metilo o -(CH₂)_r-Het, en el que Het es pirrolidina o piperidina, y Het está sustituido con -C(O)-(CH₂)_m-fenilo o -C(O)-CH-(fenilo)₂ y m es el número entero cero, 1 ó 2,

y Z es

alquilo (C₁-C₄)-.

- 15 20) La invención también se refiere a los compuestos de fórmula IX en la que

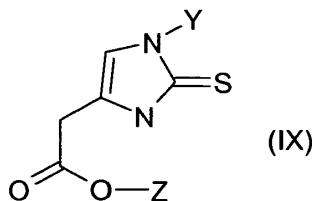
Y es

-cicloalquilo(C₃-C₈)-, que está no sustituido o está sustituido con uno o dos metilo,

y Z es

alquilo (C₁-C₄)-.

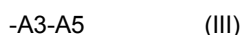
- 20 21) En otra realización, un proceso según la presente invención es aplicable para la preparación de los compuestos de fórmula IX,



donde

Y es

- 25 -cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que cicloalquilo está sin sustituir o sustituido independientemente entre sí, una, dos o tres veces con R₁, o el radical de la fórmula III



A3 es

- 30 -(CH₂)_r-Het, en la que Het es pirrolidina, benzotiofeno o piperidina, que no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁,

A5 es

- a)1) -C(O)-R₃,
- a)2) -C(O)-N(R₄)-R₅,
- a)3) -(SO₂)-R₆ o
- 35 a)4) -C(O)-O-R₇,

En la preparación del compuesto de la fórmula IV, se sigue un procedimiento de tal forma que, en primer lugar, se coloca un compuesto de α -aminocarbonilo de fórmula II o su sal en una mezcla de disolventes de agua y un alcohol y se añade sucesivamente una sal tiocianato, tal como KSCN o NaSCN. La disolución o suspensión resultante se calienta. Después de un tiempo de reacción apropiado, la mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente y el compuesto de fórmula IX se extrae o se cristaliza a partir de la fase acuosa. La extracción puede realizarse con acetato de etilo. La cristalización se estimula mediante la refrigeración de la suspensión o la evaporación posterior de los disolventes.

Los disolventes que pueden usarse en dicha reacción son alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, terc-butanol o butanol. Se prefiere el terc-butanol. La temperatura usada varía de 0 °C a 100 °C dependiendo del punto de ebullición del disolvente.

En la etapa de reacción de la invención para la preparación de los compuestos de fórmula IX, se utilizan de 100 mol a 300 mol de la sal tiocianato por 100 mol del compuesto de fórmula II. La cantidad de alcohol usado es en general de 0,2 l a 5 l por kg del compuesto de fórmula II. La relación de agua a alcohol está en general en el intervalo de 5:1 a 1:3.

El compuesto de fórmula II puede prepararse por métodos conocidos en la bibliografía, tales como los descritos en K. Satoh et al., Chem. Pharm. Bull., 1998, 46, 587.

La conversión de las tioureas cíclicas de fórmula IX en los correspondientes imidazoles puede lograrse bajo condiciones oxidativas para eliminar el azufre. En primer lugar, el compuesto de fórmula IX se disolvió en un disolvente adecuado y se añadió lentamente H_2O_2 al mismo disolvente. La disolución o suspensión resultante se enfrió hasta una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 0°C a 10 °C. Después de la adición, se retiró la refrigeración y la mezcla se dejó en agitación durante 1 hora.

La mezcla recibida se vertió sobre una disolución de Na_2SO_3 en agua y hielo. La suspensión se concentró y el resto ácido se trató con K_2CO_3 acuoso saturado y $NaHCO_3$ acuoso saturado (pH 8). La mezcla se extrajo con acetato de etilo.

