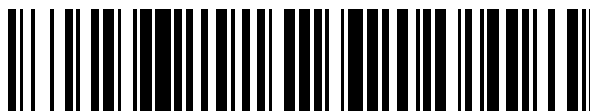


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 449 572**

51 Int. Cl.:

C07F 9/32 (2006.01)

C07F 9/40 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2007 E 07812578 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2014 EP 2059522**

54 Título: **Compuestos de fosfonato y fosfinato como activadores de glucocinasa**

30 Prioridad:

06.07.2006 US 818912 P
28.06.2007 US 769964

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.03.2014

73 Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD
PRINCETON NJ 08543-4000, US

72 Inventor/es:

RYONO, DENNIS E.;
CHENG, PETER T.W.;
BOLTON, SCOTT A.;
CHEN, SEAN S.;
SHI, YAN;
MENG, WEI;
TINO, JOSEPH A.;
ZHANG, HAO y
SULSKY, RICHARD B.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 449 572 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de fosfonato y fosfinato como activadores de glucocinasa

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos de fosfonato y fosfinato novedosos que son activadores de la enzima glucocinasa y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de diabetes, y a dichos compuestos para su uso en el tratamiento de diabetes, especialmente diabetes de tipo II.

Antecedentes de la invención

10 La enzima glucocinasa (GC), que se encuentra principalmente en células β pancreáticas y células parenquimáticas del hígado, cataliza la conversión de glucosa en glucosa-6-fosfato, que es la primera etapa del metabolismo de la glucosa. La glucocinasa es también una enzima que controla la velocidad del metabolismo de la glucosa en células β pancreáticas y células parenquimáticas del hígado que desempeña un papel importante en la homeostasis de la glucosa en la totalidad del organismo.

15 Liag, Y. *et al.*, (Biochem. J., 1995, 309:167-173) informaron del hallazgo de que la diabetes de tipo II (de la madurez) en los jóvenes (MODY-2) está provocada por mutaciones de pérdida de función en el gen de la glucocinasa, lo que sugiere que la glucocinasa también actúa como un sensor de glucosa en seres humanos. Así, los compuestos que activan la glucocinasa y, por lo tanto, aumentan la sensibilidad del sistema sensor de glucocinasa y, por consiguiente, provocan un aumento de la secreción de insulina pueden ser útiles en el tratamiento de hiperglucemia y diabetes de tipo II.

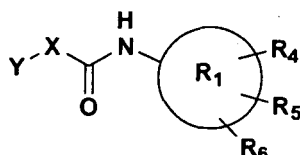
20 Los activadores de glucocinasa han demostrado que son eficaces en la potenciación de: 1) el efecto de la glucosa en la liberación de insulina a partir de isletas pancreáticas de rata y humanas aisladas y 2) la inducción de glucosa de glucocinasa de isletas pancreáticas en isletas de rata cultivadas aisladas (por ejemplo Matschinsky, F.M. *et al.*, Diabetes, 2006, 55:1, y "Glucokinase and Glycemic Disease, from Basics to Novel Therapeutics", publicada por Karger, 2004; F.M. Matschinsky y M.A. Magnuson, ed., capítulo 6, páginas 360-378). En estudios en modelos de animales diabéticos, se ha demostrado que los activadores de glucocinasa estimulan la liberación de insulina, potencian la síntesis de glicógeno y reducen la producción de glucosa hepática en estudios de pinzamiento pancreático. Es importante que se haya demostrado que los activadores de glucocinasa reducen de un modo dependiente de la dosis los niveles de glucosa en sangre en diferentes modelos animales estándar de diabetes de tipo 2, tales como ratones ob/ob, ratones db/db y Zucker en estudios de monodosis agudos y también mejoraron eficazmente la excursión de glucosa en ratones tanto C57/BL6J normales como ob/ob en ensayos de tolerancia a la glucosa de administración oral (por ejemplo en "Glucokinase and Glycemic Disease, from Basics to Novel Therapeutics", publicado por Karger, 2004; F.M. Matschinsky y M.A. Magnuson, ed., capítulo 6, páginas 360-378 así como Fyfe, M.C. *et al.*, Diabetologia, 2007, 50:1277).

35 También, se ha mostrado que los activadores de glucocinasa tienen eficacia antidiabética en modelos animales crónicos de diabetes de tipo II. Por ejemplo, en un estudio de 9 días en ratones ob/ob, un activador de glucocinasa mejoró el perfil general de glucosa mientras mostraba efectos antihiper glucémicos comparables en ensayos de tolerancia a la glucosa de administración oral al comienzo y al final del estudio (Fyfe, M.C. *et al.*, Diabetologia, 2007, 50:1277). En otro caso, en un estudio de 40 semanas crónico, un activador de glucocinasa previno el desarrollo de hiperglucemia en ratones con obesidad inducida por dieta que eran intolerantes a la glucosa. Los ratones con obesidad inducida por dieta con un activador de glucocinasa mostraron una mejora significativa en la excursión de glucosa en un ensayo de tolerancia a la glucosa de administración oral al final del estudio con respecto al grupo de control ("Glucokinase and Glycemic Disease, from Basics to Novel Therapeutics", publicado por Karger, 2004; F.M. Matschinsky y M.A. Magnuson, ed., capítulo 6, páginas 360-378).

Se informa de activadores de glucocinasa en el documento WO2004/063194.

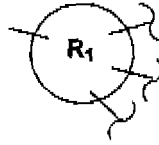
Sumario de la invención

45 Según un aspecto de la invención, se proporcionan compuestos que tienen la estructura I

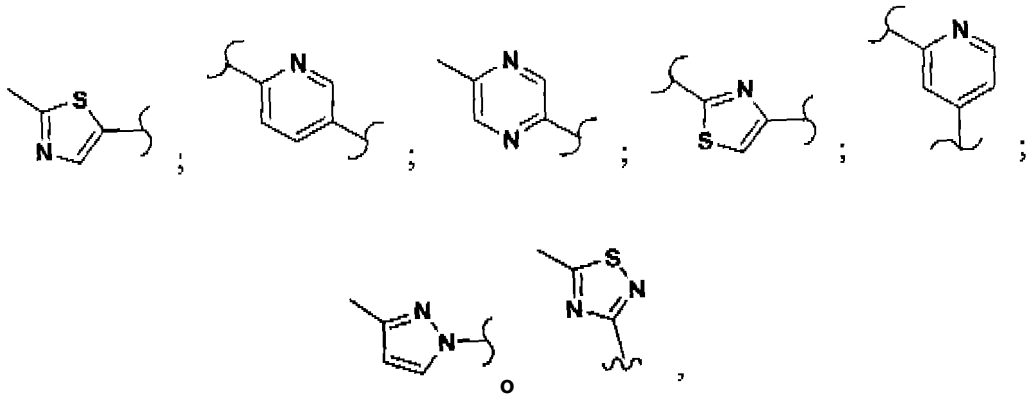


I

en la que el resto

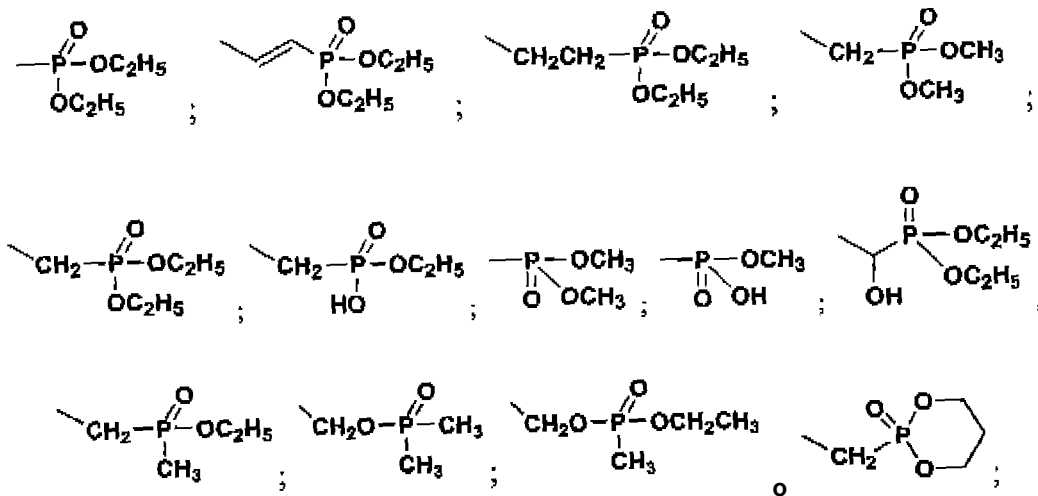


es



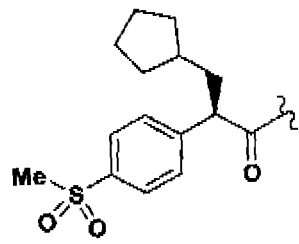
5 sustituido con R₄ y opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R₅ y R₆;

R₄ se selecciona del grupo que consiste en

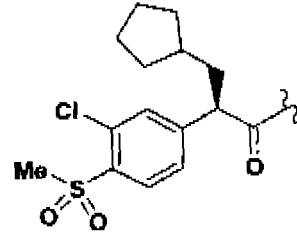


10 R₅ y R₆ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₈, halógeno o carboxilo, o está ausente;

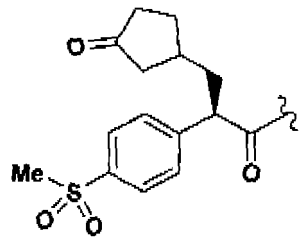
Y-X-CO- es



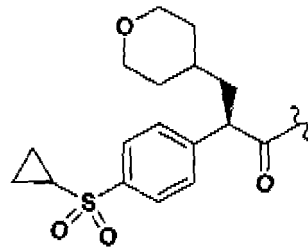
(a)



(b)

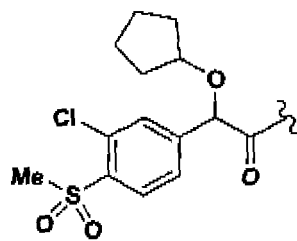


(c)

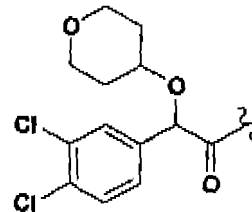


(d)

o
Y-X-CO- es

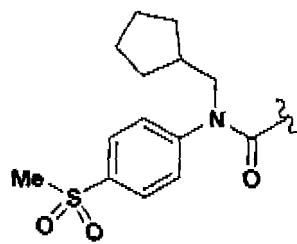


(e)

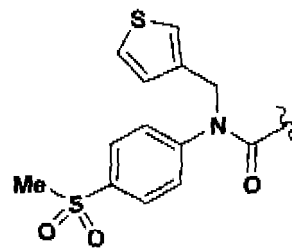


(f)

5
o
Y-X-CO- es

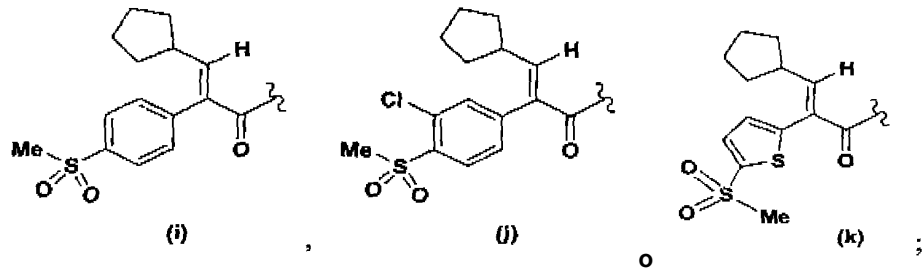


(g)

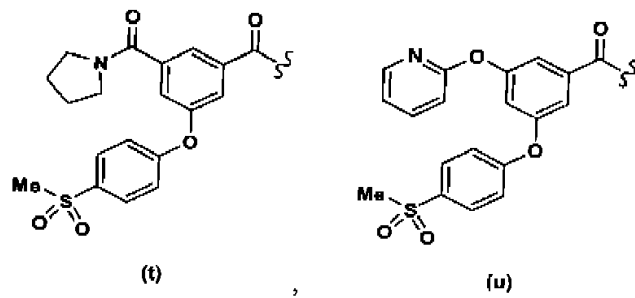
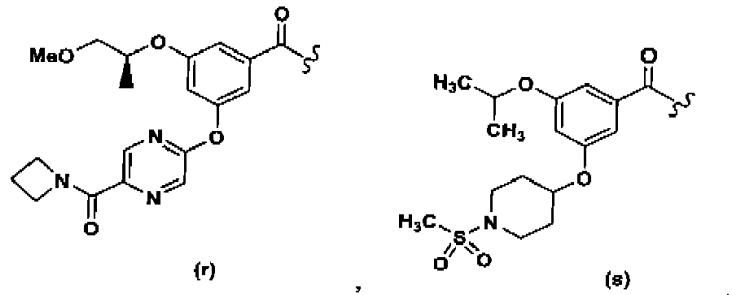
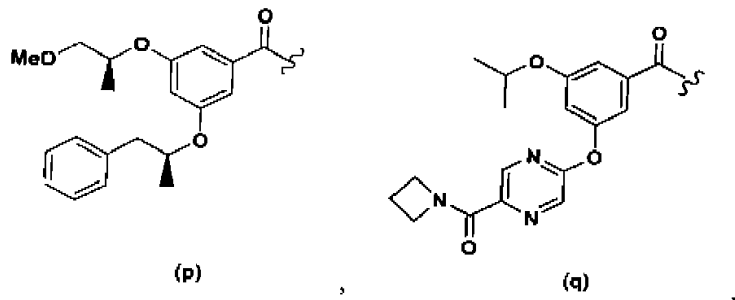
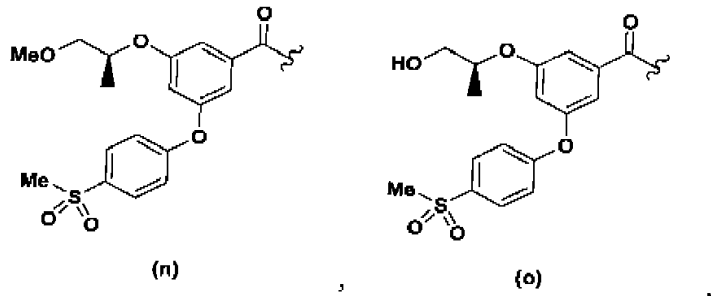


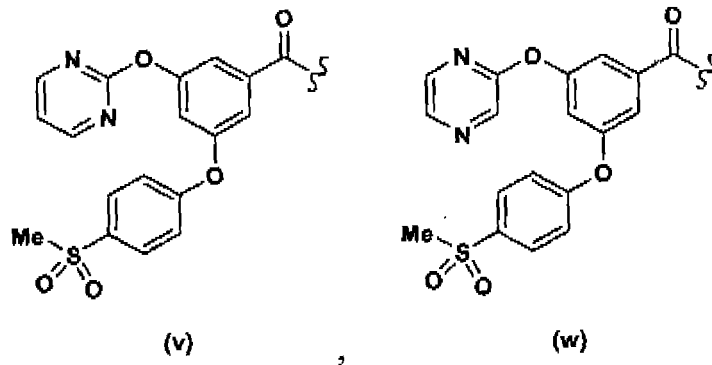
(h)

o
10 Y-X-CO- es



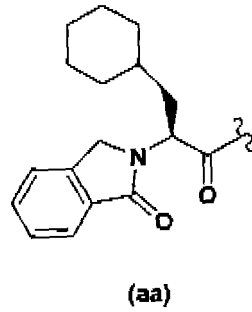
o



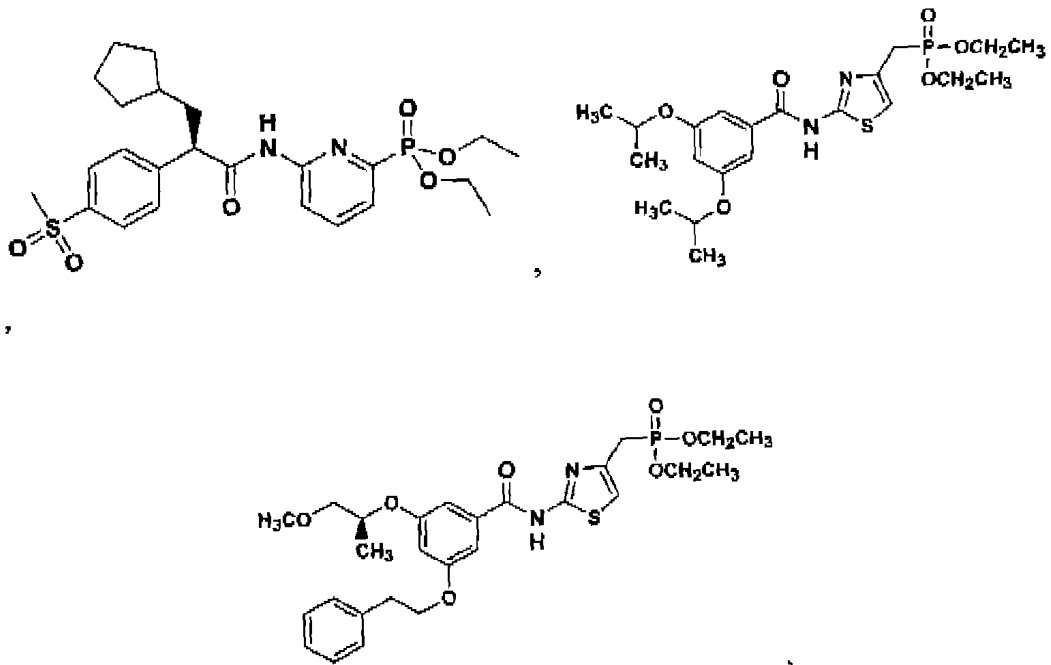


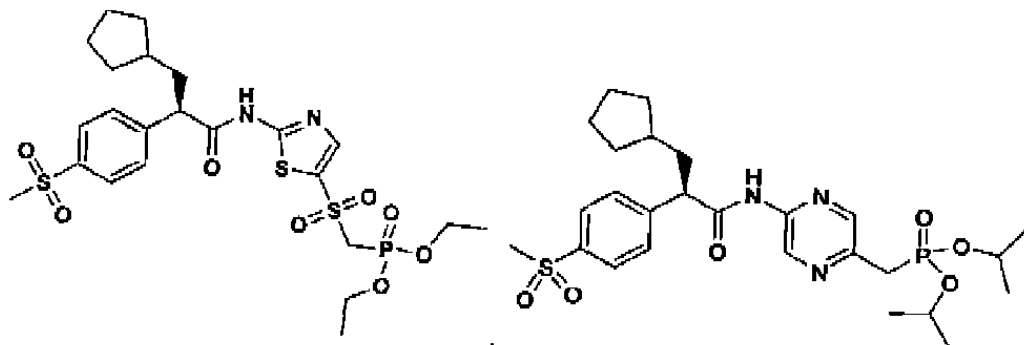
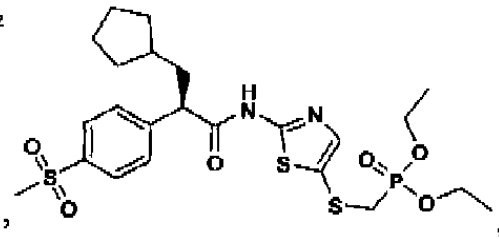
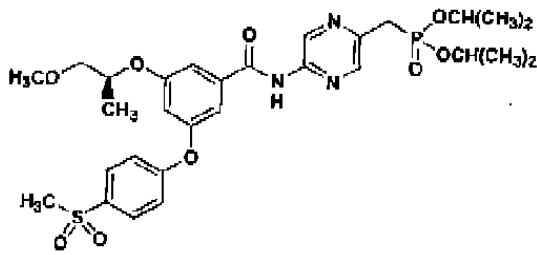
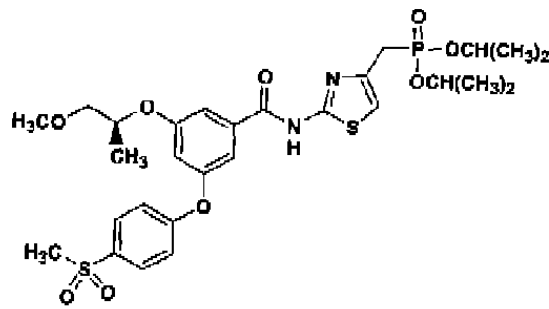
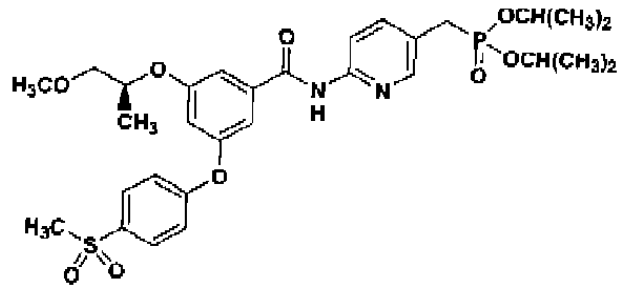
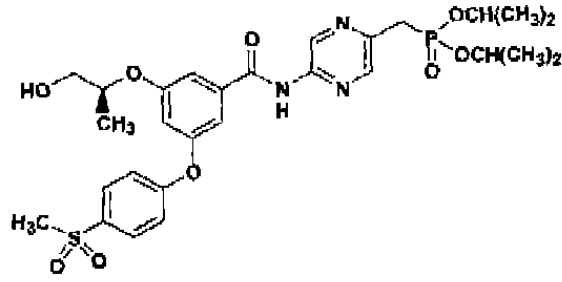
o

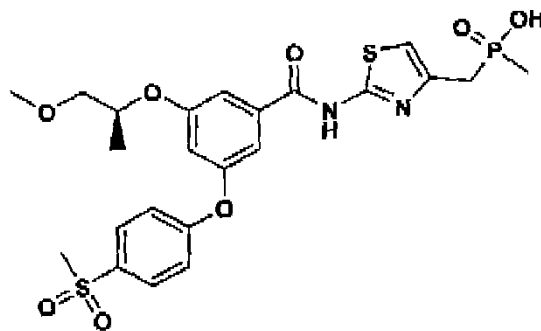
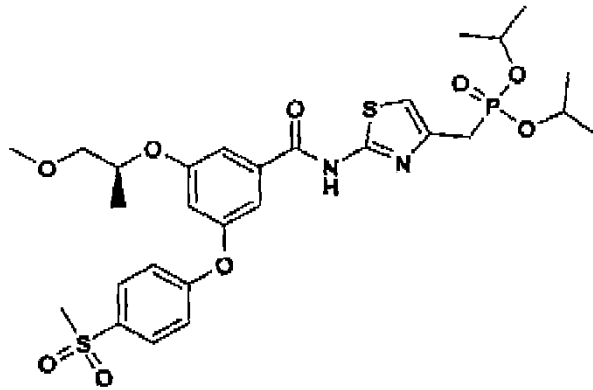
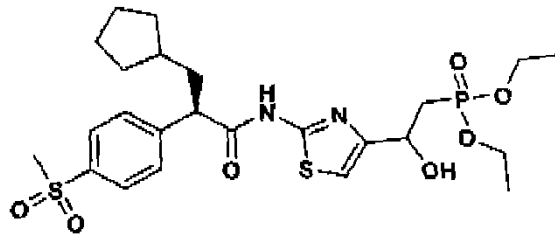
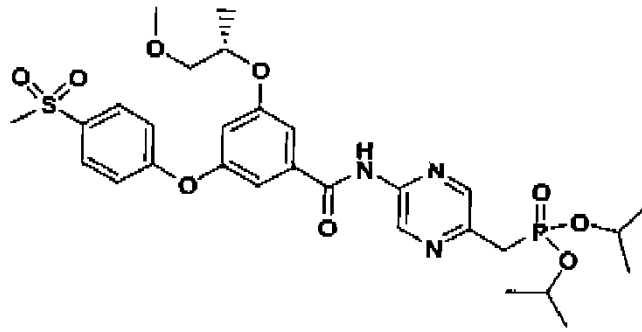
Y-X-CO- es

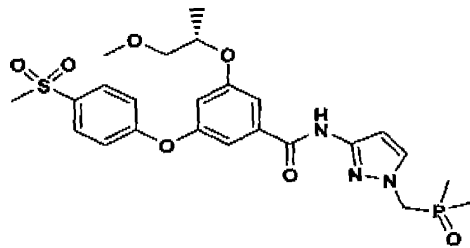


5 un compuesto seleccionado de



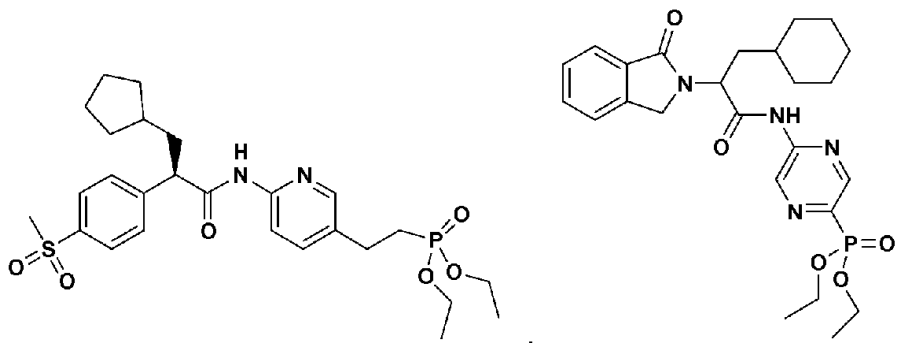
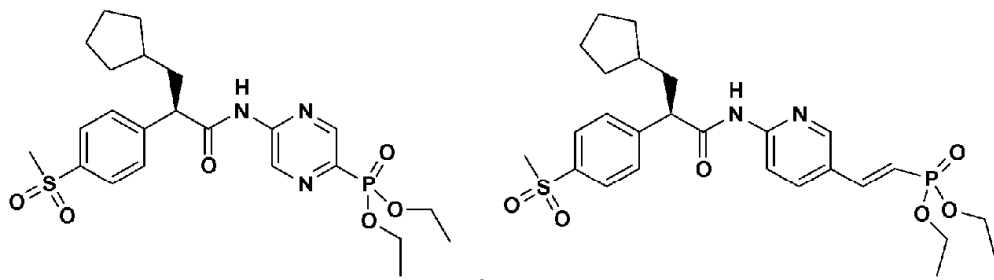
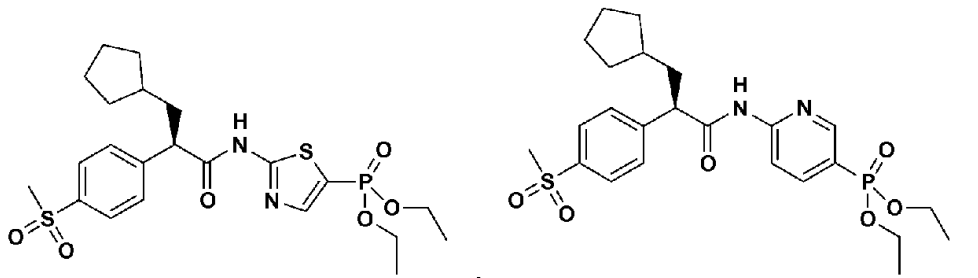