Los disolventes que pueden utilizarse en la reacción de desulfurización oxidativa son ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido acético glacial, opcionalmente en combinación con alcoholes, tales como metanol o etanol, ésteres, tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de terc-butilo, opcionalmente en presencia de una base, tal como piridina, 2-metilpiridina, 2,6-dimetilpiridina, o alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, opcionalmente en presencia de una cantidad catalítica de derivados del wolframio, tales como ácido wolfrámico o wolframato de sodio dihidrato.

La concentración de la disolución de H_2O_2 puede estar en el intervalo del 10% al 100% en el disolvente utilizado, preferiblemente a aproximadamente 30%.

En la etapa de reacción de la invención para la preparación de los compuestos de fórmula IV, se utilizan de 300 mol a 500 mol de H_2O_2 por 100 mol del compuesto de fórmula IX. La cantidad de ácido es en general de 1 l a 8 l por kg del compuesto de fórmula IX. La relación de ácido a alcohol está en general en el intervalo de 5:1 a 1:1.

La conversión de las tioureas cíclicas de fórmula IX en los correspondientes imidazoles también puede lograrse bajo condiciones reductoras para eliminar el azufre.

La invención se ilustra en detalle a continuación haciendo referencia a los ejemplos.

Los productos finales se determinan en general por 1H RMN (400 MHz, en $CDCl_3$ o $DMSO-d_6$).

Los datos de temperatura están en grados Celsius, TA significa temperatura ambiente (de 22 °C a 26 °C), min significa minuto. t_R significa tiempo de retención. TFA significa ácido trifluoroacético. MeCN significa acetonitrilo. Las abreviaturas utilizadas se explican o corresponden a las convenciones habituales.

Ejemplo 1

Éster dietílico del ácido (E)-2-(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)-3-hidroxibut-2-endioico:

Se disolvieron 54 g (0,23 mol) del éster etílico del ácido (1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)acético en 300 ml de etanol absoluto. Se añadió sucesivamente oxalato de dietilo (77 ml, 0,57 mmol), seguido de etilato de sodio (23 g, 0,34 mol), con lo que la temperatura aumentó hasta 35°C. Se dejó que la mezcla se enfriase lentamente hasta 25°C en una hora. La disolución se concentró y se vertió sobre 1 litro (l) de tampón fosfato (pH = 6,2, c = 0,8 M). El sólido amarillo-marrón se filtró y se lavó con 300 ml de agua. El sólido entonces se secó a presión reducida a 60 °C. El residuo seco se digirió con 300 ml de preferiblemente terc-butil metil éter (MTBE) a 40 °C durante 2 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró y se secó al aire para producir 53 g (0,16 mol, 69%) del éster dietílico del ácido (E)-2-(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)-3-hidroxibut-2-endioico como un sólido blancuzco. 1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,20-1,29 (m, 1H), 1,30-1,44 (m, 2H), 1,61-1,77 (m,

3H), 1,78-1,88 (m, 2H), 1,98-2,07 (m, 2H), 4,03 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,10 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,22-4,31 (m, 1H), 7,49 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 13,4-14,1 (sa, 1H);

HPLC: t_R = 1,10 min (YMC J' sphere ODS H 80 20x2,1 mm, 4 μ m, A: H₂O+TFA al 0,05%, B: MeCN, 4% → 95% de B en 2 min, 1 ml/min, 30 °C);

5 Masa (ES+) (C₁₇H₂₄N₂O₅): calculada, 366; encontrada, 337 [M+H]⁺;

Punto de fusión (Pf): >150°C descomposición (terc-butyl metil éter; MTBE).