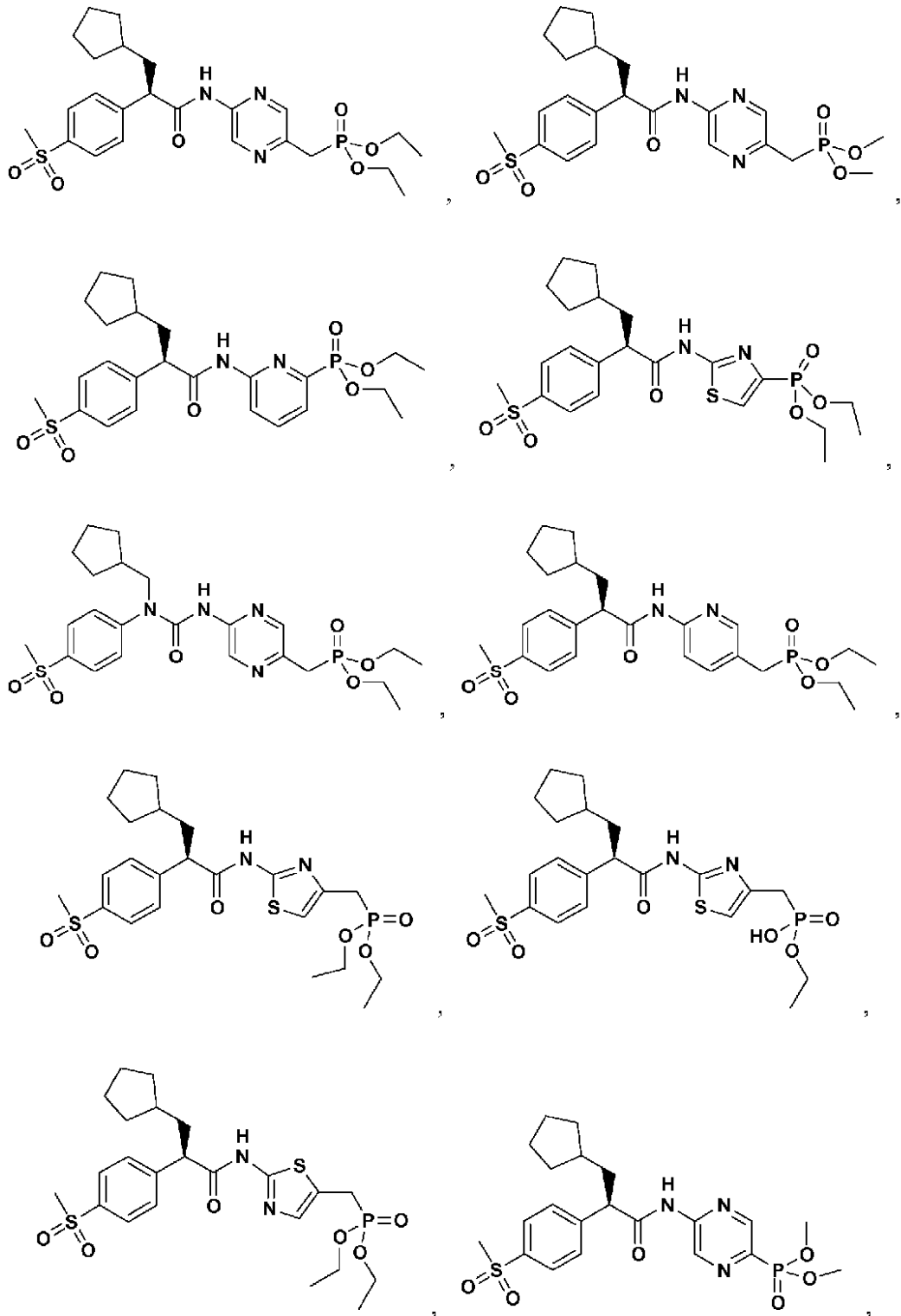


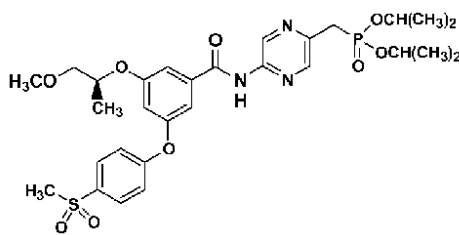
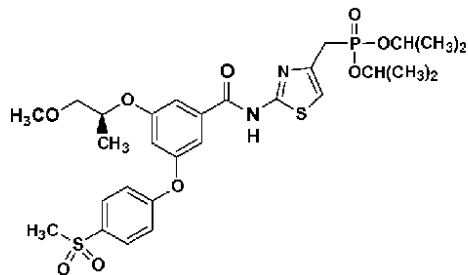
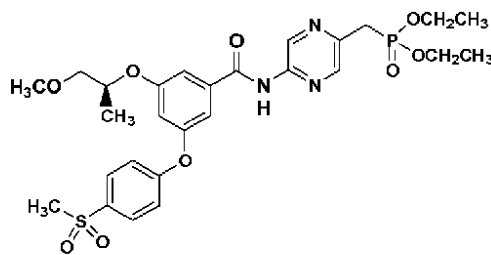
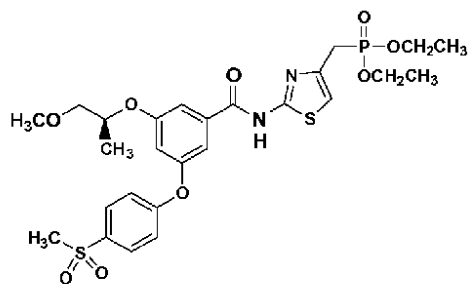
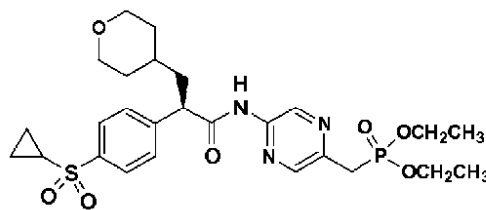
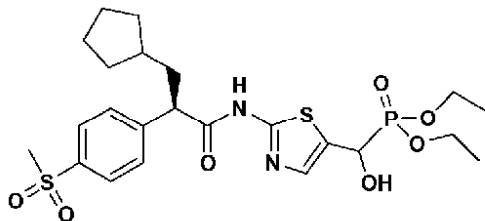
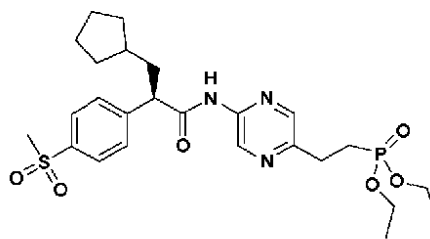
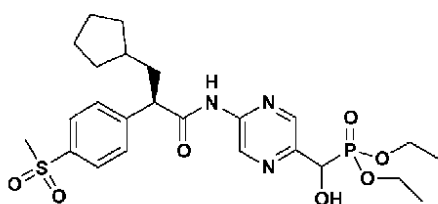
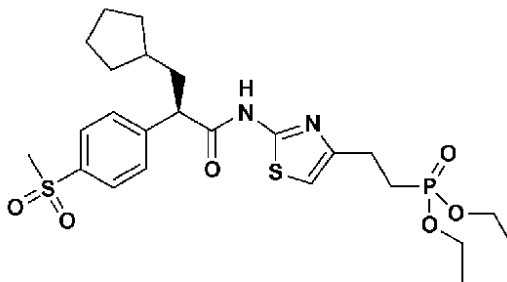
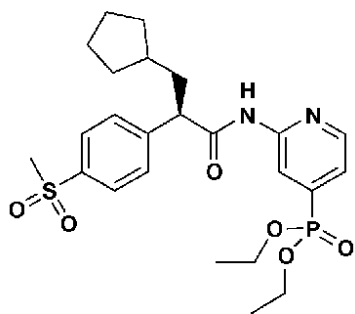


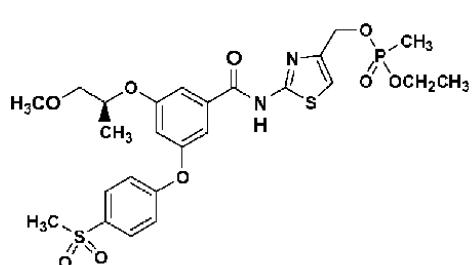
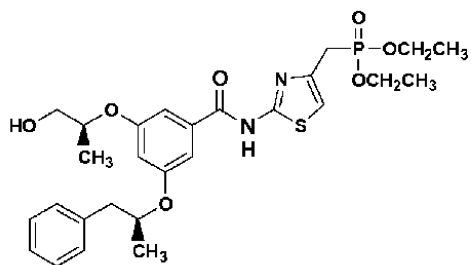
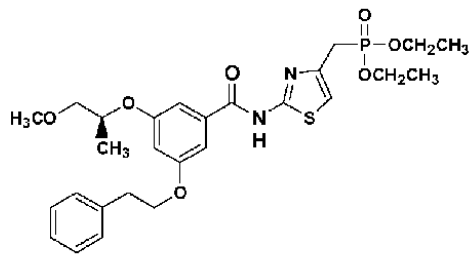
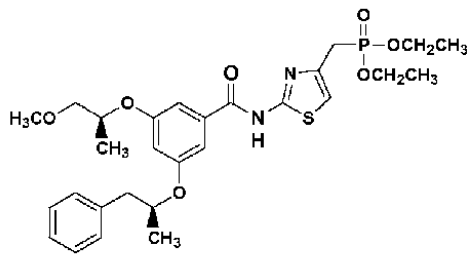
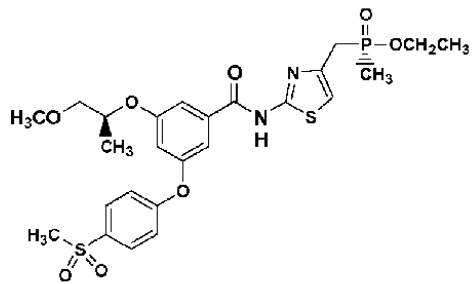
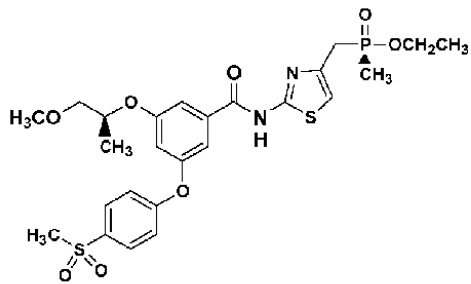
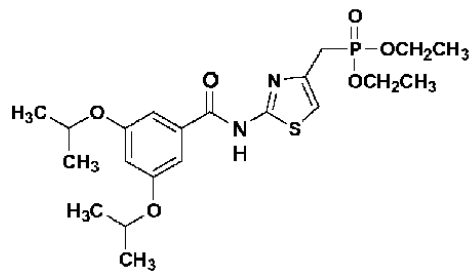
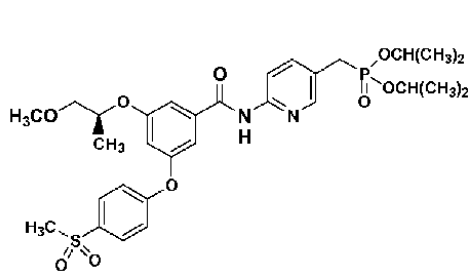
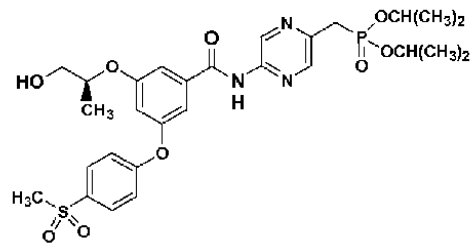
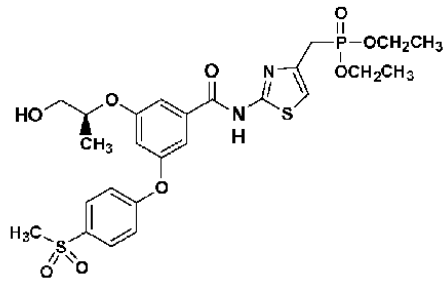
todos los estereoisómeros de los mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

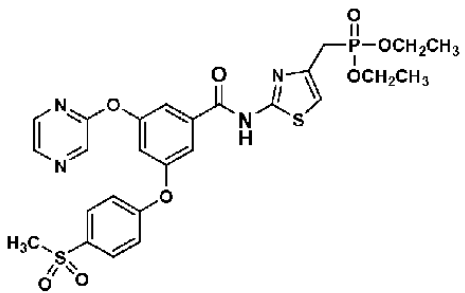
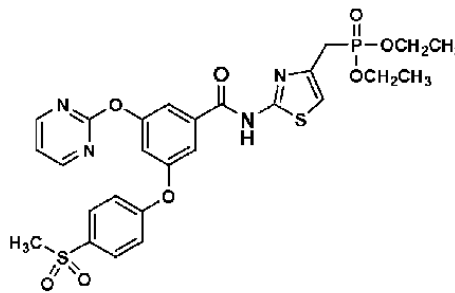
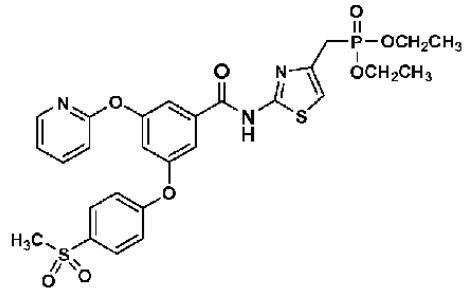
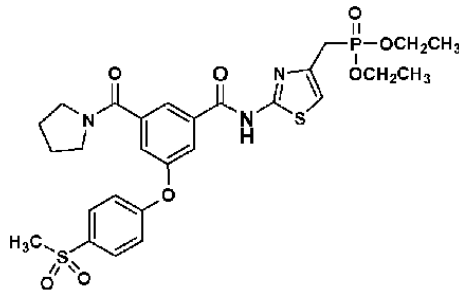
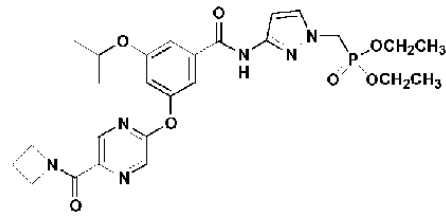
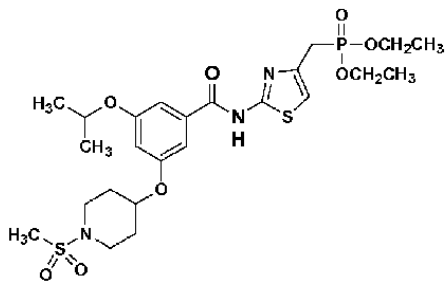
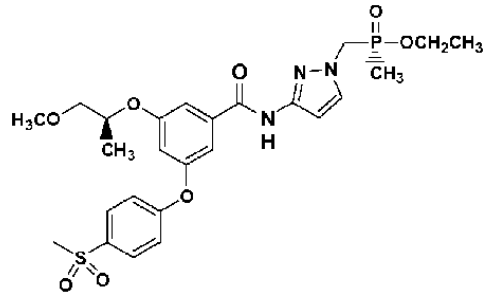
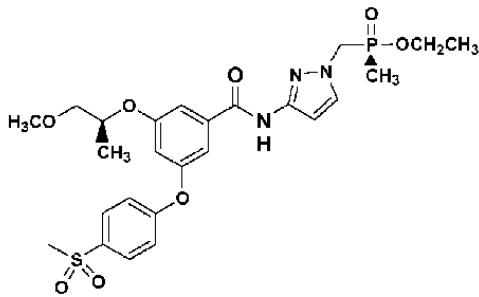
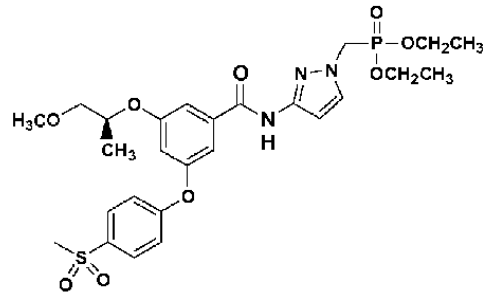
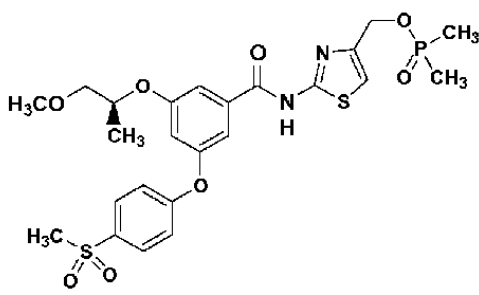
Los ejemplos de compuestos preferentes según la presente invención incluyen, pero sin limitación, los siguientes:

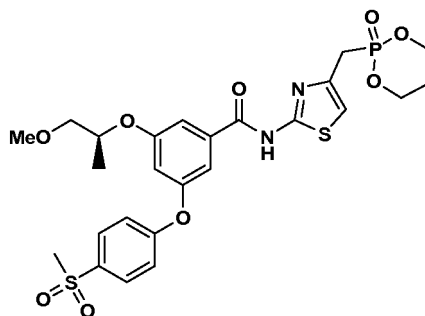












Los compuestos de la presente invención activan o potencian la actividad de la enzima glucocinasa. En consecuencia, los compuestos de la presente invención pueden usarse en el tratamiento de múltiples enfermedades o trastornos asociados con un déficit de glucocinasa, tales como diabetes y afecciones relacionadas, complicaciones microvasculares asociadas con diabetes, las complicaciones macrovasculares asociadas con la diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y sus afecciones constituyentes y otras enfermedades. Los ejemplos de enfermedades o trastornos asociados con un déficit en la actividad de la enzima glucocinasa que pueden prevenirse, inhibirse o tratarse según la presente invención incluyen, pero sin limitación, diabetes, hiperglucemia, tolerancia a glucosa alterada, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, cicatrización retardada, aterosclerosis y sus secuelas, función cardíaca anormal, isquemia miocárdica, apoplejía, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL bajo, LDL alto, isquemia no cardíaca, infección, cáncer, restenosis vascular, pancreatitis, enfermedad neurodegenerativa, trastornos lipídicos, trastorno cognitivo y demencia, enfermedad ósea, lipodistrofia asociada con proteasa del VIH y glaucoma.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula I y composiciones farmacéuticas que usan dichos compuestos. En particular, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, solo o en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Además, según la presente invención, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en la prevención, inhibición o tratamiento de la progresión o la aparición de enfermedades o trastornos asociados con un déficit en la actividad de la enzima glucocinasa, tal como se ha definido anteriormente y se define a continuación, en las que se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I a un paciente mamífero, es decir, humano, con necesidad de tratamiento.

Los compuestos de la invención se pueden usar solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención, o en combinación con uno o más agentes terapéuticos distintos.

Además, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar las enfermedades tal como se han definido anteriormente y se definen a continuación, en el que se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un compuesto de fórmula I y otro compuesto de fórmula I y/o al menos un agente terapéutico de otro tipo a un paciente mamífero, es decir, humano, con necesidad de tratamiento.

En otra realización, los compuestos de la presente invención se seleccionan del grupo de los compuestos ejemplificados en los ejemplos.

En otra realización, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o uno o más agentes adicionales.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la invención para su uso en procedimientos para potenciar la actividad de la enzima glucocinasa que incluyen administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo, u opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos un agente terapéutico de otro tipo.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la invención para su uso en un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar la progresión o aparición de enfermedades o trastornos asociados con un déficit en la enzima glucocinasa que incluye la etapa de administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, con necesidad de prevención, inhibición o tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo, u opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos un agente terapéutico de otro tipo.

Los ejemplos de enfermedades o trastornos asociados con el déficit en la actividad de la enzima glucocinasa que pueden prevenirse, inhibirse o tratarse según la presente invención incluyen, pero sin limitación, las enfermedades o los trastornos expuestos anteriormente.

- 5 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la invención para su uso en un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar la progresión o aparición de diabetes, hiperglucemia, obesidad, dislipidemia, hipertensión y trastorno cognitivo que incluye la etapa de administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, con necesidad de prevención, inhibición o tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo, u opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos un agente terapéutico de otro tipo.
- 10 En otra realización más, la presente invención se refiere a compuestos de la invención para su uso en un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar la progresión o aparición de diabetes que incluye la etapa de administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, con necesidad de prevención, inhibición o tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo, u opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos un agente terapéutico de otro tipo.
- 15 En otra realización más, la presente invención se refiere a compuestos de la invención para su uso en un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar la progresión o aparición de hiperglucemia que incluye la etapa de administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, con necesidad de prevención, inhibición o tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo, u opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos un agente terapéutico de otro tipo.
- 20 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de la invención para su uso en un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar la progresión o aparición de obesidad que incluye la etapa de administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, con necesidad de prevención, inhibición o tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo, u opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos un agente terapéutico de otro tipo.
- 25 En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de la invención para su uso en un procedimiento para prevenir, inhibir o tratar la progresión o aparición de dislipidemia que incluye la etapa de administrar a un paciente mamífero, por ejemplo, un paciente humano, con necesidad de prevención, inhibición o tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, solo, u opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos un agente terapéutico de otro tipo.

30 Descripción detallada de la invención

- Los compuestos descritos en el presente documento pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo sustituido asimétricamente pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Se conoce bien en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, como por resolución de formas racémicas o por síntesis de materiales de partida ópticamente activos. Muchos isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles C=N y similares pueden estar presentes también en los compuestos descritos en el presente documento, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Se describen isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención y se pueden aislar como una mezcla de isómeros o de formas isómeras separadas. Se pretenden todas las formas quirales, diaestereómeras, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que se indique específicamente la forma estereoquímica o isomérica específica.
- 35
- 40

El término "sustituido", tal como se usa en el presente documento, significa que uno o más hidrógenos cualquiera del átomo o del anillo designado están reemplazados por una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces están reemplazados 2 hidrógenos en el átomo.

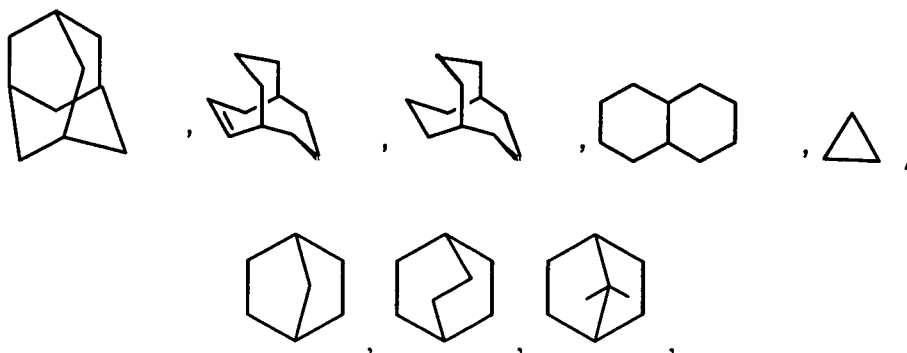
- 45 Cuando una variable (por ejemplo R^a), aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Así, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-2 R^a, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos grupos R^a, y en cada aparición R^a se selecciona independientemente a partir de la definición de R^a. Además, se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.
- 50

- 55 Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos de un anillo, entonces dicho sustituyente puede estar unido a cualquier átomo del anillo. Cuando un sustituyente se enumera sin indicar el átomo a través del que dicho sustituyente está unido al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede estar unido por medio de cualquier átomo de dicho sustituyente. Solo están permitidas las combinaciones de sustituyentes y/o variables si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

La expresión "alquilo inferior" o los términos "alquilo" o "alc", tal como se usan en el presente documento, solos o como parte de otro grupo, incluyen hidrocarburos tanto de cadena lineal como ramificada, que contienen 1 a 8

carbonos en la cadena normal, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetil-pentilo, y los diversos isómeros de cadena ramificada de los mismos.

- 5 A menos que se indique lo contrario, el término “cicloalquilo”, tal como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, incluye grupos hidrocarburos cíclicos saturados o parcialmente insaturados (que contienen 1 o 2 dobles enlaces) que contienen de 1 a 3 anillos, incluidos alquilo monocíclico, alquilo bicíclico (o bicicloalquilo) y alquilo tricíclico, que contienen un total de 3 a 20 átomos de carbono formando el anillo, preferentemente de 3 a 10 carbonos, formando el anillo y que pueden estar fusionados a 1 o 2 anillos aromáticos como se describe para arilo, que incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclododecilo, ciclohexenilo,



estando cualquiera de estos grupos opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes tales como halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, arilo, ariloxi, arilalquilo, cicloalquilo, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acilo, arilcarbonilamino, amino, nitro, ciano, tiol y/o alquiltio.

- 15 El término “alqueno”, tal como se usa en el presente documento, por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 8 carbonos en la cadena normal, que incluyen uno a seis enlaces dobles en la cadena normal, tales como vinilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 4-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 3-octenilo y similares.

- 20 A menos que se indique lo contrario, la expresión “alquino inferior” o el término “alquino”, tal como se usan en el presente documento, por sí mismos o como parte de otro grupo, se refieren a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos, preferentemente de 2 a 12 carbonos y más preferentemente de 2 a 8 carbonos en la cadena normal, que incluyen un triple enlace en la cadena normal, tales como 2-propinilo, 3-butinilo, 2-butinilo, 4-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 2-heptinilo, 3-heptinilo, 4-heptinilo, 3-octinilo, 3-noninilo, 4-decinilo, 3-undecinilo, 4-dodecinilo, y similares, y que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes, a saber, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, heteroarilo, cicloheteroalquilo, hidroxilo, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol y/o alquiltio.

Cuando los grupos alquilo, tal como se han definido anteriormente, tienen enlaces sencillos para unirse a otros grupos en dos átomos de carbono diferentes, se denominan grupos alquileo.

- 30 Cuando los grupos alqueno, tal como se han definido anteriormente y los grupos alquino, tal como se han definido anteriormente, respectivamente, tienen enlaces sencillos para su unión en dos átomos de carbono diferentes, se denominan “grupos alquilenilo” y “grupos alquinileno”, respectivamente.

El término “halógeno” o “halo”, tal como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo hace referencia a cloro, bromo, flúor y yodo, así como CF_3 , siendo cloro o flúor preferentes.

- 35 A menos que se indique lo contrario, el término “arilo”, tal como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 10 carbonos en la porción del anillo (tales como fenilo, bifenilo o naftilo, incluidos 1-naftilo y 2-naftilo).

A menos que se indique lo contrario, la expresión “alcoxi inferior” o los términos “alcoxi”, “ariloxi” o “aralcoxi”, tal como se usan en el presente documento, solos o como parte de otro grupo, incluyen cualquiera de los grupos alquilo, aralquilo o arilo anteriores unidos a un átomo de oxígeno.

- 40 A menos que se indique lo contrario, el término “amino”, tal como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a amino que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, tales como alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o tioalquilo. Estos

sustituyentes pueden estar adicionalmente sustituidos con un ácido carboxílico y/o cualquiera de los grupos R_3 o sustituyentes para R_3 tal como se han expuesto anteriormente. Además, los sustituyentes amino pueden tomarse conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos formando 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 4-morfolinilo, 4-tiamorfolinilo, 1-piperazinilo, 4-alquil-1-piperazinilo, 4-arilalquil-1-piperazinilo, 4-diarilalquil-

5 1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo o 1-azepinilo, opcionalmente sustituidos con alquilo, alcoxi, alquiltio, halo, trifluorometilo o hidroxilo.

A menos que se indique lo contrario, la expresión “alquiltio inferior” o los términos “alquiltio”, “ariltio” o “aralquiltio”, tal como se usan en el presente documento, solos o como parte de otro grupo, incluyen cualquiera de los grupos alquilo, aralquilo o arilo anteriores unidos a un átomo de azufre.

10 A menos que se indique lo contrario, la expresión “alquilamino inferior” o los términos “alquilamino”, “arilamino” o “arilalquilamino”, tal como se usan en el presente documento, solos o como parte de otro grupo, incluyen cualquiera de los grupos alquilo, aralquilo o arilo anteriores unidos a un átomo de nitrógeno.

El término “acilo” solo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo carbonilo unido a un radical orgánico, más particularmente el grupo $C(=O)R^e$, así como los grupos bivalentes $-C(=O)-$ o $-C(=O)R^e-$, que está unido a radicales orgánicos. El grupo R^e puede seleccionarse de entre alquilo, alquenilo, alquinilo, aminoalquilo, alquilo sustituido, alquenilo sustituido o alquinilo sustituido, tal como se definen en el presente documento, o cuando sea apropiado, el grupo bivalente correspondiente, por ejemplo alquilenilo, alquenilenilo y similares.