Ejemplo 2

Éster etílico del ácido 3-(6-terc-butoxicarbonilaminopiridin-3-il)-2-(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)propiónico:

10 El compuesto preparado según el ejemplo 1 (5,0 g, 14,9 mmol) se suspendió en 80 ml de tetrahidrofurano (THF) y se añadió hexametildisilazida de litio (LiHMDS) (16,4 ml, 16,4 mmol, 1,0 M en THF) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 20 min, se añadió yoduro de tetra-(n)-butilamonio (catalítico), seguido del éster terc-butílico del ácido (5-bromometilpiridin-2-il)carbámico (4,48 g, 15,6 mmol). Después de una hora se añadió agua (20 ml), acetato de etilo (AcOEt, 50 ml) y se ajustó el valor del pH a 10,5 con K₂CO₃ saturado. La mezcla se dejó en agitación durante 90 min. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con AcOEt (2 x 20 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron con MgSO₄ y se concentraron para producir un producto bruto de color rojo-naranja. El residuo se trató con 50 ml de MTBE y se agitó durante 30 min a 60 °C. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el sólido se filtró y se lavó con MTBE frío para producir el compuesto del título (3,1 g, 7,0 mmol, 47%) como un sólido amarillento.

20 ¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ = 1,05 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,13-1,24 (m, 1H), 1,29-1,40 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,53-1,67 (m, 3H), 1,74-1,82 (m, 2H), 1,88-1,96 (m, 2H), 3,76-3,81 (m, 1H), 3,91-4,05 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,62 (s, 1H);

HPLC: t_R = 1,00 min (YMC J' sphere ODS H 80 20x2,1 mm, 4 μ m, A: H₂O+TFA al 0,05%, B: MeCN, 4% → 95% de B en 2 min, 1 ml/min, 30 °C);

Masa (ES+) (C₂₄H₃₄N₄O₄): calculada, 442; encontrada, 443 [M+H]⁺; Pf: 161-163°C (MTBE).

25 Ejemplo 3

Éster etílico del ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)propiónico:

30 Se suspendieron 39,0 g (88,1 mmol) del éster etílico del ácido 3-(6-terc-butoxicarbonilaminopiridin-3-il)-2-(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)propiónico preparado como en el ejemplo 2, en 200 ml de etanol (EtOH) a temperatura ambiente. La mezcla se saturó con HCl y después se sometió a reflujo durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se trató con K₂CO₃ acuoso saturado (pH 9,0). Se extrajo la capa acuosa con AcOEt (3 x 200 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con MgSO₄ y se concentraron para producir el compuesto del título (30 g, 87,6 mmol, 99%) como un aceite marrón.

HPLC: t_R = 0,69 min (YMC J' sphere ODS H 80 20x2,1 mm, 4 μ m, A: H₂O+TFA al 0,05%, B: MeCN, 4% → 95% de B en 2 min, 1 ml/min, 30 °C);

35 Masa (ES+) (C₁₉H₂₆N₄O₂): calculada, 342; encontrada 343 [M+H]⁺.

Ejemplo 4

Éster etílico del ácido (1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)acético

40 Se disolvieron 200 g (0,758 mol) de hidrocloreto de éster etílico del ácido 4-ciclohexilamino-3-oxobutírico en 360 ml de agua y 120 ml de terc-butanol y se calentaron a 90 °C. Después, se añadieron 88,4 g (0,91 mol) de KSCN y la mezcla se calentó durante 20 s, por lo que se produjo la separación de las fases. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ y se concentraron. El sólido se digirió en MTBE y se filtró para producir 192 g (0,715 mol, 94%) de éster etílico del ácido (1-ciclohexil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il)acético en forma de un sólido de color beige. HPLC: t_R = 1,16 min (YMC J' sphere ODS H 80 20x2,1 mm, 4 μ m, A: H₂O+TFA al 0,05%, B: MeCN, 4% → 95% de B en 2 min, 1 ml/min, 30 °C); Masa (ES+) (C₁₃H₂₀N₂O₂S): calculada, 268; encontrada, 269 [M+H]⁺.

50 Se añadieron lentamente 80,0 g (0,298 mol) de éster etílico del ácido (1-ciclohexil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il)acético, disuelto en 200 ml de ácido acético, a H₂O₂ en 400 ml de ácido acético a 0 °C durante 90 min a 10 °C. Después de la adición, se retiró la refrigeración y la mezcla se dejó en agitación durante 1 hora. La disolución se vertió cuidadosamente en 80 g de Na₂SO₃ en 300 ml de agua y hielo. La suspensión se concentró y el resto ácido se trató con K₂CO₃ acuoso saturado y NaHCO₃ acuoso saturado (pH 8). La mezcla se extrajo con EtOAc (1 x 400 ml, 2

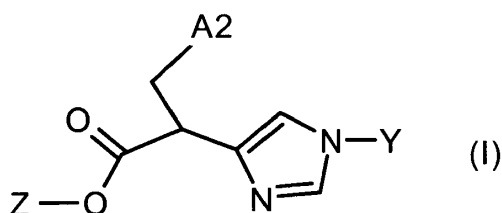
x 150 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO_4 , se concentraron y se secaron a presión reducida para producir 70,0 g (0,296 mmol, 99%) del éster etílico del ácido (1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)acético en forma de un aceite de color marrón que podría usarse sin más purificación en la etapa A del Ejemplo 1.

- 5 HPLC: $t_R = 0,77$ min (YMC J' sphere ODS H 80 20x2,1 mm, 4 μm , A: $\text{H}_2\text{O} + \text{TFA}$ al 0,05%, B: MeCN, 4% \rightarrow 95% de B en 2 min, 1 ml/min, 30 °C);

Masa (ES+) ($\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$): calculada, 236, encontrada 237 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para obtener el compuesto de fórmula I



5 y/o todas las formas estereoisoméricas del compuesto de fórmula I y/o mezclas de estas formas en cualquier proporción, en la que

A2 es aminopiridilo, en el que el aminopiridilo está no sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con halógeno o metilo,

Y es -cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que cicloalquilo está sin sustituir o sustituido independientemente entre sí, una, dos o tres veces con R1, o el radical de la fórmula III

10 -A3-A5 (III)

donde

A3 es -(CH₂)_r-Het, en la que Het es pirrolidina, benzotiofeno o piperidina, que no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

A5 es

- 15 a)1) -C(O)-R3,
a)2) -C(O)-N(R4)-R5,
a)3) -(SO₂)-R6 o
a)4) -C(O)-O-R7,

r es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

20 en la que R1 es

a) fenilo, en el que el fenilo está no sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con -alquilo(C₁-C₄)-,

b) halógeno,

c) -alquilo(C₁-C₄)-,

25 d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-,

e) -CF₃,

f) -O-CF₃,

g) triazolilo o

h) piridinilo,

30 en la que R3, R6 y R7 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

a) un átomo de hidrógeno,

b) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1,

35 c) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, o

d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1,

en la que R4 y R5 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

a) un átomo de hidrógeno,

5 b) -alquilo(C₁-C₆)- o -alquenilo(C₂-C₆)-, en el que el alquilo o alquenilo no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

c) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, o

10 d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, y

Z es

1) -alquilo (C₁-C₆)-,

2) -alquil(C₁-C₆)-OH,

3) -alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₆),

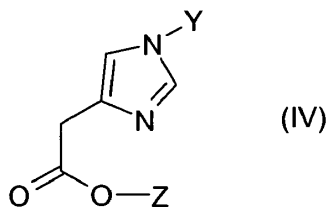
15 4) -CH₂-fenilo, en el que el fenilo está no sustituido o está sustituido una o dos veces con NO₂ o metoxi,

5) -CH₂-CH=CH₂ o

6) -alquilen(C₁-C₁₀)-O-C(O)-O-cicloalquilo(C₃-C₆),

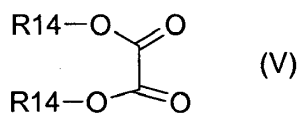
que comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV