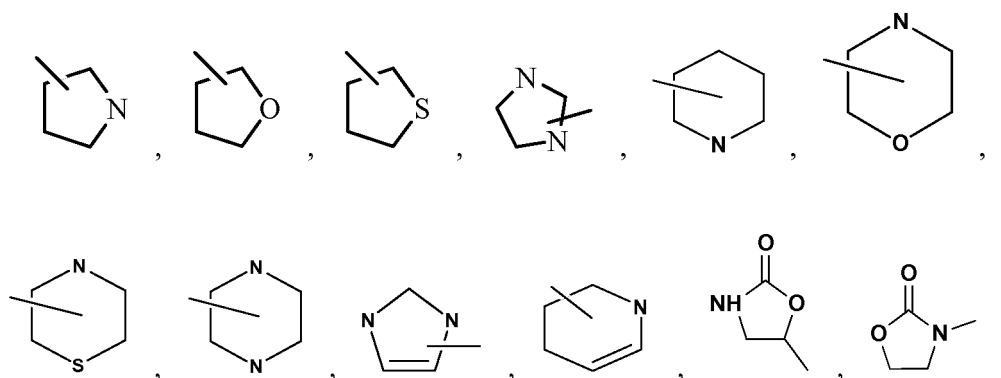
15 El término “heterociclo” o “heterocíclico” o “heterocicliilo” o “cicloheteroalquilo” se refiere a grupos monocíclico sustituidos y no sustituidos no aromáticos de 3 a 7 miembros, grupos bicíclicos de 7 a 11 miembros y grupos tricíclicos de 10 a 15 miembros, en los que al menos uno de los anillos tiene al menos un heteroátomo (O, S o N) (también denominados cicloheteroalquilo o heterocicloalquilo). Cada anillo de un grupo heterociclo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o de azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno, siempre que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menos, y adicionalmente siempre que el anillo contenga al menos un átomo de carbono. Los anillos fusionados que completan los grupos bicíclico y tricíclico

20 pueden contener solo átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados. Los átomos de nitrógeno y de azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. El grupo heterociclo puede estar unido a cualquier átomo de nitrógeno o de carbono disponible. El anillo heterociclo puede contener cero, uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo sustituido, alquinilo, nitro, ciano, oxo ($=O$), OR^a , SR^a , ($=S$), $-NR^aR^b$, $-N(alquilo)_3^+$, $-NR^aSO_2$, $-NR^aSO_2R^c$, $-SO_2R^c-SO_2NR^aR^b$, $-SO_2NR^aC(=O)R^b$, SO_3H , $-PO(OH)_2$, $-C(=O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(=O)NR^aR^b$, $-C(=O)(alquilenilo C_{1-4})NR^aR^b$, $-C(=O)NR^a(SO_2)R^b$, $-CO_2(alquilenilo C_{1-4})NR^aR^b$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aCO_2R^b$, $-NR^a(alquilenilo C_{1-4})CO_2R^b$, $=N-OH$, $=N-O-alquilo$, arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, en los que R^a , R^b y R^c son tal como se han definido anteriormente para grupos alquilo sustituidos y están también a su vez opcionalmente sustituidos tal como se ha expuesto

25 anteriormente. Cuando un heterociclo está sustituido con un anillo adicional, dicho anillo está a su vez opcionalmente sustituido con uno o dos de alquilo (C_{1-4}), alquenilo (C_{2-4}), halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, CF_3 , $O(alquilo C_{1-4})$, OCF_3 , $C(=O)H$, $C(=O)(alquilo C_{1-4})$, CO_2H , $CO_2(alquilo C_{1-4})$, $NHCO_2(alquilo C_{1-4})$, $-S(alquilo C_{1-4})$, $-NH_2$, $NH(alquilo C_{1-4})$, $N(alquilo C_{1-4})_2$, $N(alquilo C_{1-4})_3^+$, $SO_2(alquilo C_{1-4})$, $C(=O)(alquilenilo C_{1-4})NH_2$, $C(=O)(alquilenilo C_{1-4})NH(alquilo)$ y/o $C(=O)(alquilenilo C_{1-4})N(alquilo C_{1-4})_2$.

40 Los grupos monocíclicos ejemplares incluyen azetidino, pirrolidinilo, oxetano, imidazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, tetrahidropirano, morfolinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo y similares. Los grupos heterociclo bicíclicos ejemplares incluyen quinuclidinilo.

45 Los grupos heterociclo preferentes en compuestos de fórmula (I) incluyen



y



que pueden estar opcionalmente sustituidos.

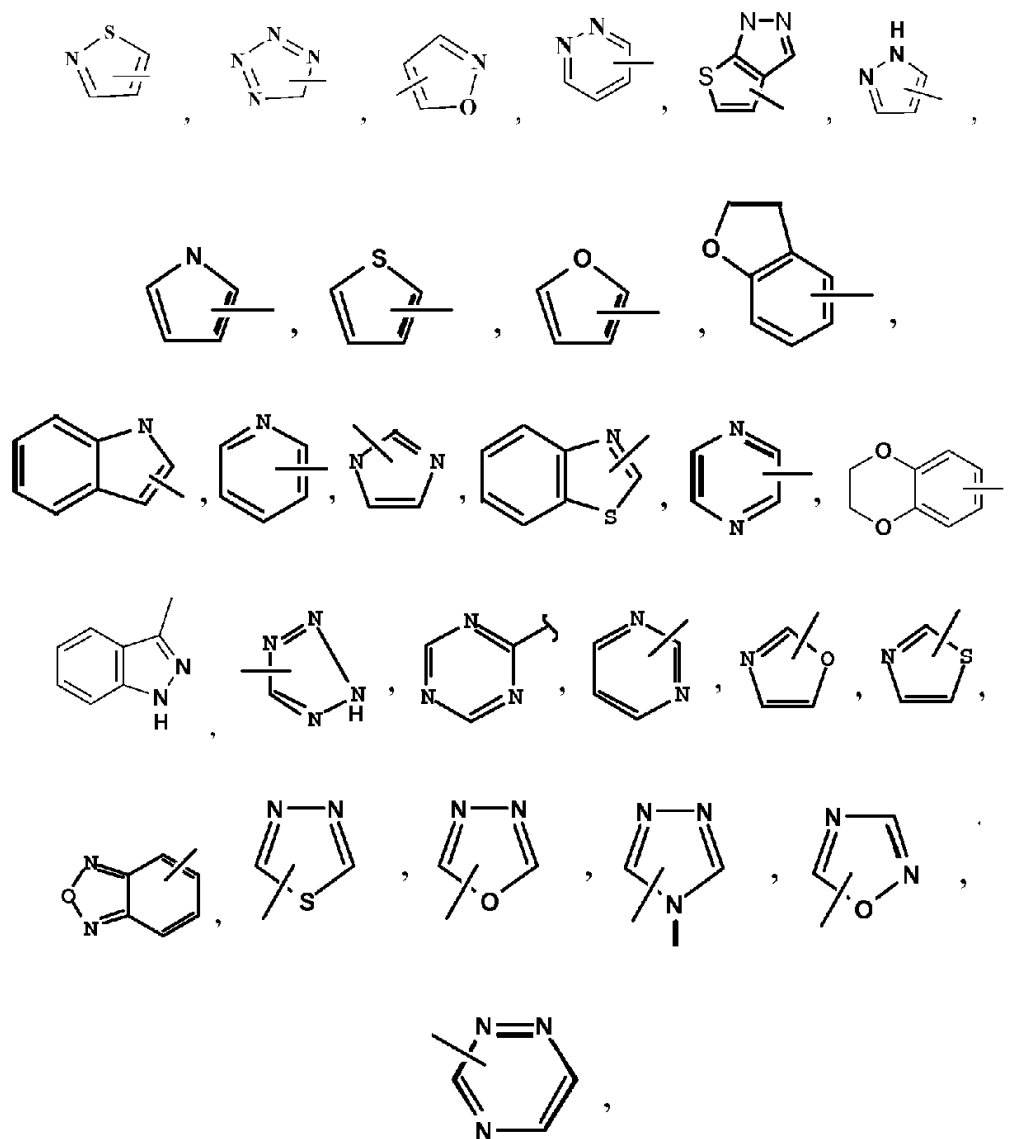
- 5 El término "heteroarilo", solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos monocíclicos aromáticos sustituidos o no sustituidos de 5 o 6 miembros, grupos bicíclicos de 9 o 10 miembros y grupos tricíclicos de 11 a 14 miembros que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos. Cada anillo del grupo heterociclo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o de azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno siempre que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menos y que cada anillo
- 10 contenga al menos un átomo de carbono. Los anillos fusionados que completan los grupos bicíclico y tricíclico pueden contener solo átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados y pueden incluir arilo, cicloalquilo, heteroarilo o cicloheteroarilo. Los átomos de nitrógeno y de azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los grupos heteroarilo que son bicíclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo totalmente aromático pero el otro anillo o
- 15 los otros anillos condensados pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo puede estar unido a cualquier átomo de nitrógeno o de carbono disponible de cualquier anillo.

Los grupos heteroarilo monocíclicos ejemplares incluyen pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo y similares.

- 20 Los grupos heteroarilo bicíclicos ejemplares incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, indolizinolo, benzofuranilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, dihidroisoindolilo, tetrahydroquinolinilo y similares.

- 25 Los grupos heteroarilo tricíclicos ejemplares incluyen carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

En compuestos de fórmula (I), los grupos heteroarilo preferidos incluyen



y similares.

5 El término “heterociclilalquilo” o “heterocicloalquilo” o “cicloheteroalquilalquilo”, tal como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos heterociclilo, tal como se han definido anteriormente, unidos por medio de un átomo de C o un heteroátomo a una cadena de alquilo.

El término “heteroarilalquilo” o “heteroarilalqueno”, tal como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo heteroarilo, tal como se ha definido anteriormente, unido por medio de un átomo de C o un heteroátomo a una cadena de alquilo, alquileno o alqueno, tal como se han definido anteriormente.

El término “ciano”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo CN.

10 El término “nitro”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -NO_2

El término “hidroxilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -OH .

15 A menos que se indique lo contrario, cuando se hace referencia a un arilo denominado específicamente (por ejemplo, fenilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), heterociclo (por ejemplo, pirrolidinilo) o heteroarilo (por ejemplo, imidazolilo), a menos que se indique específicamente de otra manera, la referencia se pretende que incluya anillos que tienen de 0 a 3, preferentemente 0-2, sustituyentes seleccionados a partir de los indicados anteriormente para los grupos arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, según sea apropiado.

El término “heteroátomos” incluirá oxígeno, azufre y nitrógeno.

El término “carbocíclico” significa un anillo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado en el que todos los átomos de todos los anillos son carbonos. Así, el término incluye anillos de cicloalquilo y anillos de arilo. El anillo carbocíclico puede estar sustituido, en cuyo caso los sustituyentes están seleccionados a partir de aquellos enumerados anteriormente para grupos cicloalquilo y arilo.

- 5 Cuando se usa el término “insaturado” en el presente documento para referirse a un anillo o grupo, el anillo o grupo puede estar totalmente insaturado o parcialmente insaturado.

En la memoria descriptiva, se pueden elegir grupos y sustituyentes de los mismos por parte de un experto en la técnica para proporcionar restos y compuestos estables y compuestos útiles como compuestos farmacéuticamente aceptables y/o compuestos intermedios útiles en la fabricación de compuestos farmacéuticamente aceptables.

- 10 La expresión “farmacéuticamente aceptable” se usa en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, según el juicio médico cabal, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, que corresponda a una relación razonable entre beneficio y riesgo.

- 15 Tal como se usa en el presente documento, “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a derivados de los compuestos divulgados en los que el compuesto parental se modifica preparando sales de ácidos o de bases del mismo.

- 20 Los términos “sal” o “sales” farmacéuticamente aceptables puede referirse a sales básicas formadas con bases inorgánicas u orgánicas. Dichas sales incluyen sales de amonio; sales de metal alcalino tales como sales de litio, sodio y potasio (que son preferentes); sales de metal alcalinotérreo tales como sales de calcio y magnesio; sales con bases orgánicas, tales como sales de tipo amina (por ejemplo sal de dicitclohexilamina, sales de benzatina, N-metil-D-glutamina e hidrabamina); y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares; y iones dipolares, los denominados “sales internas”. Son preferentes las sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas, aunque también son útiles otras sales, por ejemplo en el aislamiento o la purificación del producto.

- 25 El término “sal” y “sales” farmacéuticamente aceptables también incluye sales de adición de ácidos. Éstas se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos fuertes, tales como ácidos minerales, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido fosfórico o un ácido halohídrico tal como HCl o HBr, con ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono que están no sustituidos o sustituidos, por ejemplo, con halógeno, por ejemplo ácido acético, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo ácido oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, ftálico o tereftálico, tales como ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo ácido ascórbico, glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico, tales como aminoácidos (por ejemplo ácido aspártico o glutámico o lisina o arginina), o ácido benzoico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos alquil (C₁-C₄)-sulfónicos o arilsulfónicos que están no sustituidos o sustituidos, por ejemplo con halógeno, por ejemplo ácido metilsulfónico o p-toluenosulfónico.

- 35 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto parental que contiene un resto ácido o básico, mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de base o ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o del ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente son preferentes medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. La lista de las sales adecuadas se encuentra en Remington’s Pharmaceutical Sciences, 17^a Edición, 40 Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418, divulgación que se incorpora en el presente documento por referencia.

En la memoria descriptiva, se pueden elegir grupos y sustituyentes de los mismos por parte de un experto en la técnica para proporcionar restos y compuestos estables y compuestos útiles como compuestos farmacéuticamente aceptables y/o compuestos intermedios útiles en la fabricación de compuestos farmacéuticamente aceptables.

- 45 El término “tautómero” se refiere a compuestos de la fórmula I y las sales de los mismos que pueden existir en su forma tautómera, en la que se transponen átomos de hidrógeno a otras partes de la moléculas y se reordenan los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas consecuentemente. Se entenderá que todas las formas tautómeras, en la medida en que las mismas puedan existir, están incluidas dentro de la invención.

- 50 Además, los compuestos de la fórmula I, subsiguientemente a su preparación, preferentemente, se aíslan y se purifican para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual o superior al 99 % de un compuesto de fórmula I (compuesto I “sustancialmente puro”), que después se usa o se formula tal como se describe en el presente documento. Dichos compuestos “sustancialmente puros” de fórmula I se contemplan también en el presente documento como parte de la presente invención.

- 55 Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, tanto en mezcla como en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de carbono, incluido cualquiera de los sustituyentes R, y/o mostrar polimorfismo. Por consiguiente, el compuesto de fórmula I puede existir en formas enantiómeras o diastereómeras o en mezclas de las

mismas. Los procedimientos de preparación pueden usar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales de partida. Cuando se preparan productos diastereoméricos o enantioméricos, se pueden separar mediante procedimientos convencionales, por ejemplo, cristalización cromatográfica o fraccional.

- 5 “Compuesto estable” y “estructura estable” se pretende que indiquen un compuesto que sea suficientemente resistente para sobrevivir al aislamiento con un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y a la formulación en un agente terapéutico eficaz. Se pretende que la presente invención realice compuestos estables.

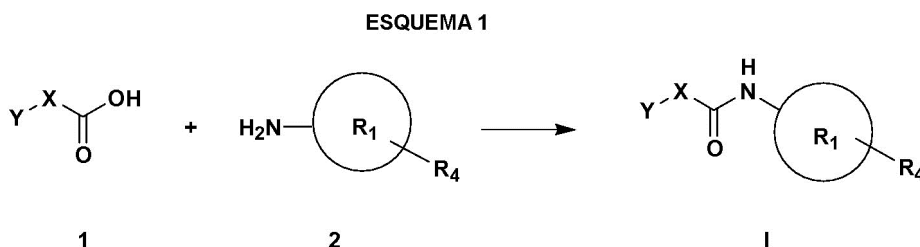
Se pretende que “cantidad terapéuticamente eficaz” incluya una cantidad de un compuesto de la presente invención solo o una cantidad de la combinación de compuestos reivindicada o una cantidad de un compuesto de la presente invención en combinación con otros ingredientes activos para tratar o prevenir eficazmente diabetes y/u obesidad.

- 10 Tal como se usa en el presente documento, “tratar” o “tratamiento” abarca el tratamiento de un estado patológico en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluye: (a) prevenir que tenga lugar un estado patológico en un mamífero, en particular cuando dicho mamífero está predispuesto al estado patológico pero todavía no se ha diagnosticado que lo tenga; (b) inhibir el estado patológico, es decir, detener su desarrollo, (c) aliviar el estado patológico, es decir, provocar la regresión del estado patológico.

15 SÍNTESIS

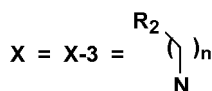
Los compuestos de fórmula I pueden prepararse como se muestra en los esquemas de reacción siguientes y la descripción de los mismos, así como los procedimientos de la literatura relevantes que pueden usarse por parte de un experto en la técnica. Los reactivos y procedimientos ejemplares para estas reacciones aparecen más adelante y en los Ejemplos de trabajo. La protección y la desprotección en los Esquemas siguientes puede llevarse a cabo mediante procedimiento conocidos en general en la técnica (véase, por ejemplo, Greene, T.W. and Wuts, P.G.M., Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª Edición, 1999 [Wiley]).

- 20 La síntesis de compuestos de fórmula I se describe en el Esquema 1. El ácido carboxílico 1 se acopla con amina 2 siguiendo condiciones de la literatura estándar, tal como: (1) el uso de cloruro de oxililo con DMF catalítico para formar el intermedio cloruro de ácido seguido por la reacción subsiguiente con amina 2 en presencia de una base de amina; o (2) el tratamiento de la mezcla de 1 y 2 con un reactivo de acoplamiento tal como DEPBT (Li *et al.*, Org. Lett., 1999, 1:91). Cuando se representa el anillo heteroaromático R₁ en el Esquema 1 y en todos los esquemas subsiguientes que se describen más adelante, pueden estar presentes los sustituyentes de anillo opcionales R₅ y R₆:



- 30 Los procedimientos para la síntesis de ejemplos pertinentes de ácido carboxílico 1 pueden encontrarse en la literatura (las referencias incluyen, pero no están limitadas a, las solicitudes PCT Intl. siguientes: para X-1, documentos WO 2000/058293, WO 2001/083465, WO 2001/085706, WO 2001/085707, WO 2002/046173, WO 2003/095438, WO 2004/052869, WO 2004/072031, WO 2004/063194, WO 2004/072066, WO 2005/103021, WO 2006/016194, WO 2006/016174, WO 2006/016178; para X-2, documentos WO 2002/008209, WO 2004/063194; para X-4, documentos WO 2001/044216, WO 2004/072031, WO 2004/072066, WO 2004/063194, WO 2002/014312, WO 2005/103021, WO 2006/016194; para X-5, documento WO 2004/063179; para X-6, documentos WO 2003/000262, WO 2003/000267, WO 2003/080585, WO 2003/015774, WO 2004/045614, WO 2004/046139, WO 2004/076420, WO 2005/121110; WO 2006/040528, WO 2006/040529, WO 2006/125972, WO 2007/007040, WO 2007/007041, WO 2007/007042, WO 2007/0017649; para X-7, documento WO 2001/083478; para X-8, documento WO 2002/048106; para X-9, documento WO 2004/031179.

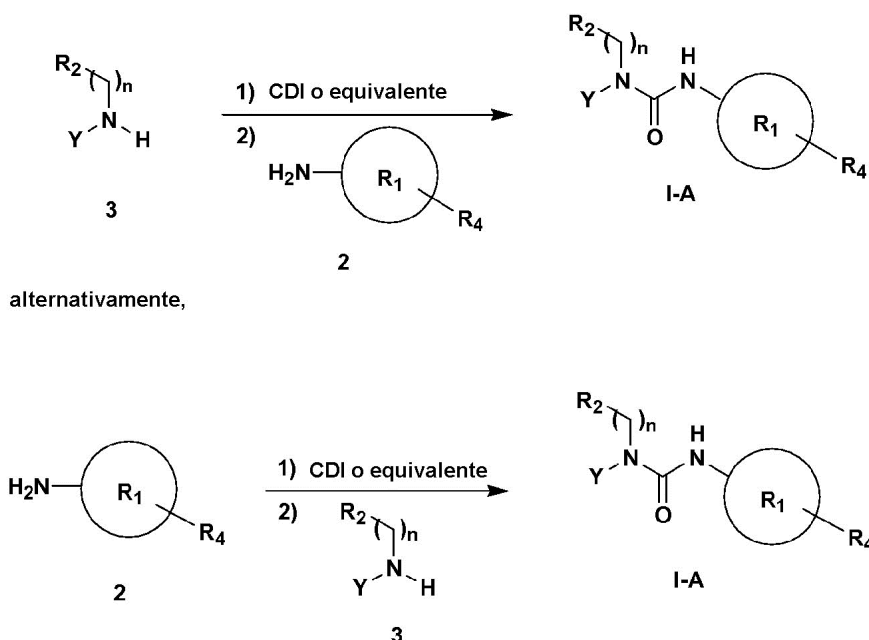
- 40 La síntesis de compuestos de urea de fórmula I, en la que



se describe en el Esquema 2. La amina 3 puede tratarse con un reactivo tal como carbonildiimidazol, cloroformiato de 4-nitrofenilo, fosgeno, o un derivado de fosgeno tal como difosgeno o trifosgeno, seguido por la adición de amina 2 para proporcionar el producto de urea de fórmula I deseado. Alternativamente, la amina 2 puede tratarse primero

con un reactivo tal como carbonildiimidazol (u otros reactivos similares tal como se han descrito anteriormente), seguido por la adición de amina 3 para proporcionar ureas de fórmula I-A.

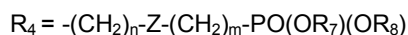
ESQUEMA 2



alternativamente,

Los procedimientos de síntesis de ejemplos pertinentes de amina 3 están disponibles en la literatura (las referencias incluyen las solicitudes PCT Int. siguientes: WO2003/055482 y WO2004/002481; y Castellano *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15: 1501).

El Esquema 3 describe un enfoque general a la síntesis de amina 2A en la que

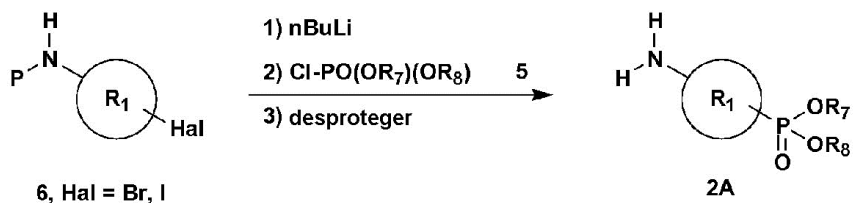
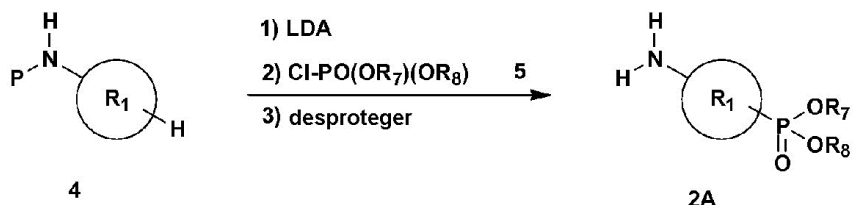


Z = enlace

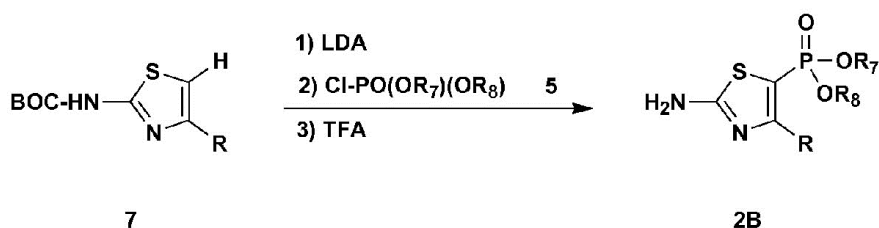
10 m y n = 0

es decir, cuando el grupo fosfonato resultante está unido directamente al anillo heteroaromático, R_1 . Un heteroarilo sustituido con amino protegido 4 con un sustituyente hidrógeno activado adecuadamente se desprotona con una base fuerte tal como LDA o n-butil-litio. El anión resultante se hace reaccionar con un clorofosfato de dialquilo 5 para dar como resultado la unión directa del grupo fosfonato a R_1 . La eliminación de los grupos protectores proporciona la amina 2A. Alternativamente, el heteroarilo sustituido con halógeno 6 también puede convertirse en el mismo intermedio aniónico mediante intercambio halógeno-metal por medio de reacción con una base tal como n-butil-litio. Este enfoque también puede extenderse a la síntesis de ácidos fosfónicos mediante el uso de un reactivo tal como N,N-dietilclorometilfosfonamida para hacerlo reaccionar con el intermedio anión (Rumthao *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, 14:5165-5170). Por ejemplo, la tiazolamina protegida 7 puede desprotonarse como se muestra en el Esquema 3 usando una base tal como LDA o n-BuLi y fosfonarse tal como se describe para dar, después de la desprotección, la tiazolamina sustituida con 5-fosfonato 2B (South *et al.*, *J. Het. Chem.*, 1991, 28:1017).

ESQUEMA 3



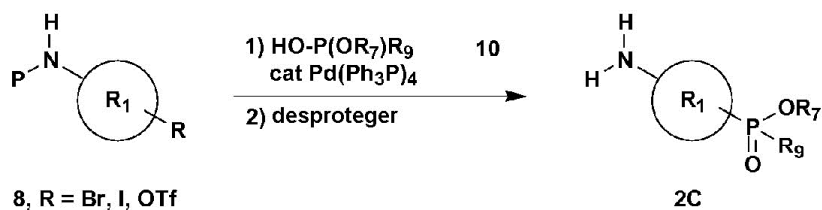
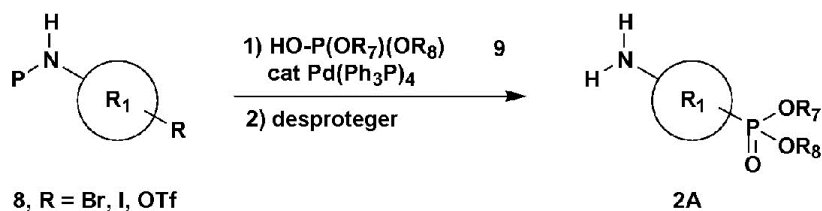
por ejemplo,



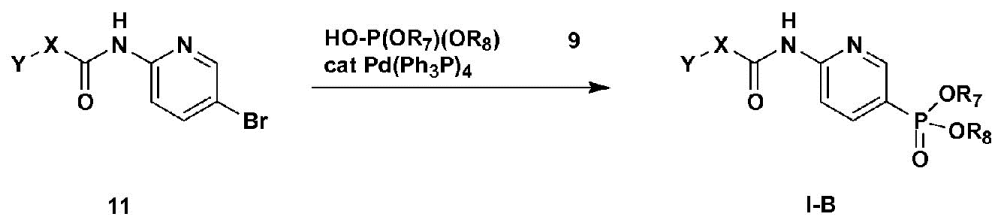
Las reacciones descritas en el Esquema 3 anterior y los Esquemas 4, 5, 6, 7 y 8 siguientes también pueden llevarse a cabo en compuestos en los que el grupo Y-X-CO- ya ha sido acilado dando la amina 2 y en las que la química esté permitida por la estructura compatible en Y-X-CO- y/o el uso de grupos protectores apropiados.

- 5 El esquema 4 describe otro enfoque a la síntesis de amina 2A. La heteroarilamina protegida 8 que contiene un sustituyente tal como bromo, yodo o triflato se acopla a fosfito de dialquilo 9 en presencia de una cantidad catalítica de catalizador de paladio (0), tal como tetraquis-trifenilfosfina-paladio (0) para proporcionar, después de la desprotección, la heteroarilamina sustituida con fosfonato 2A (Hirao *et al.*, *Synthesis*, 1981, 56-57). El uso del reactivo 10 en esta reacción proporciona el fosfinato 2C correspondiente (Rumthao *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, 14:5165-5170). Por ejemplo, la reacción entre la bromopiridina 11 y fosfito de dialquilo 9 catalizada por Pd(Ph₃P)₄ proporciona el compuesto de piridina fosfonilado I-B. El compuesto 11 se obtiene acoplado ácido 1 a 5-bromo-2-aminopiridina del modo descrito en el Esquema 1.

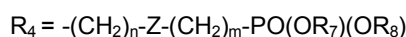
ESQUEMA 4



- por ejemplo,



El Esquema 5 describe la síntesis de compuestos de fórmula I en la que



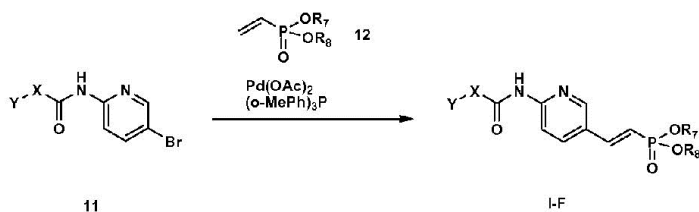
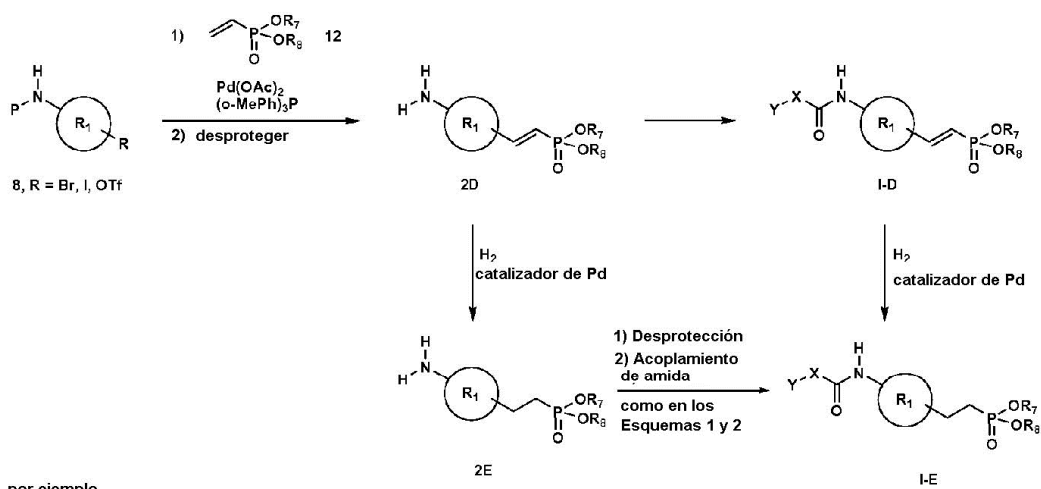
Z = alqueno o etileno

5 m y n = 0

10 conectando de este modo el grupo fosfonato al anillo heteroaromático con un enlazador de dos carbonos. Una heteroarilamina protegida adecuada 8 se acopla a fosfonato de vinilo 12 en presencia de cantidades catalíticas de un catalizador de Pd(II) tal como Pd(OAc)₂ y ligando de fosfina tal como tri-*o*-tolilfosfina para dar un producto intermedio fosfonato de vinilo (Xu *et al.*, *Synthesis*, 1983, 556-558). La eliminación de grupos protectores proporciona la amina de fosfonato de vinilo 2D que se convierte en I-D, el compuesto correspondiente de fórmula I en la que Z = alqueno (vinilo) del modo descrito en los Esquemas 1 y 2. La hidrogenación en presencia de Pd (0) catalítico de 2D y 1D proporciona los compuestos de fosfonato unido a etileno (dos carbonos), 2E y 1-E. Tal como se ha mencionado anteriormente, estas transformaciones pueden realizarse sobre un intermedio totalmente elaborado tal como la conversión descrita de amida de aminopirazina 11 al producto de pirazina sustituida con fosfonato de vinilo I-F.

15

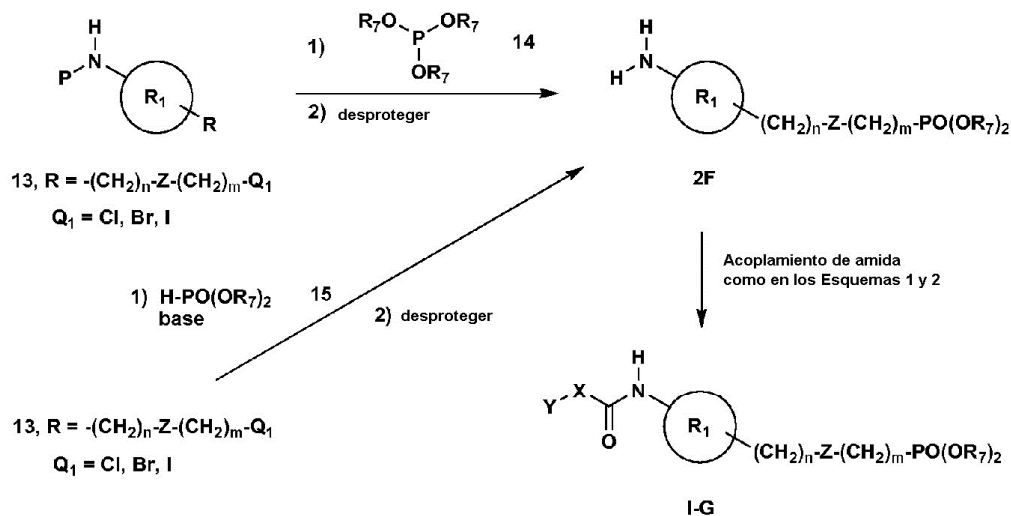
ESQUEMA 5



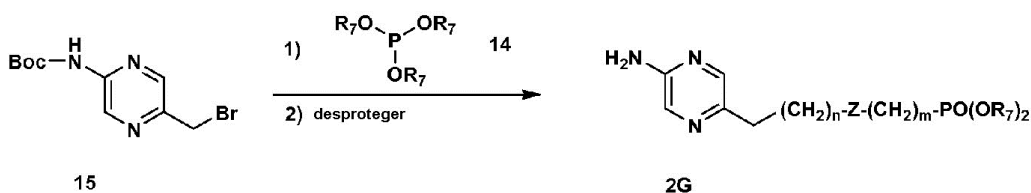
El Esquema 6 describe la síntesis de compuestos de fórmula I en la que los grupos fosfonato o fosfinato presentes en R_4 se incorporan usando las reacciones de Arbusov (Engel, R., Handbook of Organophosphorus Chemistry, 1992 [Marcel Dekker]) o Michaelis-Becker (Engel, R., Handbook of Organophosphorus Chemistry, 1992 [Marcel Dekker]).

- 5 En la reacción de Arbusov, el haluro de alquilo 13 se calienta con fosfito de trialquilo 14 para proporcionar, después de la eliminación de grupos protectores, la amina 2F. La amina 2F se convierte en compuestos de fórmula IG del modo descrito en los Esquemas 1 y 2. Cuando se lleva a cabo usando $R_9\text{P}(\text{OR}_7)_2$ en vez de fosfito de trialquilo 14, se obtiene el producto de éster fosfónico correspondiente (es decir, cuando $R_4 = -(\text{CH}_2)_n\text{-Z}-(\text{CH}_2)_m\text{-PO}-(R_9)(\text{OR}_7)$ (Kapustin *et al.*, Org. Lett., 2003, 5:3053-3057). En la reacción de Michaelis-Becker, el compuesto 13 se hace reaccionar con fosfito de dialquilo 15 en presencia de una base para proporcionar, después de la eliminación de grupos protectores, la amina 2F. La amina 2F puede convertirse en compuestos de fórmula I-G por medios descritos en los Esquemas 1 y 2. Por ejemplo, la 5-bromometilpirazina protegida con Boc puede calentarse con fosfito de trialquilo 14 para dar, después de la eliminación del grupo Boc, la amina de pirazina sustituida con fosfometilo 2G, que puede convertirse en compuestos de fórmula I tal como se ha descrito anteriormente.
- 10

ESQUEMA 6

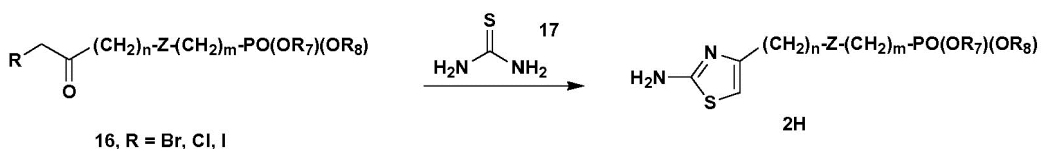


por ejemplo,

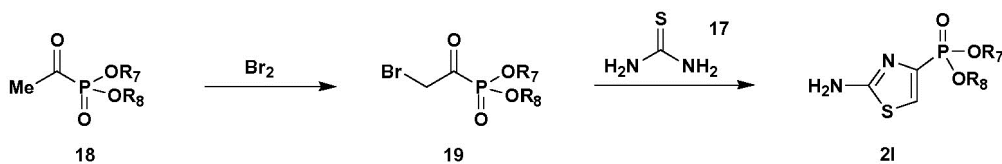


5 El Esquema 7 describe la síntesis de compuestos de fórmula I en la que el anillo heteroaromático R₁ es un tiazol. En este esquema, el grupo fosfonato o fosfinato incorporado a un precursor acíclico conduce a la formación del anillo heteroaromático. En una síntesis de tiazol de Hantzsch estándar, la halocetona 16 se hace reaccionar con tiourea 17 para formar el 2-aminotiazol sustituido en la posición 4 2H. Por ejemplo, el ácido acetilfosfónico 18 se trata con bromo para formar la α-halocetona 19. La reacción de 19 con tiourea 17 proporciona el 5-fosfona-2-aminotiazol 2I (Ohler *et al.*, Chem. Ber., 1984, 117:3034-3047). Los aminotiazoles 2H y 2I pueden convertirse en compuestos de fórmula I por medios descritos en los Esquemas 1 y 2.

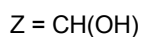
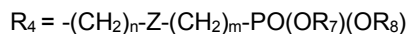
ESQUEMA 7



por ejemplo,



10 El Esquema 8 describe la síntesis de compuestos de fórmula I en la que

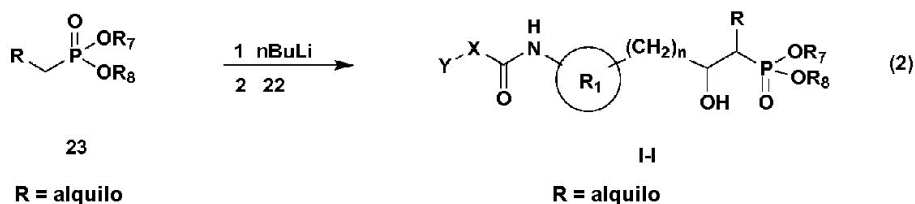
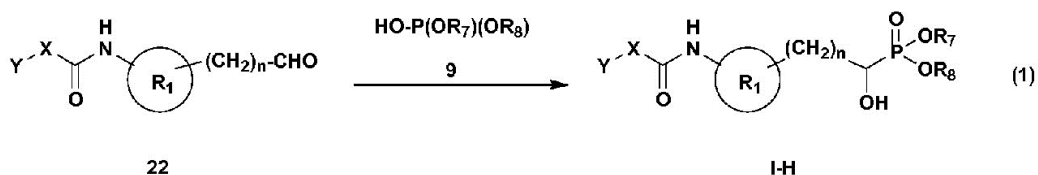


m = 0, 1

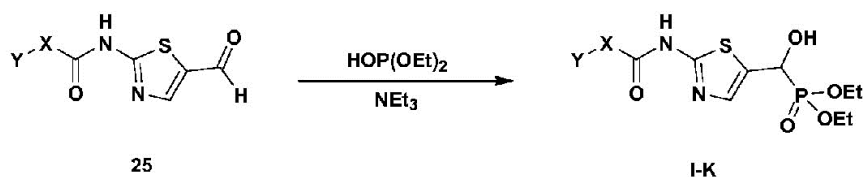
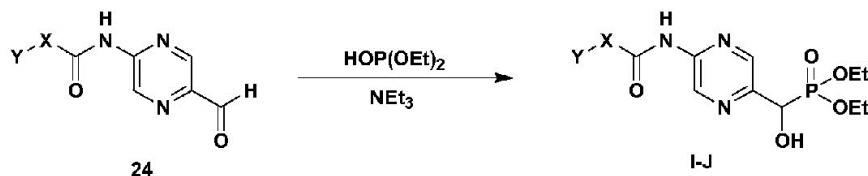
n = 0, 1, 2

es decir, compuestos en los que R₄ contiene un metileno sustituido con hidroxilo [Z = CH(OH)] ubicado entre el anillo heteroaromático R₁ y el grupo fosfonato. En la ecuación (1), la reacción de fosfito de dialquilo 9 con aldehído 22 en presencia de una base tal como trietilamina o DBN da el producto de hidroxifosfonato I-H (Caplan *et al.*, J. Chem. Soc. Perkin I, 2000, 3:421-437), que representa un compuesto de fórmula I en la que Z = CH(OH), n = 0, 1, 2 y m = 0. En la ecuación (2), el fosfonato de alquilo 23 se trata con una base tal como n-BuLi, seguida por la adición de aldehído 22 para dar el producto de hidroxifosfonato I-I (Mikolajczyk *et al.*, Synthesis, 1984, 691-694), que representa un compuesto de fórmula I en la que Z = CH(OH), n = 0, 1, 2 y m = 1. Por ejemplos, la pirazina 24 y el tiazol 25 se convierten como se muestra en los hidroxifosfonatos, I-J e I-K, correspondientes.

ESQUEMA 8



por ejemplo,



El Esquema 9 describe la síntesis de compuestos de fórmula I en la que

R₄ = -(CH₂)_n-Z-(CH₂)_m-PO(OR₇)(OR₈)

Z = CH(OR₉)

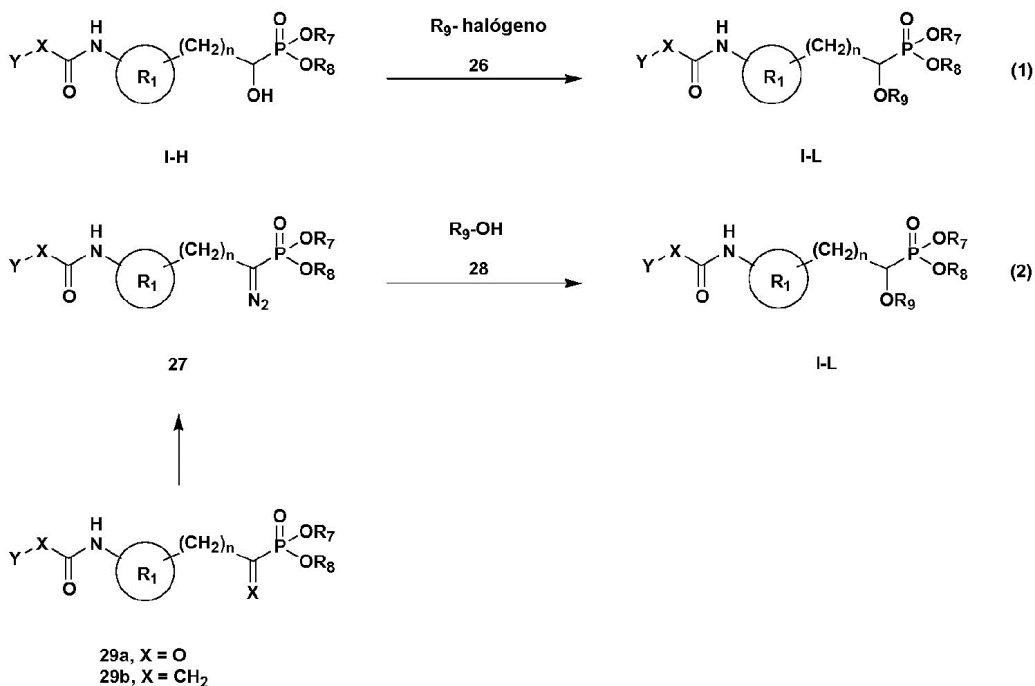
15 m = 0

n = 0, 1, 2

es decir, compuestos en los que R₄ contiene un metileno sustituido con alcoxi [Z = CH(OR₉)] ubicado entre el anillo heteroaromático R₁ y el grupo fosfonato. En la ecuación (1), los productos de hidroxifosfonato del Esquema 8 pueden alquilarse con haluros de alquilo activos 26 adecuados para dar los fosfonatos de alfa-alcoxi I-L (Wroblewski *et al.*, Tetrahedron Asymmetry, 2002, 13:845-850). Alternativamente, la ecuación (2) representa la reacción de inserción de alcoholes 28 catalizada por rodio con alfa-diazofosfonatos 27 que también proporciona compuestos I-L (Cox, G. *et al.*, Tetrahedron, 1994, 50: 3195-3212; Moody, C. *et al.*, Tetrahedron Asymmetry, 2001, 12:1657-1661).

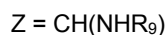
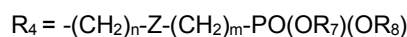
La preparación de alfa-diazofosfonatos 28 se ha descrito mediante la transferencia directa de diazo a la cetona correspondiente 29a (Regitz, M., *Tetrahedron Lett.*, 1968, 9:3171-3174). Alternativamente, los diazofosfonatos 28 pueden obtenerse mediante descomposición catalizada con bases de las alfa-toluenosulfonilhidrazidas derivadas de los cetofosfonatos 29b correspondientes (Marmor, R. *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1971, 36:128-136). Los alfa-cetofosfonatos 29a pueden sintetizarse directamente a partir de alfa-hidroxifosfonatos (I-H) por oxidación usando un reactivo tal como CrO₃ (Kaboudin, B. *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41:3169-2171). Alternativamente, la reacción de Arbusov entre un cloruro de ácido y fosfito de trialquilo proporciona el alfa-cetofosfonato correspondiente (Marmor, R., *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1971, 36:128-136). Los procedimientos para la síntesis de fosfonatos tales como 29a se han descrito anteriormente.

ESQUEMA 9



10

El Esquema 10 describe la síntesis de compuestos de fórmula I en la que



$$m = 0$$

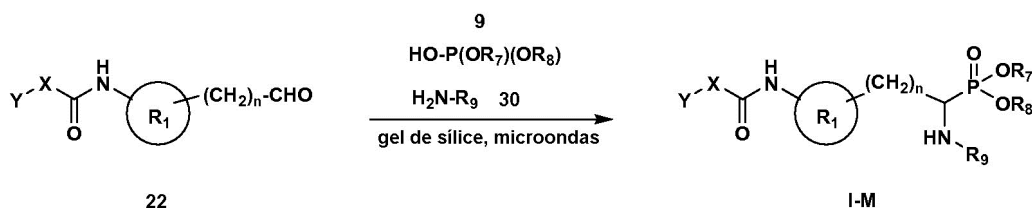
15

$$n = 0, 1, 2$$

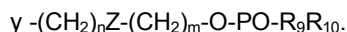
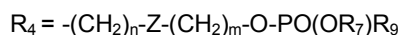
20

es decir, compuestos en los que R₄ contiene un metileno sustituido con amino [Z = CH(NHR₉)] ubicado entre el anillo heteroaromático R₁ y el grupo fosfonato. En el Esquema 10, puede hacerse reaccionar el aldehído 22 con un fosfito de dialquilo 9 y amina 30 para dar el fosfonato sustituido con alfa-amino I-M llevando a cabo la reacción en presencia de gel de sílice y radiación de microondas (Zhan *et al.*, *Chem. Lett.*, 2005, 34:1042-1043). Otros procedimientos implican la formación previa de la imina correspondientes resultante de la condensación del aldehído 22 y la amina 30, que está seguida por la reacción con el fosfito de dialquilo 9 en presencia de diversos catalizadores tales como ácidos de Lewis (Laschat and Kunz, *Synthesis*, 1992, 90). Además, pueden usarse otros catalizadores para la síntesis en un recipiente descrita en el Esquema 10 (por ejemplo el uso de Sml₂ se describe en Xu *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.*, 2003, 4728).

ESQUEMA 10

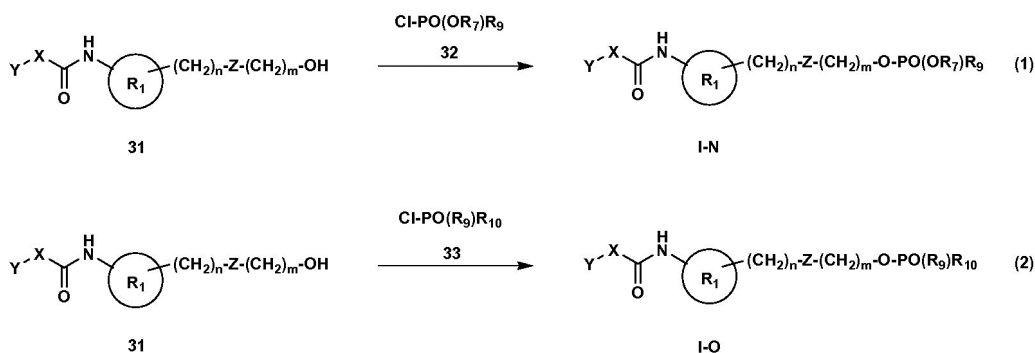


El Esquema 11 describe la síntesis de compuestos de fórmula I en la que

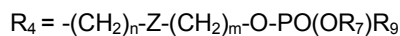


- 5 La reacción del precursor de alcohol 31 con el cloruro de fosfonilo 32 o cloruro de fosfinilo 33 en presencia de una base tal como piridina o trietilamina proporciona el compuesto de fosfonato I-N (ecuación 1) o el compuesto de fosfinato I-O (ecuación 2). Además de la reacción mostrada para la síntesis de fosfonatos I-N, otros procedimientos incluyen la esterificación directa de un ácido fosfónico o el uso de la reacción de Mitsunobu (Saady *et al.*, Tetrahedron Lett., 1995, 36:2239-2242). La preparación de ésteres fosfónicos del ácido dimetilfosfónico (I-O en la que R_9 y $R_{10} = Me$) se ha descrito usando cloruro de dimetilfosfinilo y tetrazol en presencia de piridina para producir un intermedio fosfinil-tetrazólide (solicitud PCT Intl. WO 2000/078763).

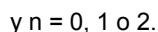
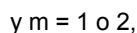
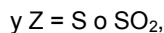
ESQUEMA 11



El Esquema 12 describe la síntesis de compuestos de fórmula I en la que

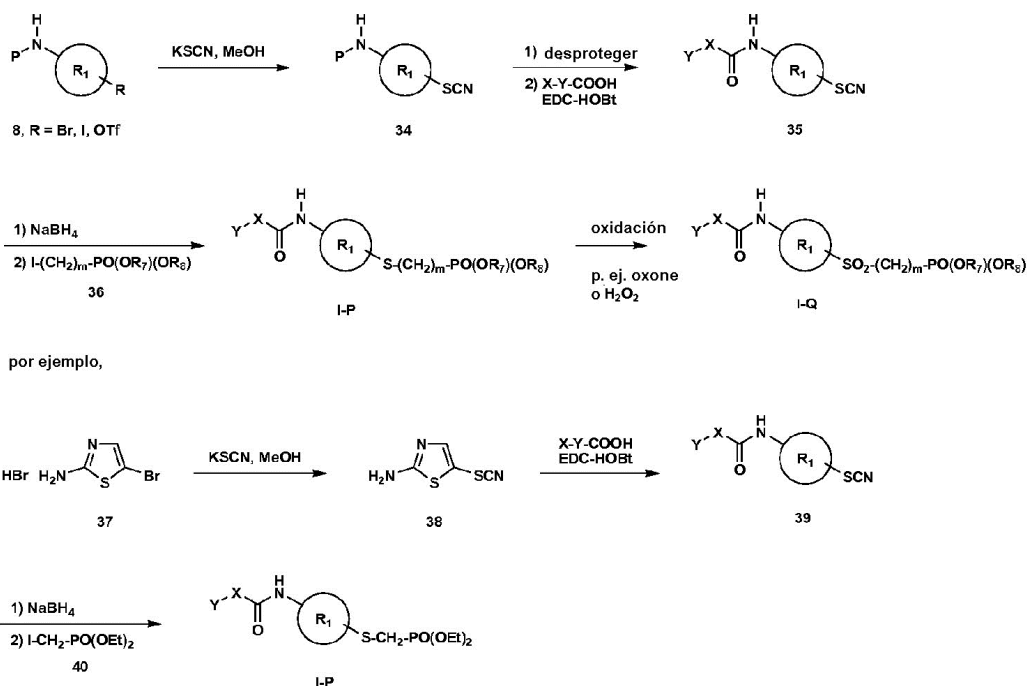


- 15 $\text{y } -(CH_2)_nZ-(CH_2)_m-O-PO-(R_9)R_{10},$

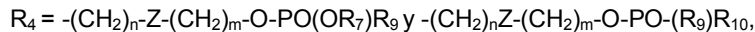


- 20 La reacción de un intermedio heteroaromático sustituido con halógeno activado adecuadamente 8 con tiocianato de potasio da el intermedio tiocianato 34. En este punto, pueden eliminarse los grupos protectores y el compuesto heteroaromático de amino se acopla con el ácido 1 usando medios estándar tales como EDC-HOBt para dar el intermedio 35. El tratamiento de tiocianato 35 con $NaBH_4$ proporciona el intermedio de tiol correspondiente que se alquila con el haluro sustituido 36 para dar compuestos de la fórmula I en la que $Z = S$ (I-P). El tratamiento del producto I-P con agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno y oxone da compuestos de fórmula I en la que $Z = SO_2$ (I-Q). Por ejemplo, el tratamiento de la sal HBr de 2-amino-5-bromotiazol (37) con, por ejemplo, tiocianato de potasio, proporciona el tiocianato 38. El producto de aminotiocianato se acila con ácido 1 usando medios estándar para dar la amida 39. La reducción del grupo tiocianato de 39 con un reactivo tal como $NaBH_4$, seguida por la alquilación del tiol libre resultante con fosfonato de yodometilo 40 da compuestos de fosfonato de la fórmula I en la que $Z = S$, $m = 1$ y $n = 0$ (I-P).

ESQUEMA 12



El Esquema 13 describe la síntesis de compuestos de fórmula I en la que



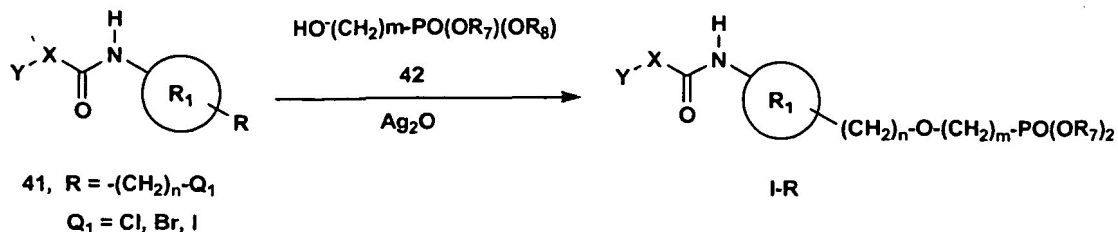
y Z = O,

5 y m = 1 o 2,

y n = 0, 1 o 2.

La reacción de un intermedio heteroaromático sustituido con halógeno activado adecuadamente 41 con el intermedio de fosfonato sustituido con hidroxilo 42 en presencia de óxido de plata proporciona I-R, el compuesto de fosfonato de la fórmula I en la que Z = O, m = 1 o 2, y n = 0, 1 o 2 (Flor *et al.*, J. Med. Chem., 1999, 42:2633-2640).