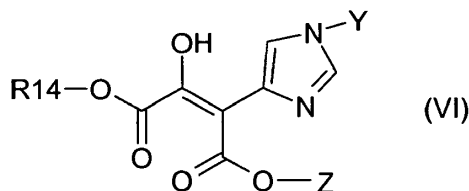


20

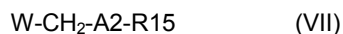
con un diéster del ácido oxálico de fórmula V



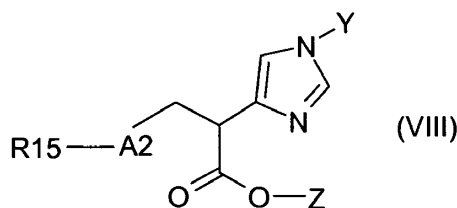
en la que R14 es -alquilo(C₁-C₆)-, para producir un compuesto de fórmula VI



25 B) hacer reaccionar el compuesto de fórmula VI con el compuesto de fórmula VII



en la que W es un halógeno o un sulfonil éster, y R15 es un grupo protector de amino, para producir un compuesto de fórmula VIII



C) y hacer reaccionar el compuesto de fórmula VIII para producir un compuesto de fórmula I, o

D) opcionalmente un compuesto de fórmula I que se ha preparado mediante las etapa del proceso A), B) y C), y que aparece, debido a su estructura química, en formas enantioméricas fraccionándose por la formación de sales con ácidos o bases enantiopuras, cromatografía sobre fases estacionarias quirales o derivatización usando compuestos enantiopuros quirales, tales como aminoácidos, separación de los diastereómeros obtenidos de esta manera, y eliminación de los grupos auxiliares quirales en los enantiómeros puros.

5

2. Un proceso según la reivindicación 1, en el que se prepara la fórmula I en la que

10

A2 es 2-aminopiridilo, que está no sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con F, Cl, Br, I o metilo,

Y es -cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que cicloalquilo está sin sustituir o sustituido independientemente entre sí, una, dos o tres veces con R1, o el radical de la fórmula III, en la que

A3 es -(CH₂)_r-Het, en el que Het es pirrolidina o piperidina, que no están sustituidas o están sustituidas independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

15

A5 es

a)1) -C(O)-R3,

a)2) -C(O)-N(R4)-R5,

a)3) -(SO₂)-R6 o

a)4) -C(O)-O-R7,

20

r es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

en el que A5 está unido al átomo de nitrógeno de A3,

en la que R1 es

a) fenilo, en el que el fenilo está no sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con -alquilo(C₁-C₄)-,

25

b) flúor,

c) -alquilo(C₁-C₄)-,

d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-,

e) -CF₃,

f) -O-CF₃,

30

g) cloro,

h) triazolilo o

i) piridinilo,

en la que R3, R6 y R7 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

35

a) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1,

b) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, o

c) -cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1,

en la que R4 y R5 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

a) un átomo de hidrógeno,

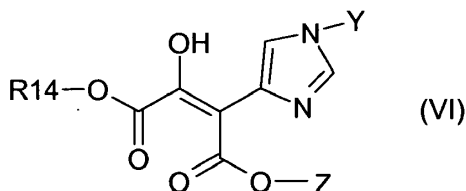
5 b) -alquilo(C₁-C₆)- o -alqueno(C₂-C₆)-, en el que el alquilo o alqueno no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

c) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, o

10 d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, y

Z es -alquilo(C₁-C₆)- o bencilo.

3. Un compuesto de fórmula VI



en la que R14 es -alquilo(C₁-C₆)-,

15 Y es -cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que cicloalquilo está sin sustituir o sustituido independientemente entre sí, una, dos o tres veces con R1, o el radical de la fórmula III



donde

20 A3 es -(CH₂)_r-Het, en la que Het es pirrolidina, benzotiofeno o piperidina, que no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

A5 es

a)1) -C(O)-R3,

a)2) -C(O)-N(R4)-R5,

a)3) -(SO₂)-R6 o

25 a)4) -C(O)-O-R7,

r es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

en la que R1 es

a) fenilo, en el que el fenilo está no sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con -alquilo(C₁-C₄)-,