ESQUEMA 13

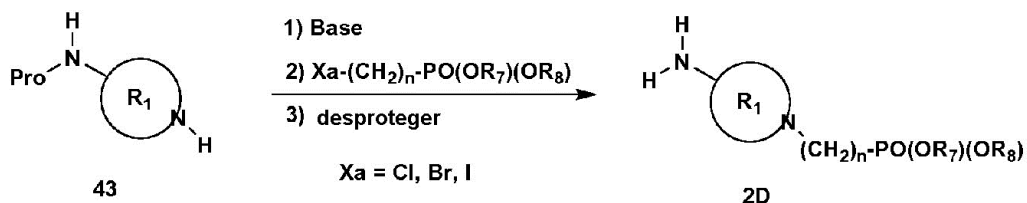


10

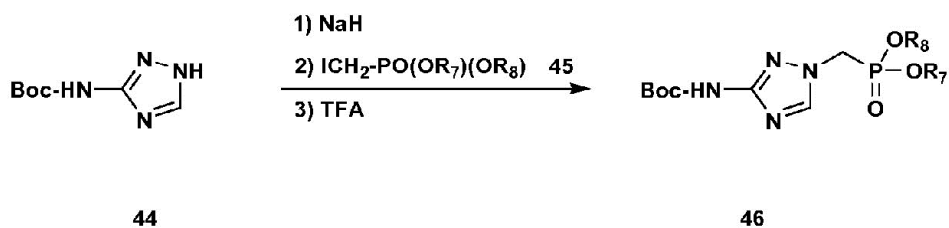
El Esquema 14 describe una síntesis general de amina 2D, en la que el resto fosfonato o fosfinato (ilustrado en dicho esquema por un fosfonato) se une al heterociclo R₁ por medio de un átomo de nitrógeno en vez de un átomo de carbono. Un (pro)amino-heterociclo tal como 43 puede desprotonarse con una base, seguido por alquilación con un haluro apropiado que contenga el resto fosfonato/fosfinato, seguido por desprotección para dar la amina 2D. Esto se ilustra mediante el ejemplo del triazol protegido con N-Boc 44, que se desprotona con una base (por ejemplo NaH), y después se alquila con un fosfonato de yodometilo 45. La desprotección del grupo N-Boc proporciona después el fosfonato de aminotriazol 46 (no reivindicado). Por otra parte, en determinados casos, el amino-heterociclo no necesita estar protegido, tal como se ilustra en el caso del pirazol 47, que puede desprotonarse con una base tal como KOtBu y alquilarse preferentemente en el nitrógeno de anillo con electrófilos tales como un fosfonato de yodometilo 45 para formar el producto 48.

20

ESQUEMA 14

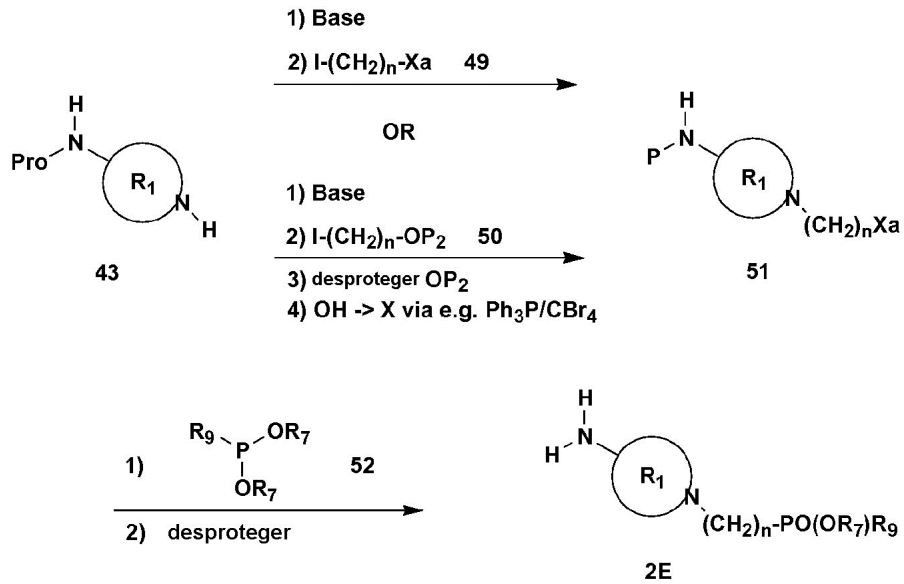


- por ejemplo



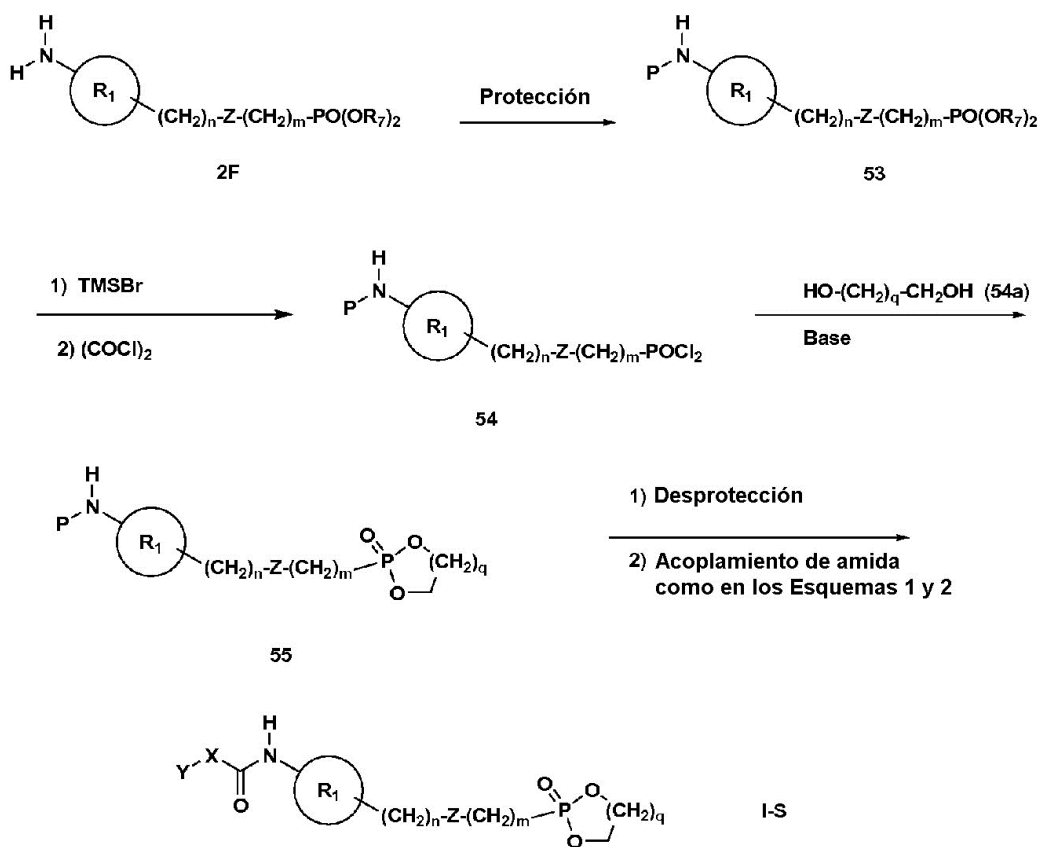
Un enfoque representativo alternativo a fosfonatos/fosfinatos N-alkilados se muestra en el Esquema 15. La amina 43 puede desprotonarse con una base apropiada y hacerse reaccionar con un yoduro tal como 49 (que contiene un grupo funcional Xa, por ejemplo Cl, Br, OTs) para dar el heterociclo N-alkilado 51. Alternativamente, la amina puede hacerse reaccionar con un yoduro tal como 50 (que contiene, por ejemplo, un grupo hidroxilo protegido OP₂, que puede desprotegerse subsiguientemente y convertirse en un haluro mediante procedimientos conocidos, por ejemplo Ph₃P/CBr₄) para proporcionar el heterociclo N-alkilado 51. Este intermedio se puede hacer reaccionar después con cualquier fosfato de trialquilo (reacción de Arbusov) como se describe en el Esquema 6 para proporcionar un fosfonato, o como se muestra aquí. Cuando el haluro 51 se hace reaccionar con el fosfonito 52, el producto es el éster fosfónico 2E correspondiente (referencia: Kapustin *et al.*, Org. Lett., 2003, 5:3053-3057).

ESQUEMA 15



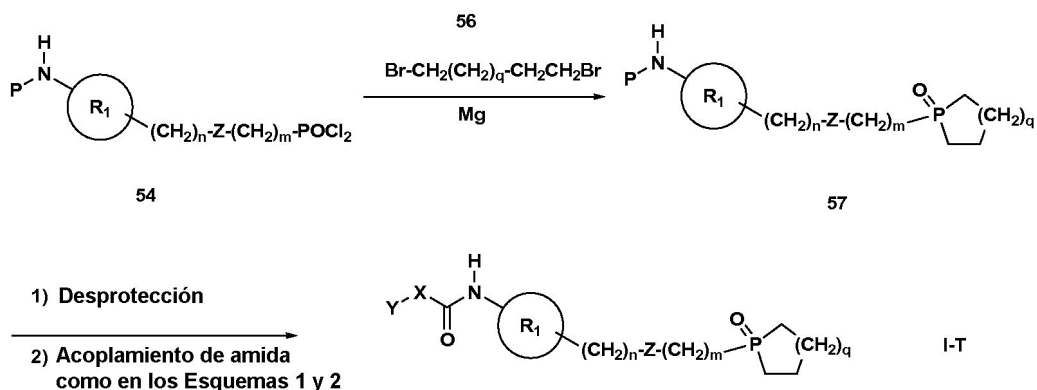
5 El Esquema 16 describe la síntesis de compuestos de fórmula I-S que contienen ésteres de fosfonato. El diéster de fosfonato del intermedio amina 2F se protege (por ejemplo, como una carbanato de terc-butilo o como un carbamato de bencilo) para dar el fosfonato 53, que se desalquila con un agente tal como bromometilsilano. El éster bis-trimetilsilílico del ácido fosfórico resultante se hace reaccionar directamente con cloruro de oxalilo para dar el dicloruro de fosforilo 54. El intermedio 54 se convierte en el fosfonato cíclico 55 por reacción con un diol apropiado en presencia de una base (referencia: Notter *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2007, 17:113-117). La desprotección de 55 da la amina correspondiente, que se convierte fácilmente después en compuestos de fórmula I-S mediante los procedimientos descritos previamente en los Esquemas 1 y 2.

ESQUEMA 16



De forma similar, el Esquema 17 describe la síntesis de compuestos de fórmula I-T que contienen óxidos de fosfina cíclicos. El dicloruro de fosforilo 54 puede hacerse reaccionar con un reactivo de Grignard a partir de un dibromuro 56 y magnesio para proporcionar el óxido de fosfina cíclico 57 (ref: R. Polniaszek *et al.*, J. Org. Chem., 1991, 56:3137-3146). La desprotección de 57 da la amina correspondiente, que se convierte después en compuestos de fórmula I-T mediante los procedimientos descritos previamente en los Esquemas 1 y 2.

ESQUEMA 17



El Esquema 18 describe la síntesis de compuestos de fórmula I-U que contienen fosfinatos cíclicos. El diclorofosfato de etilo se hace reaccionar con un reactivo de Grignard formado a partir del dibromuro 56 y magnesio para dar el éster de fosfinato cíclico 58 (ref: R. Polniaszek *et al.*, J. Org. Chem., 1991, 56:3137-3146). El éster 58 se desalquila (por ejemplo, con bromotrimetilsilano). El éster trimetilsilílico del ácido fosfónico resultante se hace reaccionar directamente con un agente de cloración (por ejemplo cloruro de oxalilo) para dar el cloruro de fosforilo 59, que se hace reaccionar después con alcohol 31 en presencia de una base para dar compuestos de fórmula I-U.

PPAR-gamma de no tiazolidinadiona; moduladores de PPAR-gamma selectivos (SPPARM; por ejemplo metaglidasen de Metabolex); agonistas de PPAR-alfa; agonistas duales de PPAR-alfa/gamma; agonistas de PPAR delta, panagonistas de PPAR-alfa/gamma/delta; inhibidores de SGLT2; inhibidores de dipeptidil-peptidasa-IV (DPP4); inhibidores de aldosa reductasa; agonistas de RXR: JTT-501, MX-6054, DRF2593, LG100268; inhibidores de la oxidación de ácidos grasos: clomoxir, etomoxir; inhibidores de α -glucosidasa: precosa, acarbosa, miglitol, emiglitato, voglibosa, MDL-25,637, camiglibosa, MDL-73,945; agonistas beta: BRL 35135, BRL 37344, Ro 16-8714, ICI D7114, CL 316,243, TAK-667, AZ40140; inhibidores de fosfodiesterasa, tanto de tipo AMPc como GMPc: sildenafil, L686398: L-386,398; agonistas de amilina: pramlintida, AC-137; inhibidores de la lipoxigenasa: masoprocal; análogos de somatostatina: BM-23014, seglitida, octreotida; antagonistas de glucagón: BAY 276-9955; agonistas de la señalización de insulina, miméticos de insulina, inhibidores de PTP1B: L-783281, TER17411, TER17529; inhibidores de gluconeogénesis: GP3034; análogos y antagonistas de somatostatina; agentes antilipolíticos: ácido nicotínico, acipimox, WAG 994; agentes estimulantes del transporte de glucosa: BM-130795; inhibidores de glucosa sintasa cinasa: cloruro de litio, CT98014, CT98023; y agonistas del receptor de galanina.

Otras tiazolidinadonas incluyen MCC-555 de Mitsubishi (divulgado en la patente de Estados Unidos N° 5.594.016), farglitazar de Glaxo-Wellcome (GI-262570), englitazona (CP-68722, Pfizer) o darglitazona (CP-86325, Pfizer), isaglitazona (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), NN-2344 o balaglitazona (Dr. Reddy/NN), o YM-440 (Yamanouchi).

Los agonistas duales de PPAR-alfa/gamma incluyen muraglitazar (Bristol-Myers Squibb), tesaglitazar (Astra/Zeneca), naveglitazar (Lilly/Ligand); AVE-0847 (Sanofi-Aventis); TAK-654 (Takeda), así como los divulgados por Murakami *et al.*, "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation-Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma; Effect of PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes 47:1841-1847 (1998), documentos WO 01/21602 y U.S. 6.414.002, usando las dosificaciones indicadas en los mismos, siendo los compuestos designados como preferentes, preferentes para su uso en el presente documento. Los agonistas de PPAR-delta adecuados incluyen, por ejemplo, GW-501516 (Glaxo). Los panagonistas de PPAR-alfa/gamma/delta adecuados incluyen, por ejemplo, GW-677954 (Glaxo).

Los antagonistas de alfa 2 también incluyen los divulgados en el documento WO 00/59506, usando las dosis indicadas en el mismo.

Los inhibidores de SGLT2 adecuados incluyen T-1095, florizina, WAY-123783 y los descritos en el documento WO 01/27128.

Los inhibidores de DPP4 adecuados incluyen saxagliptina (Bristol-Myers Squibb), vildagliptina (Novartis) y sitagliptina (Merck), así como los divulgados en los documentos WO 99/38501, WO 99/46272, WO 99/67279 (PROBIODRUG), WO 99/67278 (PROBIODRUG), WO 99/61431 (PROBIODRUG), NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina) (Novartis) divulgada por Hughes *et al.*, Biochemistry, 38(36):11597-11603, 1999, TSL-225 (ácido triptofil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico) divulgado por Yamada *et al.*, Bioorg. & Med. Chem. Lett., 8: 1537-1540 (1998), 2-cianopirrolididas y 4-cianopirrolididas, divulgadas por Ashworth *et al.*, Bioorg. & Med. Chem. Lett., Vol. 6, N° 22, páginas 1163-1166 y 2745-2748 (1996), usando las dosificaciones indicadas en las referencias anteriores.

Los inhibidores de aldosa reductasa adecuados incluyen los divulgados en el documento WO 99/26659.

Las meglitinidas adecuadas incluyen nateglinida (Novartis) o KAD1229 (PF/Kissei).

Los ejemplos de péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) incluyen amida de GLP-1(1-36), amida de GLP-1(7-36), GLP-1(7-37) (divulgados en la patente de Estados Unidos N° 5.614.492 por Habener), así como AC2993 (Amylin) y LY-315902 (Lilly).

Otros agentes antidiabéticos que pueden usarse en combinación con compuestos de la invención incluyen ergoset y D-quirositol.

Los agentes antisquémicos adecuados incluyen, pero sin limitación, los descritos en Guía de Referencia Médica (PDR) e inhibidores de NHE, incluidos los divulgados en el documento WO 99/43663.

Los ejemplos de agentes antiinfecciosos adecuados son agentes antibióticos que incluyen, pero sin limitación, los descritos en Guía de Referencia Médica (PDR).

Los ejemplos de agentes reductores de lípidos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de MTP, inhibidores de HMG CoA reductasa, inhibidores de escualeno sintetasa, derivados de ácido fibrico, inhibidores de ACAT, inhibidores de lipoxigenasa, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores del cotransportador de Na^+ /ácido biliar ileal, reguladores al alza de la actividad del receptor de LDL, secuestrantes de ácido biliar, inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol (por ejemplo, torcetrapib (Pfizer)) y/o ácido nicotínico y derivados del mismo.

Los inhibidores de MTP que pueden usarse como se ha descrito anteriormente incluyen los divulgados en la patente

de Estados Unidos N° 5.595.872, la patente de Estados Unidos N° 5.739.135, la patente de Estados Unidos N° 5.712.279, la patente de Estados Unidos N° 5.760.246, la patente de Estados Unidos N° 5.827.875, la patente de Estados Unidos N° 5.885.983 y la patente de Estados Unidos N° 5.962.440.

5 Los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa que pueden usarse en combinación con uno o más compuestos de fórmula I incluyen mevastatina y compuestos relacionados como los divulgados en la patente de Estados Unidos N° 3.983.140; lovastatina (mevinolina) y compuestos relacionados como los divulgados en la patente de Estados Unidos N° 4.231.938; pravastatina y compuestos relacionados como los divulgados en la patente de Estados Unidos N° 4.346.227; simvastatina y compuestos relacionados como los divulgados en las patentes de Estados Unidos N° 4.448.784 y 4.450.171. Otros inhibidores de la HMG-CoA-reductasa que se pueden usar en el presente documento
10 incluyen, pero sin limitación, fluvastatina, divulgada en la patente de Estados Unidos N° 5.354.772; cerivastatina, divulgada en las patentes de Estados Unidos N° 5.006.530 y 5.177.080; atorvastatina, divulgada en las patentes de Estados Unidos N° 4.681.893, 5.273.995, 5.385.929 y 5.686.104; atavastatina (nivistatina de Nissan/Sankyo (NK-104)), divulgada en la patente de Estados Unidos N° 5.011.930; visastatina (Shionogi-Astra/Zeneca (ZD-4522)) divulgada en la patente de Estados Unidos N° 5.260.440; y compuestos de estatina relacionados divulgados en la
15 patente de Estados Unidos N° 5.753.675; análogos de pirazol de derivados de mevalonolactona, como los divulgados en la patente de Estados Unidos N° 4.613.610; análogos de indeno de derivados de mevalonolactona, como los divulgados en la solicitud PCT WO 86/03488; 6-[2-(pirrol-1-il sustituido)alquil]piran-2-onas y derivados de las mismas, como los divulgados en la patente de Estados Unidos N° 4.647.576; SC-45355 de Searle (un derivado de ácido penanodioico sustituido en la posición 3) cloroacetato; análogos de imidazol de mevalonolactona, como
20 los divulgados en la solicitud PCT WO 86/07054; derivados de ácido 3-carboxi-2-hidroxi-propano-fosfónico, como los divulgados en la patente francesa N° 2.596.393; derivados de pirrol, furano y tiofeno disustituidos en las posiciones 2 y 3, como los divulgados en la solicitud de patente europea N° 0221025; análogos de naftilo de mevalonolactona, como los divulgados en la patente de Estados Unidos N° 4.686.237; octahidronaftalenos, como los divulgados en la patente de Estados Unidos N° 4.499.289; análogos ceto de mevinolina (lovastatina), como los divulgados en la
25 solicitud de patente europea N° 0142146 A2; y derivados de quinolina y piridina, como los divulgados en las patentes de Estados Unidos N° 5.506.219 y 5.691.322.

Los agentes hipolipidémicos preferentes son pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atavastatina y ZD-4522.

30 Además, los compuestos de ácido fosfínico útiles en la inhibición de HMG CoA reductasa, tales como los divulgados en el documento GB 2205837, son adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención.

Los inhibidores de la escualeno sintetasa adecuados para su uso en el presente documento incluyen, pero sin limitación, α -fosfono-sulfonatos divulgados en la patente de Estados Unidos N° 5.712.396, los divulgados por Biller *et al.*, J. Med. Chem., 1988, Vol. 31, N° 10, páginas 1869-1871, incluidos (fosfinil-metil)fosfonatos de isoprenoide, así
35 como otros inhibidores de escualeno sintetasa conocidos, por ejemplo, los divulgados en las patentes de Estados Unidos N° 4.871.721 y 4.924.024 y por Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M. y Poulter, C.D., Current Pharmaceutical Design, 2:1-40 (1996).

Además, otros inhibidores de escualeno sintetasa adecuados para su uso en el presente documento incluyen los pirofosfatos de terpenoide divulgados por P. Ortiz de Montellano *et al.*, J. Med. Chem., 1977, 20:243-249, el análogo
40 A de difosfato de farnesilo y análogos de pirofosfato de presqualeno (PSQ-PP) como los divulgados por Corey y Volante, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98: 1291-1293, fosfonatos de fosfonilo de los que han informado McClard, R.W. *et al.*, J.A.C.S., 1987, 109:5544 y ciclopropanos de los que ha informado Capson, T.L., Ph.D. disertación, junio, 1987, Dept. de Quim. Med. de la Universidad de Utah, resumen, Tabla de contenidos, páginas 16, 17, 40-43, 48-51, Sumario.

45 Los derivados de ácido fabrico que pueden usarse en combinación con uno o más compuestos de fórmula I incluyen fenofibrato, gemfibrozilo, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato y similares, probucol y compuestos relacionados como los divulgados en la patente de Estados Unidos N° 3.674.836, siendo preferentes probucol y gemfibrozilo; secuestrantes de ácidos biliares, tales como colestiramina, colestipol y DEAE-Sefadex (sechalex®,
50 policexida®), así como lipostabil (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (un derivado de etanolamina N-sustituido), imanixilo (HOE-402), tetrahidrolipestatina (THL), istigmastanilfos-forilcolina (SPC, Roche), aminociclodextrina (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (derivado de azuleno), melinamida (Sumitomo), Sandoz 58-035, CL-277.082 y CL-283.546 de American Cyanamid (derivados de urea disustituidos), ácido nicotínico, acipimox, acifran, neomicina, ácido p-aminosalicílico, aspirina, derivados de poli(dialilmetilamina) como los divulgados en la patente de Estados Unidos N° 4.759.923; poli(cloruro de dialildimetilamonio) de amina cuaternaria e iones como los
55 divulgados en la patente de Estados Unidos N° 4.027.009 y otros agentes reductores del colesterol en suero conocidos.

El inhibidor de ACAT que puede usarse en combinación con uno o más compuestos de fórmula I incluye los divulgados en Drugs of the Future 24, 9-15 (1999), (Avasimiba); "The ACAT inhibitor, C1-1011 is effective in the
60 prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi *et al.*, Atherosclerosis (Shannon, Ire) (1998), 137(1), 77-85; "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic

activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB 100-containing lipoprotein”, Ghiselli, Giancarlo, *Cardiovasc. Drug Rev.* (1998), 16(1):16-30; “RP 73163: a bioavailable alkylsulfanyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor”, Smith, C. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1996), 6(1), 47-50; “ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals”, Krause *et al.*, Editores):
 5 Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Manfred A., “Inflammation: Mediators Pathways” (1995), 173-98, Editorial: CRC, Boca Raton, Fla.; “ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents”, Sliskovic *et al.*, *Curr. Med. Chem.* (1994), 1(3), 204-25; “Inhibitors of acyl-CoA: cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced
 10 hypocholesterolemic activity”, Stout *et al.*, *Chemtracts: Org. Chem.* (1995), 8(6):359-62, o TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd.).

El agente hipolipidémico puede ser un regulador al alza de la actividad receptora de LD2 tal como MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) y LY295427 (Eli Lilly).

Los ejemplos de inhibidores de la absorción del colesterol adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la invención incluyen SCH48461 (Schering-Plough), así como los divulgados en *Atherosclerosis* 115:45-63 (1995) y *J. Med. Chem.* 41:973 (1998).

Los ejemplos de inhibidores del cotransportador de Na⁺/ácido biliar para su uso en combinación con los compuestos de la invención incluyen compuestos como los divulgados en *Drugs of the Future*, 24:425-430 (1999).

Los inhibidores de lipoxigenasa que pueden usarse en combinación con uno o más compuestos de fórmula I incluyen inhibidores de 15-lipoxigenasa (15-LO) tales como derivados de bencimidazol, como se desvela en el documento 97/12615, y los inhibidores de 15LO divulgados en el documento WO 97/12613, isotiazolonas, divulgados en el documento WO 96/38144, e inhibidores de 15-LO, divulgados por Sendobry *et al.*, “Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties”, *Brit. J. Pharmacology*, 120:1199-1206 (1997), y Cornicelli *et al.*, “15-Lipoxygenase and its Inhibition: A
 20 Novel Therapeutic Target for Vascular Disease”, *Current Pharmaceutical Design*, 1999, 5: 11-20.

Los ejemplos de agentes antihipertensores adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen bloqueadores beta adrenérgicos, bloqueadores de los canales de calcio (tipo L y tipo T; por ejemplo, diltiazem, verapamilo, nifedipino, amlodipino y mibefradilo), diuréticos (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, ticrinafeno, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtereno, amilorida, espironolactona), inhibidores de renina, inhibidores de ACE (por ejemplo, captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazapril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), antagonistas del receptor de AT-1 (por ejemplo, losartán, irbesartán, valsartán), antagonistas del receptor de ET (por ejemplo, sitaxsentán, atrasentán y compuestos divulgados en la patentes de Estados Unidos N.º 5.612.359 y 6.043.265), antagonista de ET/All dual (por ejemplo, compuestos divulgados en el documento WO 00/01389), inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP), inhibidores de vasopectidasa (inhibidores de NEP-ACE duales) (por ejemplo, omapatrilat y gemopatrilat), y nitratos.

Los ejemplos de agentes antiobesidad adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen el agonista o agonista inverso del receptor de canabinoide 1, un agonista beta 3 adrenérgico, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de la reabsorción de serotonina (y dopamina), un fármaco del receptor de tiroide beta
 40 y/o un agente anoréctico.

Los antagonistas y agonistas inversos del receptor de canabinoide 1 que pueden usarse opcionalmente en combinación con compuestos de la presente invención incluyen rimonabant, SLV 319, y los tratados en D. L. Hertzog, *Expert Opin. Ther. Patents*, 2004, 14:1435-1452.

Los agonistas beta 3 adrenérgicos que pueden usarse opcionalmente en combinación con compuestos de la presente invención incluyen AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck) o CP331648 (Pfizer), u otros agonistas beta 3 conocidos, divulgados en las patentes de Estados Unidos N.º 5.541.204, 5.770.615, 5.491.134, 5.776.983 y 5.488.064, siendo preferentes AJ9677, L750.355 y CP331648.

Los ejemplos de inhibidores de lipasa que pueden usarse opcionalmente en combinación con compuestos de la presente invención incluyen orlistat o ATL-962 (Alizyme), siendo orlistat preferente.

El inhibidor de la reabsorción de serotonina (y dopamina) que puede usarse opcionalmente en combinación con un compuesto de fórmula I puede ser sibutramina, topiramato (Johnson & Johnson) o axokina (Regeneron), siendo preferentes sibutramina y topiramato.

Los ejemplos de compuestos beta del receptor de tiroides que pueden usarse opcionalmente en combinación con compuestos de la presente invención incluyen ligandos del receptor de tiroides como los divulgados en los documentos WO 97/21993 (U. Cal SF), WO 99/00353 (KaroBio) y WO 00/039077 (KaroBio), siendo preferentes los compuestos de las solicitudes de KaroBio.

El agente anorexígeno que puede usarse opcionalmente en combinación con compuestos de la presente invención, incluye dexamfetamina, fentermina, fenilpropanolamina o mazindol, siendo preferente la dexamfetamina.

Otros compuestos que pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agonistas del receptor de CCK (por ejemplo, SR-27895B); antagonistas del receptor de galanina; antagonistas de MCR-4 (por ejemplo, HP-228); leptina o miméticos; inhibidores de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo-1; miméticos de urocortina, antagonistas de CRF y proteínas de unión a CRF (por ejemplo, RU-486, urocortina).