30 b) halógeno,

c) -alquilo(C₁-C₄)-,

d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-,

e) -CF₃,

f) -O-CF₃,

35 g) triazolilo o

h) piridinilo,

en la que R3, R6 y R7 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

a) un átomo de hidrógeno,

b) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1,

5 c) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, o

d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1,

en la que R4 y R5 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

10 a) un átomo de hidrógeno,

b) -alquilo(C₁-C₆)- o -alqueno(C₂-C₆)-, en el que el alquilo o alqueno no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

c) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, o

15 d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, y

Z es

1) -alquilo (C₁-C₆)-,

2) -alquil(C₁-C₆)-OH,

20 3) -alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₆),

4) -CH₂-fenilo, en el que el fenilo está no sustituido o está sustituido una o dos veces con NO₂ o metoxi,

5) -CH₂-CH=CH₂ o

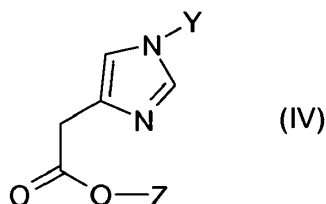
6) -alquilen(C₁-C₁₀)-O-C(O)-O-cicloalquilo(C₃-C₆).

4. El compuesto de la fórmula VI como se reivindica en la reivindicación en el que R14 es -alquilo(C₁-C₆)-,

25 Y es -cicloalquilo(C₃-C₈)-, que no está sustituido o está sustituido con uno o dos metilo o -(CH₂)_r-Het, en el que Het es pirrolidina o piperidina, y Het está sustituido con -C(O)-(CH₂)_m-fenilo o -C(O)-CH-(fenilo)₂ y m es el número entero cero, 1 ó 2,

y Z es -alquilo (C₁-C₄)- o bencilo.

30 5. Un proceso para obtener compuestos de fórmula VI según las reivindicaciones 3 ó 4, que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula IV



donde

Y es -cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que cicloalquilo está sin sustituir o sustituido independientemente entre sí, una, dos o tres veces con R1, o el radical de la fórmula III

35 -A3-A5 (III)

A3 es -(CH₂)_r-Het, en la que Het es pirrolidina, benzotiofeno o piperidina, que no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

A5 es

a)1) -C(O)-R3,

a)2) -C(O)-N(R4)-R5,

a)3) -(SO₂)-R6 o

5 a)4) -C(O)-O-R7,

r es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

en la que R1 es

a) fenilo, en el que el fenilo está no sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con -alquilo(C₁-C₄)-,

10 b) halógeno,

c) -alquilo(C₁-C₄)-,

d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-,

e) -CF₃,

f) -O-CF₃,

15 g) triazolilo o

h) piridinilo,

en la que R3, R6 y R7 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

a) un átomo de hidrógeno,

20 b) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1,

c) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, o

d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1,

25 en la que R4 y R5 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

a) un átomo de hidrógeno,

b) -alquilo(C₁-C₆)- o -alquenilo(C₂-C₆)-, en el que el alquilo o alquenilo no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

30 c) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, o

d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, y

Z es

1) -alquilo (C₁-C₆)-,

35 2) -alquil(C₁-C₆)-OH,

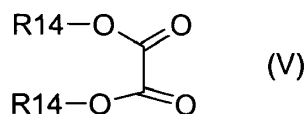
3) -alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₆),

4) -CH₂-fenilo, en el que el fenilo está no sustituido o está sustituido una o dos veces con NO₂ o metoxi,

5) -CH₂-CH=CH₂ o

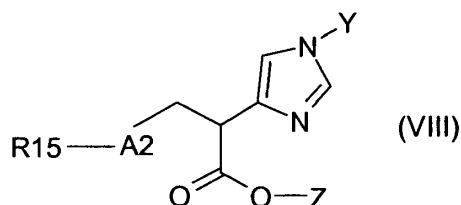
6) -alquilen(C₁-C₁₀)-O-C(O)-O-cicloalquilo(C₃-C₆),

con un diéster oxálico de fórmula V



en la que R14 es -alquilo(C₁-C₆)-,
para producir un compuesto de fórmula VI.

5 6. Un compuesto de fórmula VIII



en el que,

10 R15 es un grupo protector de amino seleccionado entre terc-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, p-metoxibencilcarbonilo, N-formilo, N-acetilo, N-bencilo, N-1-(difenil)metilo, N-tritilo, (4-metoxifenil)difenilmetilo, fosforamidatos de N-dialquilo y N-p-toluensulfonilo,

A2 es aminopiridilo, en el que el aminopiridilo está no sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con halógeno o metilo,

Y es -cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que el cicloalquilo está no sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, o

15 el radical de fórmula III



donde

A3 es -(CH₂)_r-Het, en la que Het es pirrolidina, benzotiofeno o piperidina, que no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

20 A5 es

- a)1) -C(O)-R3,
- a)2) -C(O)-N(R4)-R5,
- a)3) -(SO₂)-R6 o
- a)4) -C(O)-O-R7,

25 r es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

en la que R1 es

a) fenilo, en el que el fenilo está no sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con -alquilo(C₁-C₄)-,

b) halógeno,

30 c) -alquilo(C₁-C₄)-,

d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-,

e) -CF₃,

f) -O-CF₃,

g) triazolilo o

h) piridinilo,

en la que R3, R6 y R7 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

a) un átomo de hidrógeno,

5 b) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1,

c) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, o

10 d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1,

en la que R4 y R5 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

a) un átomo de hidrógeno,

b) -alquilo(C₁-C₆)- o -alquenilo(C₂-C₆)-, en el que el alquilo o alquenilo no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

15 c) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, o

d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, y

Z es

20 1) -alquilo (C₁-C₆)-,

2) -alquil(C₁-C₆)-OH,

3) -alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₆),

4) -CH₂-fenilo, en el que el fenilo está no sustituido o está sustituido una o dos veces con NO₂ o metoxi,

5) -CH₂-CH=CH₂ o

25 6) -alquilen(C₁-C₁₀)-O-C(O)-O-cicloalquilo(C₃-C₆).

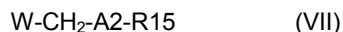
7. El compuesto de fórmula VIII como se reivindica en la reivindicación 6 en el que R15 es terc-butiloxicarbonilo,

A2 es 2-aminopiridilo,

30 Y es -cicloalquilo(C₃-C₈)-, que no está sustituido o está sustituido con uno o dos metilo o -(CH₂)_r-Het, en el que Het es pirrolidina o piperidina, y Het está sustituido con -C(O)-(CH₂)_m-fenilo o -C(O)-CH-(fenilo)₂ y m es el número entero cero, 1 ó 2,

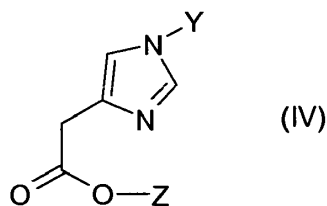
y Z es -alquilo (C₁-C₄)- o bencilo.

8. Un proceso para obtener compuestos de fórmula VIII según la reivindicación 6 ó 7, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula VI con el compuesto de fórmula VII



35 en la que W es un halógeno o un sulfonil éster, y A2 y R15 son como se define en las reivindicaciones 6 ó 7, para producir un compuesto de fórmula VIII.