Además, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con agentes anticancerosos y citotóxicos, incluidos, pero no limitados a, agentes alquilantes tales como mostazas de nitrógeno, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas, etileniminas y triazenos; antimetabolitos tales como antagonistas de folato, análogos de purina y análogos de pirimidina; antibióticos tales como antraciclinas, bleomicinas, mitomicina, dactinomicina y plicamicina; enzimas tales como L-asparaginasa; inhibidores de famesil-proteína transferasa; inhibidores de 5 α -reductasa; inhibidores de 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 3; agentes hormonales tales como glucocorticoides, estrógenos/antiestrógenos, andrógenos/antiandrógenos, progestinas y antagonistas de la hormona de liberación de hormona de luteinización, acetato de octreótido; agentes disruptores de microtúbulos, tales como ecteinascidinas o sus análogos y derivados; agentes estabilizantes de microtúbulos tales como taxanos, por ejemplo, paclitaxel (Taxol[®]), docetaxel (Taxotere[®]) y sus análogos, y epotilonas, tales como epotilonas A-F y sus análogos; productos derivados de plantas, tales como alcaloides de vinca, epipodofilotoxinas, taxanos; e inhibidores de topoisomerasa; inhibidores de prenil-proteína transferasa; y diversos agentes tales como hidroxiurea, procarbazona, mitotano, hexametilmelamina, complejos de coordinación de platino tales como cisplatino y carboplatino; y otros agentes usados con agentes anticancerosos y citotóxicos tales como modificadores de respuesta biológica, factores del crecimiento; moduladores inmunitarios y anticuerpos monoclonales. En el documento EP 1177791 se divulgan agentes anticancerosos adicionales. Los compuestos de la invención también pueden usarse conjuntamente con radioterapia.

Los ejemplos de agentes potenciadores de la memoria, agentes antidemencia o agentes cognitivos adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, donepezilo, rivastigmina, galantamina, memantina, tacrina, metrifonato, muscarina, xanomelina, deprenilo y fisostigmina.

Los agentes terapéuticos adicionales anteriores, cuando se usan en combinación con los compuestos de la presente invención pueden usarse, por ejemplo, en aquellas cantidades indicadas en la Guía de Referencia Médica (PDR), así como en las patentes presentadas anteriormente o tal como se determinan de otra manera por un experto en la técnica.

Los compuestos de fórmula I se pueden administrar para cualquiera de los usos descritos en el presente documento mediante cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos o polvos; vía sublingual; vía bucal; vía parenteral, tal como mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal, o técnicas de infusión (por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); por vía nasal, que incluye la administración a las membranas nasales, tal como mediante pulverización por inhalación; por vía tópica, tal como en forma de una crema o pomada; o por vía rectal tal como en forma de supositorios; en formulaciones monodosis que contienen vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos.

En la administración de compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de diabetes y de enfermedades relacionadas, se usará una composición farmacéutica que contiene los compuestos de fórmula I, con o sin otros agente o agentes antidiabéticos y/o agente o agentes antihiperlipidémicos y/u otro tipo de agentes terapéuticos en asociación con un vehículo o diluyente farmacéutico. La composición farmacéutica se puede formular usando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales y aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseado, tal como vehículos, excipientes, aglutinantes y similares farmacéuticamente aceptables. Los compuestos se pueden administrar a un paciente mamífero, incluyendo seres humanos, monos, perros, etc. mediante una vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas, perlas, gránulos o polvos. La dosis para adultos varía de 0,25 y 2.000 mg al día, preferentemente de 1 a 500 mg, que se pueden administrar en una dosis única o en forma de dosis individuales de 1-4 veces al día.

Una cápsula típica para su administración oral contiene compuestos de la estructura I (250 mg), lactosa (75 mg), y estearato de magnesio (15 mg). La mezcla se hace pasar a través de un tamiz de malla 60 y se envasa en una cápsula de gelatina N^o 1.

Una preparación inyectable típica se produce colocando asépticamente 250 mg de compuestos de estructura I en un vial, liofilizando asépticamente y cerrando herméticamente. Para su uso, los contenidos del vial se mezclan con 2 ml de solución salina fisiológica, para producir una preparación inyectable.

55 Abreviaturas

Las siguientes abreviaturas se usan en los Ejemplos y en otras partes en el presente documento:

ES 2 449 572 T3

Ph =	fenilo
Bn =	bencilo
t-Bu =	butilo terciario
i-Bu =	iso-butilo
Me =	metilo
Et =	etilo
Pr =	propilo
iPr =	isopropilo
Bu =	butilo
AIBN =	2,2'-Azobisisobutironitrilo
TMS =	trimetilsililo
TMSCHN ₂ =	(trimetilsilil)diazometano
TMSN ₃ =	azida de trimetilsililo
TBS =	terc-butildimetilsililo
Fmoc =	fluorenilmetoxycarbonilo
Boc o BOC =	terc-butoxicarbonilo
Cbz =	carbobenciloxi o carbobenzoxi o benciloxycarbonilo
THF =	tetrahidrofurano
Et ₂ O =	éter dietílico
hex =	hexanos
EtOAc =	acetato de etilo
DMF =	dimetilformamida
MeOH =	metanol
EtOH =	etanol
DCM =	diclorometano
i-PrOH =	isopropanol
DMSO =	dimetil sulfóxido
DME =	1,2 dimetoxietano
DMA =	N,N-dimetilacetilamida
DCE =	1,2 dicloroetano
HMPA =	triamida hexametil fosfórica
HOAc o AcOH =	ácido acético
TFA =	ácido trifluoroacético
DIEA o DIPEA o i-Pr ₂ NEt o base de Hunig =	diisopropiloetilamina
TEA o Et ₃ N =	triethylamina
NMM =	N-metilmorfolina
NBS =	N-bromosuccinimida
NCS =	N-clorosuccinimida
DMAP =	4-dimetilaminopiridina
DEPBT =	3-dietoxifosforiloxi-1,2,3-benzotriazin-4[3H]-ona
mCPBA =	ácido 3-cloroperoxibenzoico
NaBH ₄ =	borohidruro de sodio
NaBH(OAc) ₃ =	triacetoxiborohidruro de sodio
NaN ₃ =	azida de sodio
DIBALH =	hidruro de diisobutil aluminio
LiAlH ₄ =	hidruro de litio y aluminio
n-BuLi =	n-butil litio
Oxone [®] =	monopersulfato
Pd/C =	paladio sobre carbón
PXPd ₂ =	dímero de dicloro(clorodi- <i>terc</i> -butilfosfina)paladio (II) $\underline{O}[\text{PdCl}_2(\text{t-Bu})_2\text{P}(\text{Cl})_2]$
PtO ₂ =	óxido de platino
KOH =	hidróxido de potasio
NaOH =	hidróxido de sodio
LiOH =	hidróxido de litio
LiOH.H ₂ O =	hidróxido de litio monohidratado

HCl =	ácido clorhídrico
H ₂ SO ₄ =	ácido sulfúrico
H ₂ O ₂ =	peróxido de hidrógeno
Al ₂ O ₃ =	óxido de aluminio
K ₂ CO ₃ =	carbonato de potasio
Cs ₂ CO ₃ =	carbonato de cesio
NaHCO ₃ =	bicarbonato de sodio
ZnBr ₂ =	bromuro de cinc
MgSO ₄ =	sulfato de magnesio
Na ₂ SO ₄ =	sulfato de sodio
KSCN =	tiocianato de potasio
NH ₄ Cl =	cloruro amónico
DBU =	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
EDC (o EDC.HCl) o EDCI (o EDCI.HCl) o EDAC =	clorhidrato de 3-etil-3'-(dimetilamino)propil-carbodiimida (o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida)
HOBT o HOBT.H ₂ O =	hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
HOAT =	1-Hidroxi-7-azabenzotriazol
reactivo PyBOP o reactivo =	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris (dimetilamino)fosfonio
NaN(TMS) ₂ =	hexametildisilazida de sodio o bis(trimetilsilil)amida de sodio
Ph ₃ P =	trifenilfosfina
Pd(OAc) ₂ =	acetato de paladio
(Ph ₃ P) ₄ Pd° =	tetraquis trifenilfosfina paladio
Pd ₂ (dba) ₃ =	tris(dibencilacetona)dipaladio
DPPF =	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
HATU =	hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-ilo)-1,1,3,3-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V)
DEAD =	azodicarboxilato de dietilo
DIAD =	azodicarboxilato de diisopropilo
Cbz-Cl =	cloroformiato de bencilo
CAN =	nitrate cérico amónico
SAX =	Intercambiador de Aniones Fuerte
SCX =	Intercambiador de Cationes Fuerte
H ₂ =	hidrógeno
Ar =	argon
N ₂ =	nitrógeno
Equiv =	equivalente(s)
min =	minuto(s)
h o hr =	hora(s)
l =	litro
ml =	mililitro
μl =	microlitro
g =	gramo(s)
mg =	miligramo(s)
mol =	mol(es)
mmol =	milimol(es)
meq =	miliequivalente
TA o T.A. =	temperatura ambiente
TA =	temperatura ambiente
sat o sat'd =	saturado
ac. =	acuoso
TLC =	cromatografía en capa fina
HPLC =	cromatografía líquida de alta resolución
HPLC Tr =	tiempo de retención de HPLC
CL/EM =	cromatografía líquida de alta resolución /espectrometría de masas
EM o Espec Masas =	espectrometría de masas

RMN = resonancia magnética nuclear
 datos espectrales de RMN = s = singlete; d = doblete; m = multiplete; a = ancho; t = triplete
 p.f. = punto de fusión

Ejemplos

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar mejor, aunque sin limitar, algunas de las realizaciones preferentes de la presente invención.

5 General

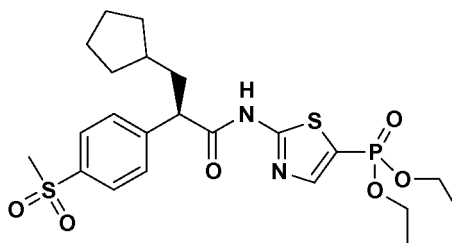
El término HPLC se refiere a cromatografía analítico líquido de alta resolución Shimadzu con uno de los siguientes procedimientos:

- 10 • **Procedimiento A:** columna YMC o Phenomenex C18 de 4,6 x 50 mm y 5 μ m que usa un gradiente continuo de 4 min de un 0 a un 100 % de disolvente B [B = MeOH al 90 %: H₂O al 10 %: H₃PO₄ al 0,2 %] y de un 100 a un 0 % de disolvente A = MeOH al 10 %: H₂O al 90 %: H₃PO₄ al 0,2 % con un caudal = 4 ml/min y un minuto de mantenimiento, un detector ultravioleta (uv) ajustado a 220 nm.
- 15 • **Procedimiento B:** columna Phenomenex S5 ODS de 4,6 x 30 mm, elución con gradiente de 0-100 % de B/A durante 2 min (disolvente A = MeOH al 10 %/H₂O que contiene TFA al 0,1 %, disolvente B = MeOH al 90 % /H₂O que contiene TFA al 0,1 %), caudal 5 ml/min, detección UV a 220 nm, A =:MeCN : H₂O a 10:90 (que contiene NH₄Ac 10 mM), y B = CH₃CN : H₂O a 90:10 (que contiene NH₄Ac 10 mM).
- **Procedimiento C:** columna YMC S7 ODS de 3,0 x 50 mm, elución con gradiente desde 0-100 % de B/A durante 2 min (disolvente A = MeOH al 10 % /H₂O que contiene TFA al 0,1 %, disolvente B = MeOH al 90 % /H₂O que contiene TFA al 0,1 %), caudal 5 ml/min, detección UV a 220 nm.

20 El término HPLC preparativa (prep) se refiere a un sistema automatizado Shimadzu HPLC usando una mezcla de disolvente A (MeOH al 10 %/ H₂O al 90 %/ TFA al 0,2 %) y disolvente B (MeOH al 90 %/H₂O al 10 %/TFA al 0,2 %). Las columnas preparativas se rellenan con resina de 5 micrómetros o equivalente, en columna YMC o Phenomenex ODS C 18.

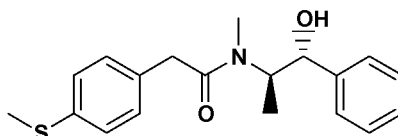
Los siguientes Ejemplos son ilustrativos de compuestos preferentes de la invención.

Ejemplo 1



25

A.

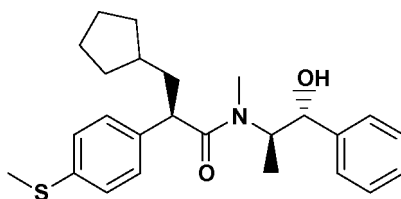


30

Se añadió cloruro de trimetilacetilo (3,83 ml; 31,1 mmol) gota a gota a una mezcla a -10 °C de ácido 4-metiltiofenilacético (5,40 g; 29,6 mmol) y K₂CO₃ (12,3 g; 88,8 mmol) en acetona (40 ml), mientras se mantenía la temperatura a < -10 °C. Después de 10 min a -10 °C, la reacción se calentó hasta 0 °C. Después de 10 min a 0 °C, la reacción se enfrió hasta -10 °C. Se añadió (1R, 2R)-(-)- pseudoefedrina (7,34 g; 44,4 mmol). Después de 10 min a -10 °C, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA. Después de 4 h, la reacción se repartió entre EtOAc (60 ml) y H₂O (30 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml). Se reunieron todas las fases orgánicas, se lavó con salmuera (30 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto se recristalizó en EtOAc caliente / hexanos proporcionando el compuesto de la Parte A (7,3 g; 75 %) como un sólido cristalino.

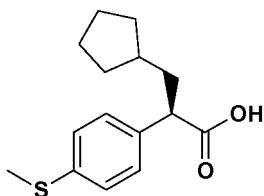
35

B.



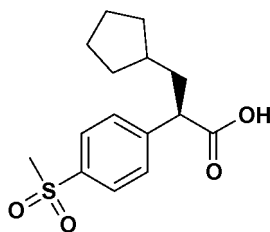
Una solución del compuesto de la Parte A (7,0 g; 21,27 mmol) en THF (51 ml) se añadió durante 45 min a una solución a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ de $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ (44,7 ml de una solución 1,0 M en THF; 44,7 mmol) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de adición la mezcla de reacción se agitó a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 15 min y luego se dejó calentar hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de 20 min a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ la reacción se volvió a enfriar hasta $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió una solución de yoduro de ciclopentilmetilo (6,70 g; 31,91 mmol) en DMPU (5,4 ml; 44,68 mmol). La reacción se agitó a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 min y luego se dejó calentar hasta TA. Después de 20 h la mezcla de reacción se inactivó mediante adición de NH_4Cl acuoso saturado (20 ml). La solución se extrajo con EtOAc (175 ml). La fase orgánica se aisló, se lavó con NH_4Cl saturado (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 ; gradiente continuo desde 0 hasta 90 % de disolvente B durante 75 min, donde el disolvente A = hexanos y el disolvente B = EtOAc) dando el compuesto de la Parte B (6,94 g; 79 %).

C.



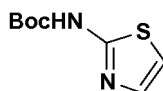
Una solución del compuesto de la Parte B (5,44 g; 13,22 mmol) en 1,4-dioxano (24 ml) se trató con H_2SO_4 acuoso 9 N (15 ml). La mezcla de reacción se calentó entonces a $105\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de 20 h se interrumpió el calentamiento y la solución se enfrió hasta TA. Se añadió H_2O (100 ml) precipitando el producto. El sólido se aisló por filtración y se secó a vacío dando el compuesto de la Parte C (3,40 g; 97 %).

D.



Se añadió Oxone[®] (17,64 g; 28,70 mmol) se añadió a una mezcla de compuesto de la Parte C (3,30 g; 12,48 mmol) en 2-propanol (90 ml) y H_2O (45 ml). Después de 20 h a ta se eliminó el 2-propanol a vacío. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (175 ml). La fase orgánica se lavó con H_2O (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío dando el compuesto de la Parte D (3,60 g; 97 %) como un sólido blanco. (el compuesto de la Parte D se preparó por una ligera modificación del procedimiento encontrado en la patente WO 02/46173).

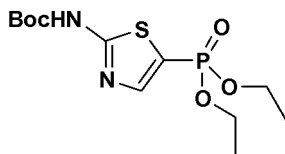
E.



Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (2,40 g; 11,00 mmol) a una solución de 2-aminotiazol (1,00 g; 9,99 mmol) en THF (5 ml). Se añadió TEA (1,67 ml; 11,98 mmol) seguido de una cantidad catalítica de 4-DMAP (2,0 mg). Después de 4 h la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (20 ml) y HCl acuoso 0,1 N (15 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (15 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía (SiO_2 ; gradiente continuo desde 0 hasta 100 % de disolvente B durante 25 min; mantenido

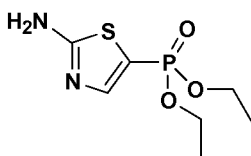
a 100 % de disolvente B durante 5 min, donde el disolvente A = hexanos y el disolvente B = EtOAc) dando el compuesto de la Parte E (0,77 g; 39 %) como un sólido blanco.

F.



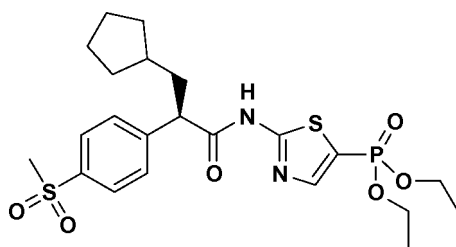
- 5 Se añadió con una cánula una solución a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ de LDA (1,44 ml de una solución 2,0 M en THF/heptano/etilbenceno; 2,88 mmol) en una solución a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ del compuesto de la Parte A (0,25 g; 1,25 mmol) en THF (4 ml). Después de 30 min se añadió lentamente una solución de ClPO_3Et_2 (270 μl ; 1,87 mmol) en THF (0,5 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta TA durante la noche. Después de 16 h la reacción se inactivó mediante adición de H_2O (0,5 ml). La solución se repartió entre EtOAc (5 ml) y salmuera (5 ml). La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía (SiO_2 ; gradiente continuo desde 0 hasta 100 % de disolvente B durante 10 min, mantenido a 100 % de disolvente B durante 10 min, donde el disolvente A = hexanos y el disolvente B = EtOAc) dando el producto de la Parte F (0,12 g; 29 %).

G.



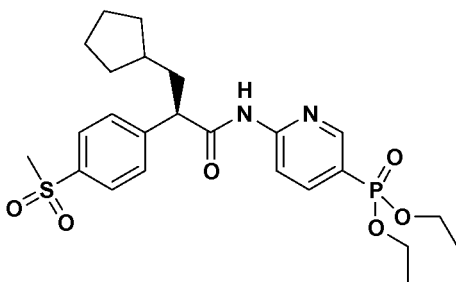
- 15 Se añadió TFA (0,40 ml) a una solución a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ de compuesto de la Parte B (0,12 g; 0,37 mmol) en DCM (0,80 ml). Después de completarse la adición la mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó a TA durante 4 h. Se eliminaron los volátiles a vacío, y el residuo se disolvió en EtOAc (3 ml). La solución de EtOAc se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (3 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron (MgSO_4) y se concentró a vacío dando el compuesto de la Parte G (83,0 mg; 96 %).

20 **H.**

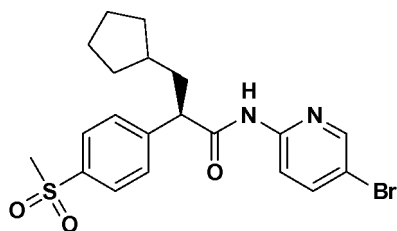


- 25 Se añadió DEPBT (47,8 mg; 0,16 mmol) a una solución del compuesto de la Parte D (23,7 mg; 0,08 mmol) y compuesto de la Parte G (20,8 mg; 0,09 mmol) en THF (0,40 ml). Se añadió DIPEA (27,0 μl ; 0,16 mmol). Después de 24 h a ta la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (3 ml). La fase de EtOAc se lavó con HCl acuoso 1 N (2 ml), H_2O (2 ml), NaHCO_3 acuoso saturado (2 x 2 ml) y salmuera (2 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El producto bruto se disolvió en DCM (3 ml). La solución se agitó con resina de poliestireno aminometilada (40 mg; para separar el éster activado sin reaccionar) durante 20 min y luego se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna YMC de fase inversa ODS-A-5u 30 x 100 mm; caudal = 40 ml/min, 10 hasta 100 % de disolvente B durante 12 min, mantenido durante 16 min, donde el disolvente A = $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}:\text{TFA}$ 90:10:0,1 y el disolvente B = $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$ 90:10:0,1) dando el compuesto del epígrafe (15 mg; 37 %) como un sólido incoloro. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 515,2$; RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1,19 (m, 2H), 1,33 (m, 6H), 1,50 (m, 2H), 1,64 (m, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 4,00 (t, 1H), 4,12 (m, 4H), 7,69 (d, 2H), 7,89 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,93 (d, 2H).

Ejemplo 2

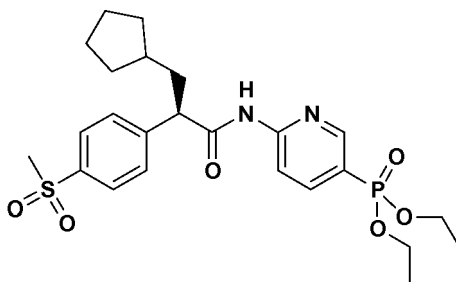


A.



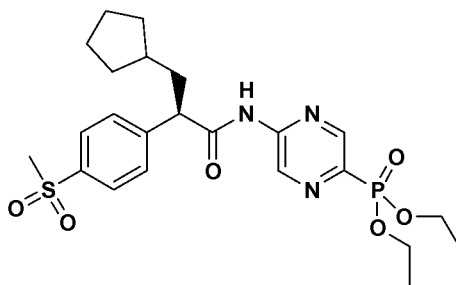
- 5 Se añadió cloruro de oxalilo (2,0 M en DCM) (0,68 ml; 1,35 mmol) a una mezcla del compuesto de la Parte D del Ejemplo 1 (200 mg; 0,68 mmol) en DCM (1 ml). Se añadió DMF (5 μ l). Se produjo generación de gas. Después de 2 h a la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se destiló en CHCl_3 (2 X 2 ml), luego se disolvió en DCM (2,5 ml). La solución se enfrió hasta 0 °C y se añadió 2-amino-5-bromopiridina (175 mg; 1,01 mmol) seguido de piridina (82 μ l; 1,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, luego se concentró a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (5 ml) y HCl acuoso 0,1 N (4 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (4 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía (SiO₂; gradiente continuo desde 0 hasta 80 % de disolvente B durante 18 min, donde el disolvente A = hexanos y el disolvente B = EtOAc) dando el compuesto de la Parte A (250 mg; 82 %).

B.



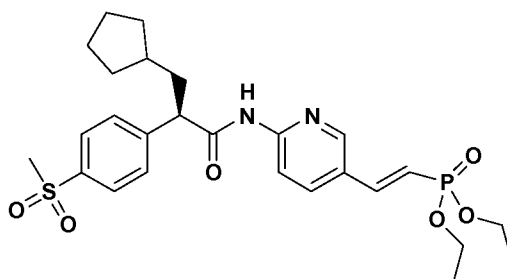
- 15 Se añadió THF (desgasificado) (0,50 ml) a compuesto de la Parte A (28,9 mg; 0,064 mmol) y $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}^\circ$ (14,8 mg; 0,013 mmol). Se añadió $\text{H}(\text{O})\text{P}(\text{OEt})_2$ (10,3 μ l; 0,079 mmol) seguido de TEA (13,7 μ l; 0,098 mmol). El recipiente se tapó y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 9 h, luego se enfrió hasta TA y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna YMC de fase inversa ODS-A-5u 30 x 100 mm; caudal = 40 ml/min, 20 hasta 100 % de disolvente B durante 12 min, mantenido a 100 % de disolvente B durante 17 min, donde el disolvente A = H₂O:MeOH:TFA 90:10:0,1 y el disolvente B = MeOH:H₂O:TFA 90:10:0,1) dando el compuesto del epígrafe (18 mg; 55 %) como un sólido amorfo. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 509,2$; RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,19 (m, 2H), 1,32 (t, 6H), 1,51 (m, 2H), 1,64 (m, 3H), 1,84 (m, 3H), 2,22 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 4,02 (t, 1H), 4,12 (m, 4H), 7,70 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,08 (ddd, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,60 (dd, 1H).

Ejemplo 3



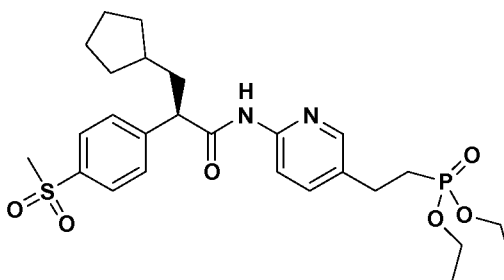
El compuesto del epígrafe (14,3 mg; 44 %; sólido amarillo amorfo) se sintetizó a partir de 5-bromo-2-pirazinamina empleando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. $[M + H]^+ = 510,2$; RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1,19 (m, 2H), 1,33 (t, 6H), 1,51 (m, 2H), 1,64 (m, 3H), 1,84 (m, 3H), 2,22 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 4,03 (t, 1H), 4,21 (m, 4H), 7,71 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,71 (s, 1H), 9,59 (s, 1H).

Ejemplo 4



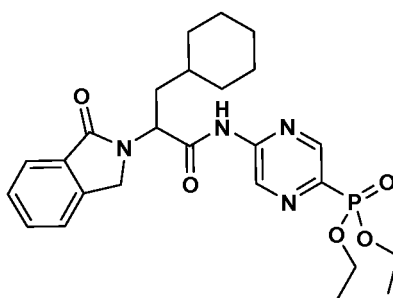
Se añadió CH_3CN (150 μ l) a una mezcla del compuesto de la Parte A del Ejemplo 2 (30 mg; 0,066 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,30 mg; 0,0013 mmol) y tri-*o*-tolilfosfina (0,80 mg; 0,0026 mmol). Se añadió vinilfosfato de dietilo (10,7 μ l; 0,083 mmol) seguido de TEA (27,7 μ l; 0,199 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 4 h, luego se enfrió hasta TA. La solución se repartió entre EtOAc (3 ml) y salmuera (2 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO_2 ; gradiente continuo desde 0 hasta 100 % de disolvente B durante 12 min, mantenido a 100 % durante 8 min, donde el disolvente A = hexanos y el disolvente B = EtOAc) dando el compuesto del epígrafe (24 mg; 68 %) como un sólido amorfo. $[M + H]^+ = 535,3$; RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,15 (m, 2H), 1,36 (t, 6H), 1,48 (m, 2H), 1,61 (m, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 3,68 (t, 1H), 4,14 (m, 4H), 6,25 (t, 1H), 7,42 (d, $J = 22,4$ Hz, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,85 (dd, 1H), 7,92 (d, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,24 (d, 2H), 8,31 (d, 1H).

Ejemplo 5

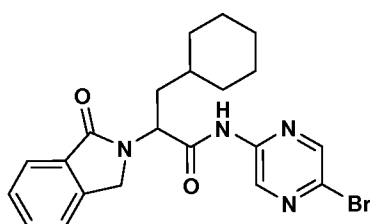


Se añadió Pd al 10 %/C (5 mg) a una solución de compuesto del Ejemplo 4 (20 mg; 0,037 mmol) en MeOH (0,30 ml). Se introdujo una atmósfera de H_2 mediante un globo. Después de 8 h la mezcla de reacción se filtró. El catalizador se aclaró con MeOH (1,5 ml) y los filtrados reunidos se concentraron a vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía (SiO_2 ; gradiente continuo desde 0 hasta 100 % de disolvente B durante 6 min, mantenido a 100 % de disolvente B durante 15 min, donde el disolvente A = hexanos y el disolvente B = EtOAc) dando el compuesto del epígrafe (14,5 mg; 73 %) como un sólido incoloro. $[M + H]^+ = 537,2$; RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,13 (m, 2H), 1,31 (t, 6H), 1,47 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,74 (m, 3H), 1,90 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,87 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,65 (t, 1H), 4,10 (m, 4H), 7,56 (dd, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,08 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,20 (s, 1H).

Ejemplo 6

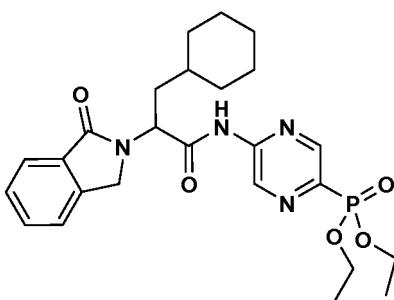


A.



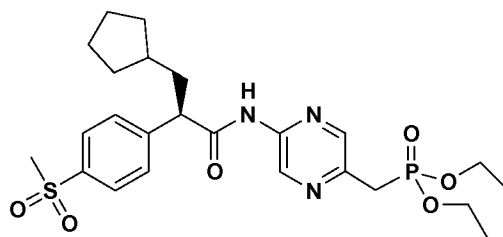
- 5 A una solución a 0 °C de ácido (S)-3-ciclohexil-2-(1-oxo-1,3-dihidroisindol-2-il)-propiónico (144 mg, 0,5 mmol, preparada como se describe en el documento WO 2002/048106) y cloruro de oxalilo (0,38 ml de una solución 2 M en DCM; 0,75 mmol) en DCM (1 ml) bajo Ar se añadió DMF (1 gota). Después de 30 min, la reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó a TA durante 4 h. Se eliminaron los volátiles a vacío; el cloruro de ácido bruto se volvió a disolver en DCM (3 ml). Se añadieron 5-bromo-2-aminopirazina (130 mg, 0,75 mmol) y piridina (0,061 ml, 0,75 mmol) a la solución de cloruro de ácido enfriada en un baño de hielo bajo Ar. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con DCM (6 ml) y se aclaró con HCl acuoso 0,5 N (1 ml, 2x), agua (1 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (1 ml), salmuera (1 ml), luego se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se sometió a cromatografía (40 g de SiO₂, gradiente de EtOAc al 0-50 %-hexanos) dando 188 mg (84 %) del compuesto de la Parte A racémico.

15 B.

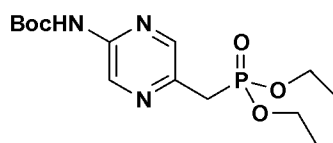


- Se añadió THF (desgasificado) (0,40 ml) a un matraz de reacción que contenía compuesto de la Parte A (25,0 mg; 0,056 mmol) y (Ph₃P)₄Pd(0) (12,9 mg; 0,011 mmol). Se añadió dietil fosfito (8,72 µl; 0,068 mmol) seguido de TEA (10,9 µl; 0,078 mmol). El recipiente de reacción se tapó y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 6 h, seguidamente se enfrió hasta TA y se concentró a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (2 ml) y salmuera (1,5 ml). La fase orgánica se aisló, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna YMC de fase inversa ODS-A-5u 30 x 100 mm; caudal = 40 ml/min., 45 a 100 % de disolvente B durante 12 min, mantenido durante 16 min, donde el disolvente A = H₂O:MeOH:TFA 90:10:0,1 y el disolvente B = MeOH:H₂O:TFA 90:10:0,1) dando el compuesto del epígrafe (8 mg; 29 %; sólido incoloro) como una mezcla racémica. [M + H]⁺ = 501,3; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,00 (m, 2H), 1,20 (m, 4H), 1,35 (m, 6H), 1,65 (m, 3H), 1,85 (m, 3H), 2,05 (m, 1H), 4,22 (m, 4H), 4,54 (q, 2H), 5,23 (t, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,60 (dd, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,75 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,62 (s, 1H).

Ejemplo 7

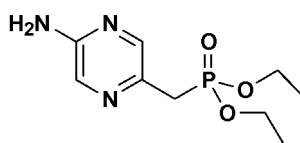


A.



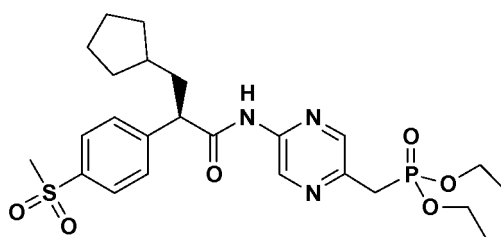
5 Se añadió (EtO)₃P (0,60 ml; 3,47 mmol) a un matraz de reacción que contenía una solución de 5-(bromometil)pirazin-2-ilcarbamato de terc-butilo (Bioorg. Med. Chem. Lett., 2002, 12:1203-1208) (125 mg; 0,434 mmol) en THF (1,0 ml). El recipiente de reacción se tapó y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h, luego se enfrió hasta TA y se concentró a vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía (SiO₂; gradiente continuo desde 0 hasta 100 % de disolvente B durante 8 min, mantenido a 100 % de disolvente B durante 8 min, donde el disolvente A = hexanos y el disolvente B = EtOAc) dando el compuesto de la Parte A (145 mg; 96 %).

10 B.

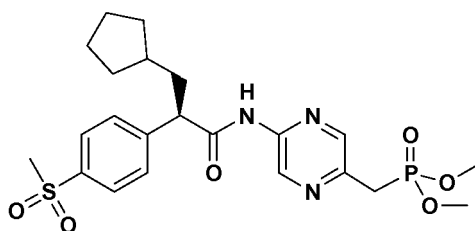


15 Se añadió TFA (0,30 ml) a una solución fría (0 °C) del compuesto de la Parte A (144 mg; 0,417 mmol) en DCM (1,2 ml). La mezcla de reacción se agitó entonces a TA durante 16 h, luego se concentró a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (4 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (3 ml). La fase orgánica se aisló, se lavó con salmuera (3 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío dando el compuesto de la Parte B (51 mg; 50 %).

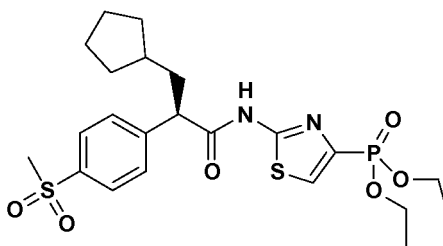
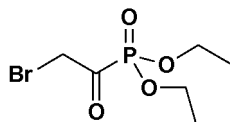
C.



20 Se añadió cloruro de oxalilo (0,84 ul de una solución 2,0 M en DCM; 0,168 mmol) a una mezcla del compuesto de la Parte D del Ejemplo 1 (25 mg; 0,084 mmol) en DCM (0,15 ml). Se añadió DMF (5 µl). Se produjo generación de gas. Después de 1,5 h a ta la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se destiló en CHCl₃ (2 X 0,8 ml). El cloruro de ácido bruto se disolvió seguidamente en DCM (0,25 ml). El compuesto de la Parte B (24,8 mg; 0,101 mmol) se añadió seguido de piridina (10,2 ul; 0,126 mmol). Después de agitar durante 16 h a ta la reacción se concentró a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (4 ml) y salmuera (2 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna YMC de fase inversa ODS-A-5u 30 x 100 mm; caudal = 40 ml/min, 10 hasta 100 % de disolvente B durante 12 min, mantenido durante 16 min, donde el disolvente A = H₂O:MeOH:TFA 90:10:0,1 y el disolvente B = MeOH:H₂O:TFA 90:10:0,1) dando el compuesto del epígrafe (18 mg; 41 %) como un sólido amorfo. [M + H]⁺ = 524,4; RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,18 (m, 2H), 1,27 (t, 6H), 1,51 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,83 (m, 3H), 2,22 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,46 (d, 2H), 4,00 (t, 1H), 4,09 (m, 4H), 7,70 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,32 (s, 1H), 9,30 (s, 1H).

Ejemplo 8

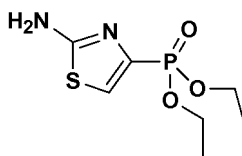
El compuesto del epígrafe (11 mg; 19 %; sólido incoloro) se sintetizó a partir de trimetilfosfito empleando la secuencia descrita para la síntesis del Ejemplo 7. $[M + H]^+ = 496,3$; RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1,19 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,84 (m, 3H), 2,23 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,50 (d, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,00 (t, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,91 (d, 2H), 8,31 (s, 1H), 9,29 (s, 1H).

Ejemplo 9**A.**

10

Se añadió una solución de bromo (145 μ l; 2,82 mmol) en CCl_4 (5 ml) gota a gota a una solución a 0 °C de éste dietílico del ácido acetil-fosfónico (0,508 g; 2,82 mmol) en CCl_4 (5 ml). La mezcla de reacción se agitó entonces a TA durante 2 h, luego se concentró a vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO_2 ; gradiente continuo desde 0 hasta 100 % de disolvente B durante 10 min, mantenido a 100 % de disolvente B durante 10 min, donde el disolvente A = hexanos y el disolvente B = EtOAc) dando el compuesto de la Parte A (250 mg; 34 %).

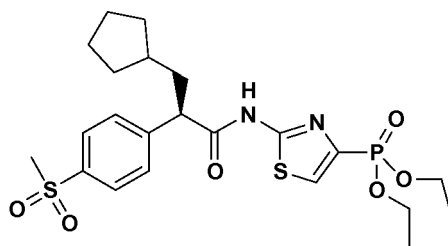
15

B.

20

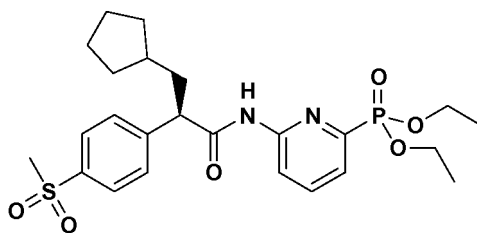
Se añadió tiourea (43,9 mg; 0,577 mmol) a una solución del compuesto de la Parte A (135 mg 0,52 mmol) en EtOH (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 48 h, luego se concentró a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (5 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (3 ml). La fase orgánica se aisló, se lavó con salmuera (3 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO_2 ; gradiente continuo desde 0 hasta 100 % de disolvente B durante 2 min, mantenido a 100 % de disolvente B durante 10 min, donde el disolvente A = hexanos y el disolvente B = EtOAc) dando el compuesto de la Parte B (22 mg; 18 %).

C.

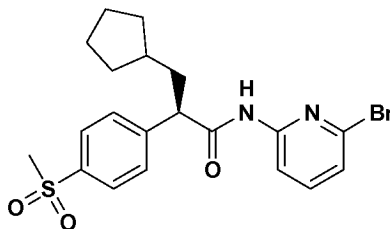


Se añadió DEPBT (50 mg; 0,168 mmol) a una solución agitada de compuesto de la Parte D del Ejemplo 1 (25 mg; 0,084 mmol) y compuesto de la Parte B (21,9 mg; 0,093 mmol) en THF (0,40 ml). Se añadió DIPEA (28,4 μ l; 0,168 mmol). Después de 96 h a ta la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (3 ml). La solución de EtOAc se lavó con salmuera (2 ml), se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna YMC de fase inversa ODS-A-5u 30 x 100 mm; caudal = 40 ml/min, 20 hasta 100 % de disolvente B durante 12 min, mantenido durante 15 min, donde el disolvente A = $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}:\text{TFA}$ 90:10:0,1 y el disolvente B = $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$ 90:10:0,1) dando el compuesto del epígrafe (13 mg; 30 %) como un sólido blanco. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 515,2$; RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1,18 (m, 2H), 1,31 (m, 6H), 1,51 (, 2H), 1,64 (m, 3H), 1,81 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 3,96 (t, 1H), 4,14 (m, 4H), 7,68 (d, 2H), 7,86 (d, J = 4,95 Hz, 1H), 7,93 (d, 2H).

Ejemplo 10



A.

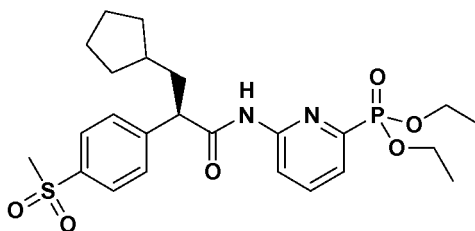


15

Se añadió DEPBT (162 mg; 0,540 mmol) a una solución agitada de compuesto de la Parte D del Ejemplo 1 (80 mg; 0,270 mmol) y 2-amino-6-bromopiridina (51,4 mg; 0,297 mmol) en THF (1,0 ml). Se añadió DIPEA (91,0 μ l; 0,540 mmol). Después de 48 h a ta se añadió más 2-amino-6-bromopiridina (93,0 mg; 0,537 mmol). Después de otras 48 h la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (6 ml) y HCl acuoso 0,1 N (3 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (3 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna YMC de fase inversa ODS-A-5u 30 x 100 mm; caudal = 40 ml/min, 35 hasta 100 % de disolvente B durante 10 min, mantenido durante 13 min, donde el disolvente A = $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}:\text{TFA}$ 90:10:0,1 y el disolvente B = $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$ 90:10:0,1) dando el compuesto de la Parte A (16 mg; 13 %).

20

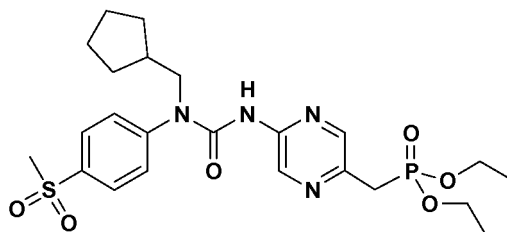
B.



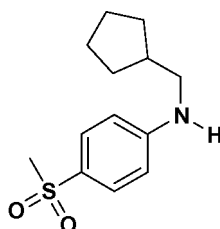
25

Se añadió THF (desgasificado) (0,50 ml) a un matraz de reacción que contenía compuesto de la Parte A (14,0 mg; 0,031 mmol) y $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}(0)$ (7,2 mg; 0,006 mmol). Se añadió dietil fosfito (4,8 μl ; 0,037 mmol) seguido de Et_3N (6,0 μl ; 0,043 mmol). El recipiente de reacción se tapó y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 12 h, luego se enfrió hasta TA. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna YMC de fase inversa ODS-A-5u 20 x 100 mm; caudal = 40 ml/min., 20 hasta 100 % de disolvente B durante 12 min, mantenido durante 15 min, donde el disolvente A = $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}:\text{TFA}$ 90:10:0,1 y el disolvente B = $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$ 90:10:0,1) dando el compuesto del epígrafe (3,6 mg; 23 %) como un sólido incoloro. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 509,3$; RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1,20 (m, 2H), 1,33 (m, 6H), 1,53 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,83 (m, 3H), 2,22 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 4,01 (t, 1H), 4,19 (m, 4H), 7,61 (t, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,91 (m, 3H), 8,32 (d, 1H).

10 Ejemplo 11

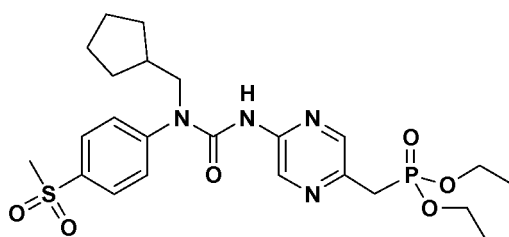


A.



A una mezcla a 0 °C de clorhidrato de 4-metilsulfonilaniolina (1,06 g, 5,10 mmol), ciclopentano carboxaldehído (0,5 g, 5,10 mmol) y Et_3N (1 ml, 7,14 mmol) en 20 ml de dicloroetano se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,51 g, 7,14 mmol). La reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó a TA durante dos días, luego se trató con exceso de NaHCO_3 acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se aclaró con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (120 g de gel de sílice, gradiente continuo desde 0-100 % de EtOAc-hexanos) dio el compuesto de la Parte A (904 mg, 70 % de rendimiento).

20 B.

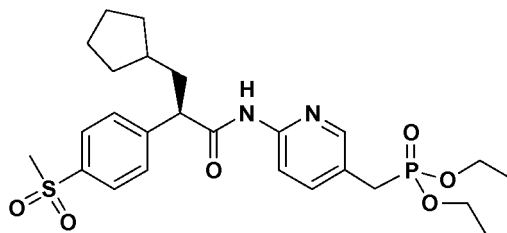


Parte 1: Se añadió 4-nitrofenilcloroformiato (49,3 mg; 0,245 mmol) a una solución fría (0 °C) de compuesto de la Parte B del Ejemplo 7 (60 mg; 0,245 mmol). Se añadió piridina 20,8 μl ; 0,257 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h, luego se concentró a vacío dando el carbamato bruto.

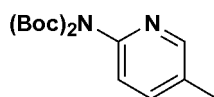
25 **Parte 2:** El carbamato bruto se disolvió en CH_3CN (1,0 ml). Se añadió compuesto de la Parte A (62 mg; 0,245 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 2 h, luego se enfrió hasta TA y se concentró a vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía (SiO_2 ; gradiente continuo desde 0 hasta 100 % de disolvente B durante 4 min, cambio a disolvente C, mantenido a 100 % de disolvente C durante 8 min, donde el disolvente A = hexanos, disolvente B = EtOAc y disolvente C = MeOH al 10 % en EtOAc) dando el compuesto del epígrafe (30 mg; 23 % - dos etapas) como un sólido amorfo. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 525,3$; RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1,28 (t, 8H), 1,54 (m, 2H), 1,67 (m, 4H), 2,10 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,45 (d, 2H), 3,83 (d, 2H), 4,09 (m, 4H), 7,65 (d, 2H), 8,05 (d, 2H), 8,19 (s, 1H), 9,12 (s, 1H).

30

Ejemplo 12

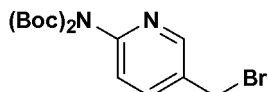


A.



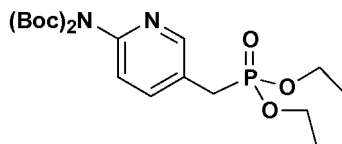
- 5 Se añadió DIPEA (8,05 ml; 46,24 mmol) a una solución fría (0 °C) de 2-amino-5-picolina (2,50 g; 23,12 mmol) en DCM (30 ml). Se añadió una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (12,61 g; 57,80 mmol) en DCM (17 ml) seguido de 4-DMAP (2,82 g; 23,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó entonces a TA durante 16 h, luego se concentró a vacío hasta la mitad de su volumen. La solución se diluyó con EtOAc (125 ml). La solución orgánica se lavó con NH₄Cl acuoso saturado (3 x 45 ml), salmuera (45 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 45 ml) y salmuera (45 ml). La solución se secó entonces (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía (SiO₂; gradiente continuo desde 15 hasta 20 % de EtOAc en hexanos) dando el compuesto de la Parte A (2,70 g; 38 %).

B.



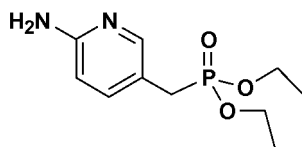
- 15 Se añadió N-bromosuccinimida (1,56 g; 8,76 mmol) a una solución del compuesto de la Parte A (2,70 g; 8,76 mmol) en CCl₄ (40 ml). Se añadió peróxido de benzoilo (0,21 g; 0,88 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo (80 °C) durante 7 horas, luego se enfrió hasta TA. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía (SiO₂; 5 % de EtOAc en DCM) dando el compuesto de la Parte B (1,48 g; 44 %). (Bioorg. Med. Chem. Lett, 2004, 14:2227-2231).

C.



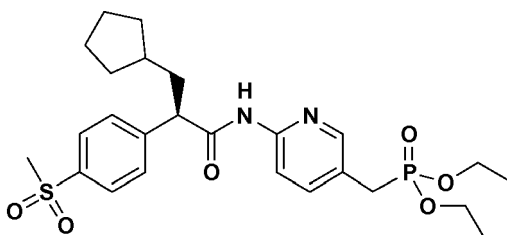
- 20 Se añadió trietilfosfito (1,2 ml; 6,97 mmol) a una solución del compuesto de la Parte B (0,45 g; 1,16 mmol) en THF (2,5 ml). El recipiente de reacción se tapó y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h, luego se enfrió hasta TA. La solución se concentró a vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía (SiO₂; gradiente continuo desde 0 hasta 100 % de disolvente B durante 8 min, mantenido a 100 % de disolvente B durante 6 min, donde el disolvente A = hexanos y el disolvente B = EtOAc) dando el compuesto de la Parte C (0,52 g; 100 %).

D.



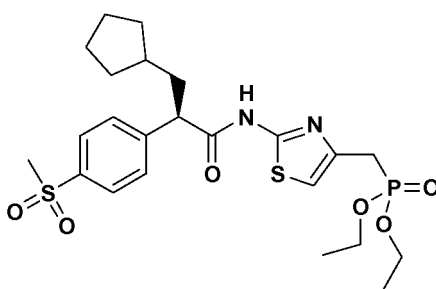
Se añadió TFA (1,5 ml) a una solución fría (0 °C) de compuesto de la Parte C (0,52 g; 1,17 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla de reacción se agitó entonces a TA durante 3 h, luego se concentró a vacío. El residuo se repartió entre CHCl₃ (10 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (8 ml). La fase acuosa se extrajo con CHCl₃ (8 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron (MgSO₄) y se concentró a vacío dando el compuesto de la Parte D (0,25 g; 88 %).

E.

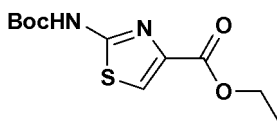


Se añadió cloruro de oxalilo (2,0 M en DCM) (104 µl; 0,208 mmol) a una solución a 0 °C de compuesto de la Parte D del Ejemplo 1 (30,9 mg; 0,104 mmol) en DCM (0,3 ml). Se añadió DMF (5 µl). Se produjo generación de gas. Después de 1 h a ta la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se destiló en CHCl₃ (2 x 1 ml). El cloruro de ácido bruto se disolvió en DCM (0,42 ml). Se añadió compuesto de la Parte D (25,5 mg; 0,104 mmol) seguido de piridina (12,6 µl; 0,156 mmol). Después de agitar durante 16 h la reacción se concentró a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (5 ml) y salmuera (4 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna YMC de fase inversa ODS-A-5u 30 x 100 mm; caudal = 40 ml/min, 20 hasta 100 % de disolvente B durante 15 min, mantenido durante 20 min, donde el disolvente A = H₂O:MeOH:TFA 90:10:0,1 y el disolvente B = MeOH:H₂O:TFA 90:10:0,1) dando el compuesto del epígrafe (19 mg; 34 %) como un sólido amorfo. [M + H]⁺ = 523,4; RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,20 (m, 2H), 1,27 (t, 6H), 1,51 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,85 (m, 3H), 2,21 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 3,30 (d, 2H), 3,98 (t, 1H), 4,07 (m, 4H), 7,70 (d, 2H), 7,92 (m, 4H), 8,23 (s, 1H).

20 Ejemplo 13

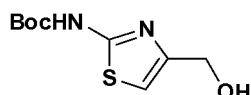


A.

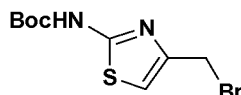


Se añadió una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (11,3 g; 51,83 mmol) en THF (50 ml) a una solución fría (0 °C) de 2-aminotiazol-4-carboxilato de etilo (8,59 g; 49,36 mmol) en THF (150 ml). Se añadió TEA (7,57 ml; 54,30 mmol) seguido de una cantidad catalítica de 4-DMAP (30 mg). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, luego se concentró a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (300 ml) y HCl acuoso 0,5 N (250 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (150 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío dando el compuesto de la Parte A

(12,38 g; rendimiento indicado más adelante en la Parte B). El producto bruto se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

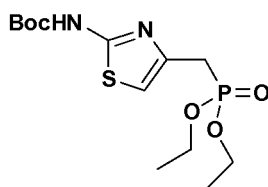
B.

- 5 Se añadió una solución de LiAlH_4 (1,0 M en THF) (48,0 ml; 48,0 mmol) a una solución fría (0 °C) del compuesto de la Parte A (12,38 g; 45,3 mmol) en THF (130 ml). Después de 3 h a 0 °C la reacción se inactivó cuidadosamente mediante adición gota a gota de H_2O (5 ml). Después de 10 min, se añadió NaOH acuoso 5 N (2,5 ml). Después de otros 10 min, la solución se concentró a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (300 ml) y H_2O (200 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (MgSO_4) y se concentró a vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía (SiO_2 ; gradiente continuo desde 0 hasta 100 % de disolvente B durante 16 min, mantenido a 100 % de disolvente B durante 5 min, donde el disolvente A = hexanos y el disolvente B = EtOAc) dando el compuesto de la Parte B (8,67 g; 67 % - dos etapas).

C.

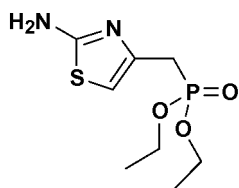
- 15 **Procedimiento 1:** Una solución de cloruro de metanosulfonilo (318 μl ; 4,10 mmol) en DCM (3 ml) se añadió lentamente a una solución a 0 °C de compuesto de la Parte B (900 mg; 3,91 mmol) y TEA (600 μl ; 4,30 mmol) en DCM (10 ml). Después de 25 min de agitación, la mezcla de reacción se diluyó con acetona (13 ml). Se añadió LiBr (2,03 g; 23,46 mmol). La reacción se agitó a TA durante 1 h, luego se diluyó con NH_4Cl acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con Et_2O (2 x 40 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con NH_4Cl acuoso saturado (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml). La solución se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío dando el compuesto de la Parte C (1,03 g; 89 %). El producto bruto se usó seguidamente sin purificación posterior.

- 20 **Procedimiento 2:** Se añadió N-Boc tiourea (428 mg; 2,427 mmol) a una solución de 1,3-dibromoacetona (524 mg; 2,427 mmol) en acetona (9,7 ml). Después de 24 h a ta la mezcla de reacción se concentró a vacío dando el compuesto de la Parte C (0,78 g; cuantitativo) como una espuma color pardo. El producto bruto se usó seguidamente sin purificación posterior.

D.

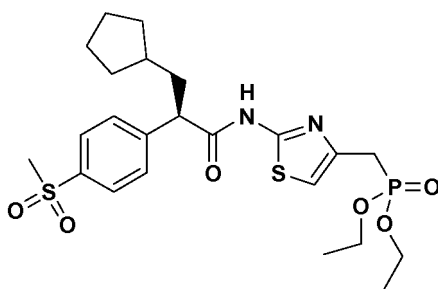
- 30 Se añadió trietil fosfito (3,6 ml; 20,96 mmol) a una solución del compuesto de la Parte C (878 mg; 2,99 mmol) en THF (6 ml). El recipiente de reacción se tapó y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h, luego se enfrió hasta TA. La solución se concentró a vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía (SiO_2 ; gradiente continuo desde 0 hasta 100 % de disolvente B durante 8 min, mantenido a 100 % de disolvente B durante 10 min, donde el disolvente A = hexanos y el disolvente B = EtOAc) dando el compuesto de la Parte D (0,86 g; 82 %).

E.



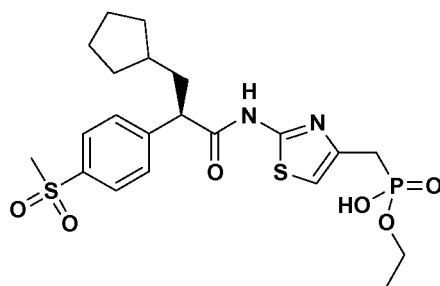
- Se añadió TFA (3,0 ml) a una solución a 0 °C de compuesto de la Parte D (0,86 g; 2,45 mmol) en DCM (7 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2,5 h, luego se concentró a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (15 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron (MgSO₄) y se concentró a vacío dando el compuesto de la Parte E (488 mg; 80 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,17 (1 H, d, J = 3,95 Hz), 5,85 (2 H, s ancho), 3,92 - 4,05 (4 H, m), 3,08 (2 H, d, J = 21,09 Hz), 1,18 (6 H, t, J = 7,03 Hz).

F.