9. Un compuesto de la fórmula IV



donde

Y es -cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que el cicloalquilo está no sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, o

5 el radical de fórmula III



A3 es -(CH₂)_r-Het, en la que Het es pirrolidina, benzotiofeno o piperidina, que no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

A5 es

- 10 a)1) -C(O)-R3,
a)2) -C(O)-N(R4)-R5,
a)3) -(SO₂)-R6 o
a)4) -C(O)-O-R7,

r es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

15 en la que R1 es

a) fenilo, en el que el fenilo está no sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con -alquilo(C₁-C₄)-,

b) halógeno,

c) -alquilo(C₁-C₄)-,

20 d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-,

e) -CF₃,

f) -O-CF₃,

g) triazolilo o

h) piridinilo,

25 en la que R3, R6 y R7 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

a) un átomo de hidrógeno,

b) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1,

30 c) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, o

d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1,

en la que R4 y R5 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

a) un átomo de hidrógeno,

b) -alquilo(C₁-C₆)- o -alquenilo(C₂-C₆)-, en el que el alquilo o alquenilo no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

c) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, o

5 d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, y

Z es

1) -alquilo (C₁-C₆)-,

2) -alquil(C₁-C₆)-OH,

10 3) -alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₆),

4) -CH₂-fenilo, en el que el fenilo está no sustituido o está sustituido una o dos veces con NO₂ o metoxi,

5) -CH₂-CH=CH₂ o

6) -alquilen(C₁-C₁₀)-O-C(O)-O-cicloalquilo(C₃-C₆).

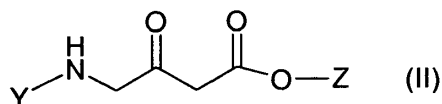
10. Un compuesto de fórmula IV según la reivindicación 9, en la que

15 Y es -cicloalquilo(C₃-C₈)-, que no está sustituido o está sustituido con uno o dos metilo o -(CH₂)_r-Het, en el que Het es pirrolidina o piperidina, y Het está sustituido con -C(O)-(CH₂)_m-fenilo o -C(O)-CH-(fenilo)₂ y m es el número entero cero, 1 ó 2,

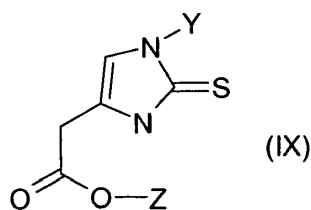
y Z es -alquilo (C₁-C₄)- o bencilo.

11. Un proceso para obtener compuestos de fórmula IV según las reivindicaciones 9 ó 10, que comprende

20 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



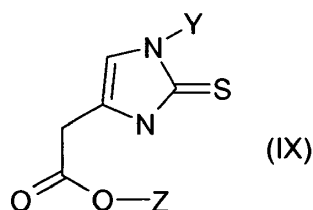
en la que Z e Y son como se define en las reivindicaciones 9 ó 10, con una sal tiocianato para producir un compuesto de fórmula IX,



25 y

b) desulfurizar el compuesto de fórmula IX para producir un compuesto de fórmula IV.

12. Un compuesto de fórmula IX



en la que Y es -cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo está no sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, o

el radical de fórmula III



5 A3 es -(CH₂)_r-Het, en la que Het es pirrolidina, benzotiofeno o piperidina, que no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

A5 es

a)1) -C(O)-R3,

a)2) -C(O)-N(R4)-R5,

10 a)3) -(SO₂)-R6 o

a)4) -C(O)-O-R7,

r es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

en la que R1 es

15 a) fenilo, en el que el fenilo está no sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con -alquilo(C₁-C₄)-,

b) halógeno,

c) -alquilo(C₁-C₄)-,

d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-,

e) -CF₃,

20 f) -O-CF₃,

g) triazolilo o

h) piridinilo,

en la que R3, R6 y R7 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

a) un átomo de hidrógeno,

25 b) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1,

c) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, o

30 d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1,

en la que R4 y R5 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

a) un átomo de hidrógeno,

b) -alquilo(C₁-C₆)- o -alquenilo(C₂-C₆)-, en el que el alquilo o alquenilo no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

35 c) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, o

d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente entre sí con R1, y

Z es

40 1) -alquilo (C₁-C₆)-,