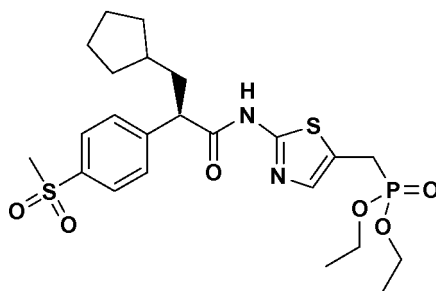
- 10 Se añadió cloruro de oxalilo (2,0 M en DCM) (0,63 ml; 1,26 mmol) a una mezcla a 0 °C de compuesto de la Parte D del Ejemplo 1 (250 mg; 0,844 mmol) en DCM (2,5 ml). Se añadió DMF (10 µl). Se produjo generación de gas. Después de 1,5 h a ta la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se destiló en CHCl₃ (2 x 3 ml). El cloruro de ácido bruto se disolvió en DCM (3,0 ml). Se añadió compuesto de la Parte E (253 mg; 1,013 mmol) seguido de piridina (205 µl; 2,532 mmol). Después de 2 h a ta la reacción se concentró a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (15 ml) y HCl acuoso 0,5 N (10 ml). La fase orgánica se lavó con HCl acuoso 0,5 N (10 ml) y salmuera (10 ml). La solución se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía (SiO₂; gradiente continuo desde 0 hasta 100 % de disolvente B durante 3 min, mantenido a 100 % de disolvente B durante 14 min, donde el disolvente A = hexanos y el disolvente B = EtOAc) dando el compuesto del epígrafe (0,40 g; 89 %) como un sólido amorfo. [M + H]⁺ = 529,2; RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,18 (m, 2H), 1,26 (t, 6H), 1,51 (m, 2H), 1,64 (m, 3H), 1,83 (m, 3H), 2,22 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,31 (d, 2H), 3,95 (t, 1H), 4,07 (m, 4H), 6,89 (d, J = 4,03Hz, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,92 (d, 2H).

Ejemplo 14

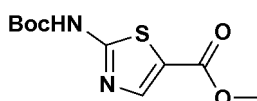


- 25 Se añadió NaOH acuoso 1 N (136 µl; 0,136 mmol) a una solución de Ejemplo 13 compuesto de la Parte F (50,5 mg; 0,096 mmol) en EtOH (100 µl). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 48 h, luego se enfrió hasta TA y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna YMC de fase inversa ODS-A-5u 30 x 100 mm; caudal = 40 ml/min, 10 hasta 100 % de disolvente B durante 16 min, mantenido durante 20 min, donde el disolvente A = H₂O:MeOH:TFA 90:10:0,1 y el disolvente B = MeOH:H₂O:TFA 90:10:0,1) dando el compuesto del epígrafe (12,5 mg; 26 %) como un sólido amorfo. [M + H]⁺ = 501,1; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,13 (m, 2H), 1,30 (t, 3H), 1,48 (m, 2H), 1,60 (m, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,28 (d, 2H), 4,05 (m, 3H), 6,68 (d, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,88 (d, 2H).

Ejemplo 15

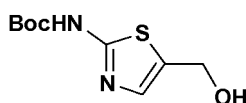


A.



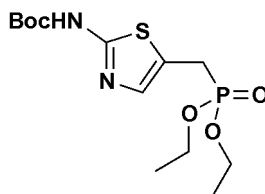
5 Una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (1,66 g; 7,59 mmol) en THF (10 ml) se añadió a una solución a 0 °C de 2-aminotiazol-5-carboxilato de metilo (1,20 g; 7,59 mmol) en THF (20 ml). Se añadió TEA (1,11 ml; 7,97 mmol) seguido de una cantidad catalítica de 4-DMAP (10 mg). La mezcla de reacción se agitó entonces a TA durante 20 h, luego se concentró a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (80 ml) y HCl acuoso 0,2 N (40 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (40 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío dando el compuesto de la Parte A (1,70 g; rendimiento indicado más adelante en la Parte B). El producto bruto se usó seguidamente sin purificación posterior.

10 B.



15 Se añadió una solución de LiAlH₄ (7,60 ml de una solución 1,0 M en THF); 7,60 mmol) a una solución a 0 °C del compuesto de la Parte A (1,70 g; 6,58 mmol) en THF (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h, luego se enfrió hasta 0 °C y se inactivó cuidadosamente mediante adición gota a gota de H₂O (0,76 ml). Después de 10 min, se añadió NaOH acuoso 5 N (0,38 ml). Después de otros 10 min, la solución se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró a vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía (SiO₂; gradiente continuo desde 0 hasta 100 % de disolvente B durante 13 min, mantenido a 100 % de disolvente B durante 6 min, donde el disolvente A = hexanos y el disolvente B = EtOAc) dando el compuesto de la Parte B (0,80 g; 46 % - dos etapas).

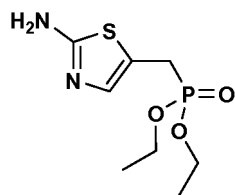
20 C.



Parte 1: Se añadió cloruro de tionilo (253 µl; 3,47 mmol) a una mezcla a 0 °C de compuesto de la Parte B (200 mg; 0,869 mmol) en DCM (0,40 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y luego se concentró a vacío dando el cloruro bruto.

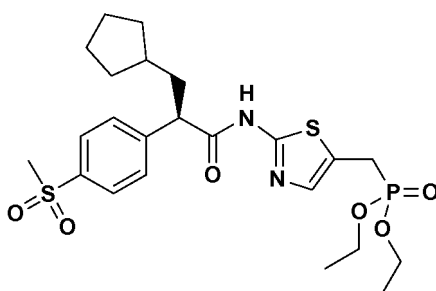
25 **Parte 2:** El cloruro bruto se disolvió en THF (3,0 ml). Se añadió (EtO)₃P (1,20 ml; 6,95 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h, luego se enfrió hasta TA y se concentró a vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía (SiO₂; gradiente continuo desde 0 hasta 100 % de disolvente B durante 8 min, cambio a disolvente C, mantenido a 100 % de disolvente C durante 7 min, donde el disolvente A = hexanos, disolvente B = EtOAc y disolvente C = 3 % MeOH en EtOAc) dando el compuesto de la Parte C (270 mg; 89 % - dos etapas).

30 D.



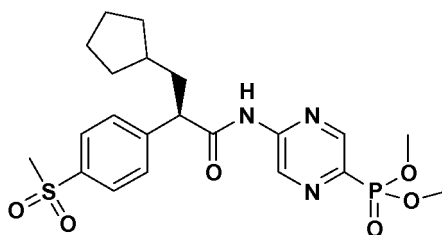
Se añadió TFA (0,80 ml) a una solución a 0 °C de compuesto de la Parte C (0,31 g; 0,885 mmol) en DCM (2,4 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h y luego se concentró a vacío. El residuo se repartió entre CHCl₃ (10 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). La fase acuosa se extrajo con CHCl₃ (10 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron (MgSO₄) y se concentró a vacío dando el compuesto de la Parte D (198 mg; 89 %).

E.

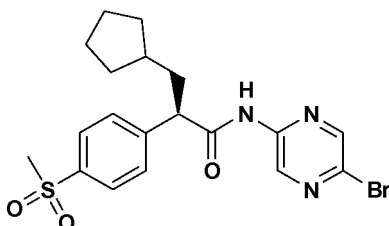


Se añadió cloruro de oxalilo (2,0 M en DCM) (101 ul; 0,202 mmol) a una mezcla a 0 °C de compuesto de la Parte D del Ejemplo 1 (40 mg; 0,135 mmol) en DCM (0,35 ml). Se añadió DMF (6 ul). Se produjo generación de gas. La mezcla de reacción se agitó entonces a TA durante 1,5 h y luego se concentró a vacío. El residuo se destiló en CHCl₃ (2 X 1 ml). El cloruro de ácido bruto se disolvió en DCM (0,45 ml). Se añadió compuesto de la Parte D (47,3 mg; 0,189 mmol) seguido de piridina (33,0 ul; 0,405 mmol). Después de 4 h a ta la reacción se concentró a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (6 ml) y salmuera (4 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna YMC de fase inversa ODS-A-5u 30 x 100 mm; caudal = 40 ml/min, 15 hasta 100 % de disolvente B durante 10 min, mantenido durante 15 min, donde el disolvente A = H₂O:MeOH:TFA 90:10:0,1 y el disolvente B = MeOH:H₂O:TFA 90:10:0,1) dando el compuesto del epígrafe (46 mg; 65 %) como un sólido blanco. [M + H]⁺ = 529,1; RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,18 (m, 2H), 1,29 (t, 6H), 1,49 (m, 2H), 1,63 (m, 3H), 1,80 (m, 3H), 2,22 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,43 (d, 2H), 3,96 (t, 1H), 4,09 (m, 4H), 7,26 (d, J = 4,4Hz, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,92 (d, 2H).

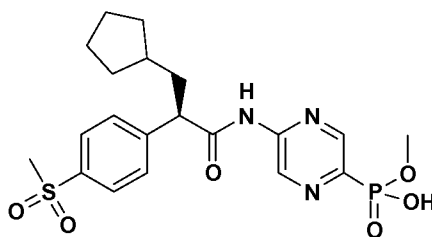
20 Ejemplo 16



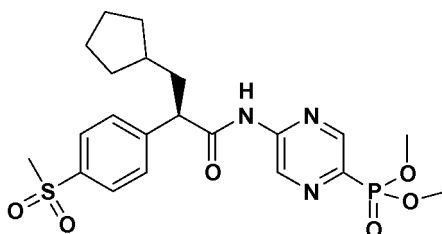
A.



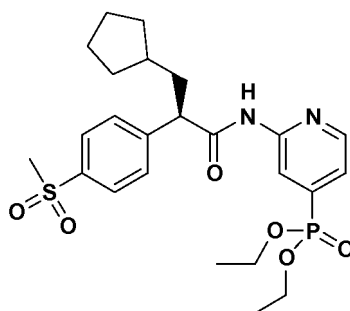
Se añadió cloruro de oxalilo (169 μ l de una solución 2 M en DCM; 0,338 mmol) a una mezcla de compuesto de la Parte D del Ejemplo 1 (50 mg; 0,169 mmol) en DCM (0,35 ml). La solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió DMF (5 μ l). Se produjo generación de gas. Después de 2 h a ta la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se destiló en CHCl_3 (2 X 1 ml). El cloruro de ácido bruto se disolvió en DCM (0,5 ml). Se añadió 5-bromo-2-pirazinamina (44 mg; 0,253 mmol) seguido de piridina (20,5 μ l; 0,253 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h, luego se concentró a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (6 ml) y salmuera (4 ml). La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía (SiO_2 ; gradiente continuo desde 0 hasta 30 % de disolvente B durante 30 min, luego 30 % hasta 65 % de disolvente B durante 5 min, luego se mantiene a 65 % de disolvente B durante 5 min, donde el disolvente A = hexanos y el disolvente B = EtOAc) dando el compuesto de la Parte A (64 mg; 84 %).

B.

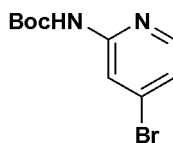
Se añadió una solución del compuesto de la Parte A (44 mg; 0,097 mmol) en THF (desgasificado) (0,50 ml) a un matraz de reacción que contenía $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}(0)$ (22,4 mg; 0,019 mmol). Se añadió $(\text{MeO})_3\text{P}$ (11,6 μ l; 0,126 mmol) seguido de TEA (21,6 μ l; 0,155 mmol). El recipiente de reacción se tapó y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 6 h, luego se enfrió hasta TA y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna YMC de fase inversa ODS-A-5u 30 x 100 mm; caudal = 40 ml/min, 15 hasta 100 % de disolvente B durante 10 min, mantenido durante 13 min, donde el disolvente A = $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}:\text{TFA}$ 90:10:0,1 y el disolvente B = $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$ 90:10:0,1) dando el compuesto de la Parte B (17 mg; 38 %).

C.

Se añadió TMSCHN_2 (2,0 M en hexano) (73 μ l; 0,145 mmol) a una mezcla de compuesto de la Parte B (17 mg; 0,036 mmol) en Et_2O (75 μ l) y THF (250 μ l). Después de agitar a ta durante 1 h la mezcla de reacción se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna YMC de fase inversa ODS-A-5u 20 x 100 mm; caudal = 20 ml/min., 20 hasta 100 % de disolvente B durante 10 min, mantenido durante 15 min, donde el disolvente A = $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}:\text{TFA}$ 90:10:0,1 y el disolvente B = $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$ 90:10:0,1) dando el compuesto del epígrafe (9 mg; 51 %) como un sólido incoloro. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 482,2$; RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1,19 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,64 (m, 3H), 1,83 (m, 3H), 2,22 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,83 (d, 3H), 3,86 (d, 3H), 4,04 (t, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,71 (s, 1H), 9,59 (s, 1H).

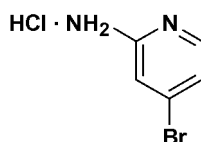
Ejemplo 17

A.



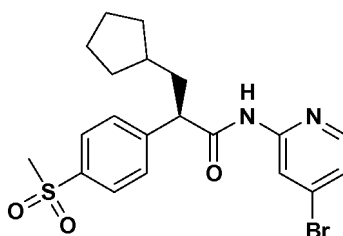
5 Se añadió TEA (311 μ l; 2,23 mmol) a una mezcla de ácido 4-bromo-picolínico (450 mg; 2,23 mmol) en tolueno (6,7 ml). Se añadió azida de difenilfosforilo (480 μ l; 2,23 mmol) y la reacción se suspendió durante 30 min a ta, después de lo cual se añadió terc-butanol (427 μ l; 4,46 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 h, luego se enfrió hasta TA. La solución se diluyó con EtOAc (15 ml), se lavó con Na₂CO₃ acuoso al 10 % (3 x 3 ml) y salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía (SiO₂; gradiente continuo desde 0 hasta 75 % de disolvente B durante 15 min, donde el disolvente A = hexanos y el disolvente B = EtOAc) dando el compuesto de la Parte A (0,39 g; 65 %).

10 B.



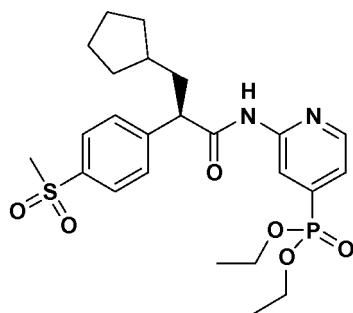
15 Se añadió HCl (1 ml de una solución 4,0 M en 1,4 dioxano) a un recipiente de reacción que contenía compuesto de la Parte A (106,5 mg; 0,390 mmol). Después de agitar a ta durante 20 h la mezcla de reacción se concentró a vacío. El producto bruto se agitó con hexanos (3 ml). La sal HCl de compuesto de la Parte B (81 mg; 100 %) se aisló por filtración.

C.



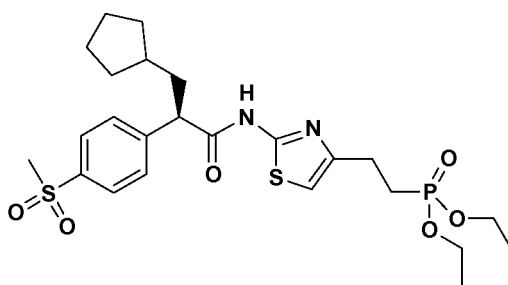
20 Se añadió cloruro de oxalilo (152 μ l de una solución 2 M en DCM; 0,304 mmol) a una mezcla de compuesto de la Parte D del Ejemplo 1 (60 mg; 0,202 mmol) en DCM (0,4 ml). La solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió DMF (7 μ l). Se produjo generación de gas. Después de 2 h a ta la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se destiló en CHCl₃ (2 X 1 ml). El cloruro de ácido bruto se disolvió seguidamente en DCM (0,5 ml). Se añadió compuesto de la Parte B (53 mg; 0,253 mmol) seguido de piridina (49 μ l; 0,606 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h y luego se concentró a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (8 ml) y salmuera (4 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía (SiO₂; gradiente continuo desde 0 hasta 100 % de disolvente B durante 10 min, donde el disolvente A = hexanos y el disolvente B = EtOAc) dando el compuesto de la Parte C (72 mg; 79 %).

D.

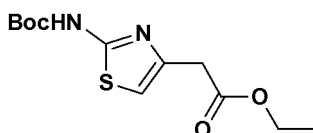


Se añadió una solución del compuesto de la Parte C (66 mg; 0,146 mmol) en THF (desgasificado) (0,38 ml) a un matraz de reacción que contenía $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}(0)$ (34 mg; 0,029 mmol). Se añadió $\text{H}(\text{O})\text{P}(\text{OEt})_2$ (21 μl ; 0,161 mmol) seguido de TEA (24,4 μl ; 0,175 mmol). El recipiente de reacción se tapó y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 16 h, luego se enfrió hasta TA y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna YMC de fase inversa ODS-A-5u 30 x 100 mm; caudal = 40 ml/min, 35 hasta 100 % de disolvente B durante 12 min, mantenido durante 14 min, donde el disolvente A = $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}:\text{TFA}$ 90:10:0,1 y el disolvente B = $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$ 90:10:0,1) dando el compuesto del epígrafe (49 mg; 66 %) como un sólido blanco. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 509,1$; RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1,19 (m, 2H), 1,34 (m, 6H), 1,52 (m, 2H), 1,65 (m, 3H), 1,84 (m, 3H), 2,23 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 4,01 (t, 1H), 4,16 (m, 4H), 7,38 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,47 (m, 2H).

Ejemplo 18

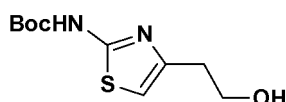


A.



Se añadió una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (1,03 g; 4,73 mmol) en tolueno (15 ml) a un recipiente de reacción que contenía acetato de etil-2-(2-aminotiazol-4-ilo) (0,80 g; 4,30 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 24 h, luego se enfrió hasta TA y se concentró a vacío dando el compuesto de la Parte A (1,14 g; rendimiento cuantitativo). El producto bruto se llevó a etapas siguientes sin purificación posterior.

B.

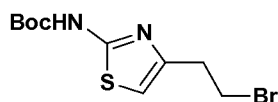


20

Se añadió una solución de LiAlH_4 (4,30 ml de una solución 1 M en THF; 4,40 mmol) a una solución a 0 °C de compuesto bruto de la Parte A (1,14 g; 3,98 mmol) en THF (13 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, y luego se inactivó cuidadosamente mediante adición gota a gota de NH_4Cl acuoso saturado (0,6 ml). La solución se repartió entre EtOAc (20 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía (SiO_2 ; gradiente continuo desde 0 hasta 100 % de disolvente B durante 8 min, mantenido a 100 % de disolvente B durante 8 min, donde el disolvente A = hexanos y el disolvente B = EtOAc) dando el compuesto de la Parte B (0,42 g; 43 %).

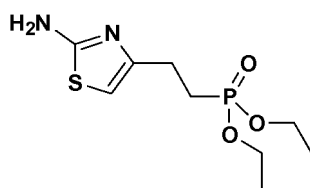
25

C.



Se añadió una solución de $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (140 μl ; 1,81 mmol) en DCM (1,7 ml) a una solución a 0 °C de compuesto de la Parte B (0,42 g; 1,72 mmol) y TEA (264 μl ; 1,89 mmol) en DCM (4,0 ml). Después de 30 min a 0 °C la mezcla de reacción se diluyó con acetona (5,7 ml). Se añadió LiBr (896 mg; 10,32 mmol). La reacción se agitó a TA durante 1 h, luego se repartió entre Et_2O (10 ml) y NH_4Cl acuoso saturado (10 ml). La fase orgánica se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío dando el compuesto de la Parte C (0,50 g; 94 %).

D.

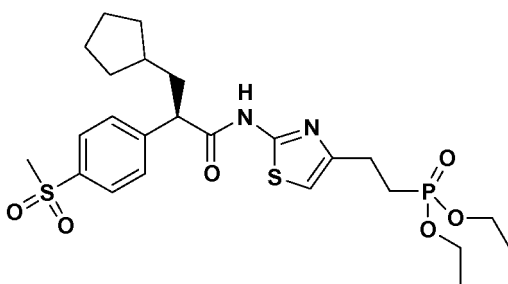


10

Parte 1: Se disolvió compuesto de la Parte C (0,50 g; 1,63 mmol) en $(\text{EtO})_3\text{P}$ puro (1,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 2 h; en este punto, la HPLC analítica mostró varios picos. La reacción se enfrió hasta TA y se concentró a vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía (SiO_2 ; gradiente continuo desde 0 hasta 100 % de disolvente B durante 7 min, cambio a disolvente C, mantenido a 100 % de disolvente C durante 7 min, donde el disolvente A = hexanos, disolvente B = EtOAc y disolvente C = 3 % MeOH en EtOAc). En este punto el compuesto no era puro (65 % de pureza).

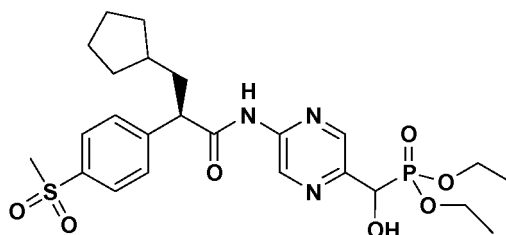
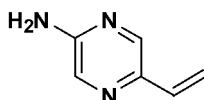
Parte 2: A una solución a 0 °C del intermedio impuro de la Parte 1 en DCM (0,8 ml) se añadió TFA (0,4 ml). La reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó a TA durante 2 h, luego se concentró a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (10 ml) y NaHCO_3 acuoso saturado (10 ml). La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío dando el compuesto de la Parte D (73 mg; 17 % - dos etapas). (65 % de pureza).

E.

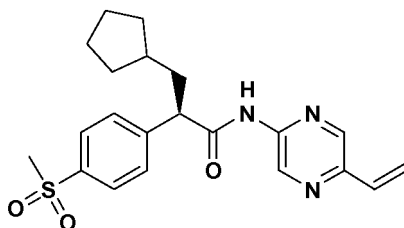


Se añadió cloruro de oxalilo (2,0 M en DCM) (78 μl ; 0,155 mmol) a una mezcla de compuesto de la Parte D del Ejemplo 1 (33 mg; 0,111 mmol) en DCM (0,25 ml). La solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió DMF (7 μl). Se produjo generación de gas. Después de 1,5 h a TA la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se destiló en CHCl_3 (2 X 0,8 ml). El cloruro de ácido bruto se disolvió en DCM (0,25 ml). Se añadió compuesto de la Parte D (38 mg; 0,144 mmol) seguido de piridina (27 μl ; 0,333 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h, luego se concentró a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (8 ml) y HCl acuoso 0,5 N (4 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (4 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna YMC de fase inversa ODS-A-5u 30 x 100 mm; caudal = 40 ml/min, 20 hasta 100 % de disolvente B durante 10 min, mantenido durante 14 min, donde el disolvente A = $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}:\text{TFA}$ 90:10:0,1 y el disolvente B = $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$ 90:10:0,1) dando el compuesto del epígrafe (29 mg; 48 %) como un sólido amorfo. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 543,0$; RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1,19 (m, 2H), 1,27 (t, 6H), 1,50 (m, 2H), 1,63 (m, 3H), 1,81 (m, 3H), 2,20 (m, 3H), 2,87 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,95 (t, 1H), 4,06 (m, 4H), 6,77 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,92 (d, 2H).

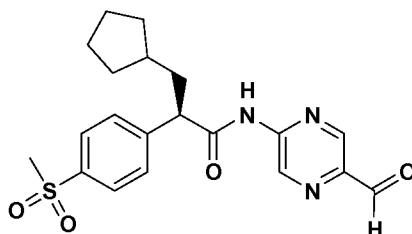
35 **Ejemplo 19**

**A.**

Se añadió DMF (20 ml) a un matraz de reacción que contenía 5-bromo-2-pirazinamina (1,00 g; 5,75 mmol),
 5 (Ph₃P)₄Pd(0) (199 mg; 0,173 mmol) y LiCl (853 mg; 20,13 mmol). Se añadió DIPEA (2,50 ml; 14,38 mmol) seguido
 de tributil (vinil)estaño (2,52 ml; 8,62 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 4 h, luego se enfrió
 hasta TA. Se añadió una solución acuosa saturada de KF (20 ml). Después de agitar durante 16 h la mezcla se
 diluyó con EtOAc (80 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con H₂O (80 ml), se secó (MgSO₄) y se
 10 concentró a vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía (SiO₂; gradiente continuo desde 0 hasta 100 % de
 disolvente B durante 13 min, mantenido a 100 % durante 4 min, donde el disolvente A = hexanos y el disolvente B =
 EtOAc) dando el compuesto de la Parte A (0,41 g; 59 %).

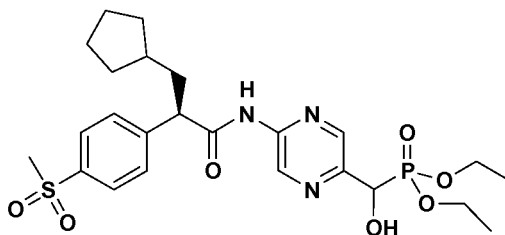
B.

Se añadió cloruro de oxalilo (127 µl de una solución 2 M en DCM; 0,253 mmol) a una mezcla de compuesto de la
 15 Parte D del Ejemplo 1 (50 mg; 0,169 mmol) en DCM (0,5 ml). La solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió DMF (7 µl).
 Se produjo generación de gas. Después de 1,5 h a ta la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se
 destiló en CHCl₃ (2 X 1 ml). El cloruro de ácido bruto se disolvió seguidamente en DCM (0,6 ml). Se añadió
 compuesto de la Parte A (24,5 mg; 0,202 mmol) seguido de piridina (41 µl; 0,507 mmol). La mezcla de reacción se
 20 agitó a TA durante 1,5 h, luego se concentró a vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía (SiO₂; gradiente
 continuo desde 0 hasta 100 % de disolvente B durante 12 min, mantenido a 100 % de disolvente B durante 3 min,
 donde el disolvente A = hexanos y el disolvente B = EtOAc) dando el compuesto de la Parte B (70 mg; 100 %).

C.

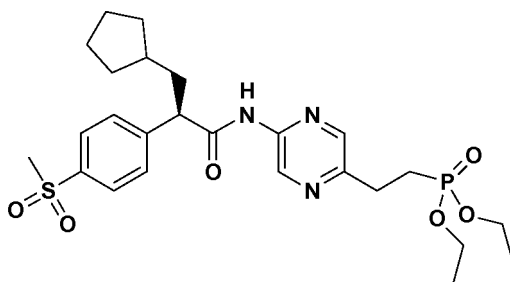
Se añadió ácido acético (15 µl) a una solución del compuesto de la Parte B (70 mg; 0,175 mmol) en DCM (0,50 ml).
 25 La solución se enfrió hasta -78 °C (hielo seco /acetona). Se burbujeó ozono a través de la solución hasta que viró a
 color azul claro (~4 min). Se retiró el baño de hielo seco /acetona y la reacción se dejó calentar hasta TA. Después
 de 5 min de agitación a ta la solución se diluyó con DCM (3 ml). Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (3 ml) (se
 formó una emulsión). La mezcla se concentró a vacío para eliminar el DCM. La solución acuosa se extrajo
 seguidamente con EtOAc (4 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío dando el compuesto de
 30 la Parte C (55 mg; 78 %).

D.

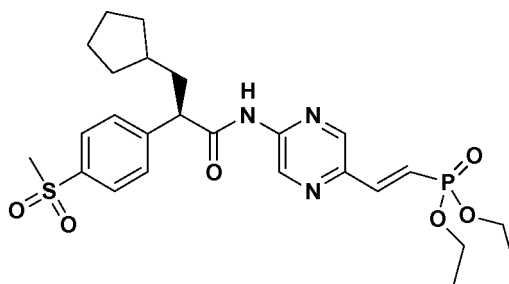


- Se añadió dietil fosfito (8,0 μ l; 0,062 mmol) a una solución del compuesto de la Parte C (25 mg; 0,062 mmol) en THF (0,30 ml). Se añadió entonces TEA (8,68 μ l; 0,062 mmol). Después de 8 h a ta la solución se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna YMC de fase inversa ODS-A-5u 30 x 100 mm; caudal = 40 ml/min, 15 hasta 100 % de disolvente B durante 15 min, mantenido durante 20 min, donde el disolvente A = H₂O:MeOH:TFA 90:10:0,1 y el disolvente B = MeOH:H₂O:TFA 90:10:0,1) dando el compuesto del epígrafe (15 mg; 45 %; sólido amorfo) como una mezcla 1:1 de diastereómeros. [M + H]⁺ = 540,2; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,15 (m, 2H), 1,31 (m, 6H), 1,48 (m, 2H), 1,62 (m, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 4,20 (m, 4H), 5,13 (dd, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 8,34 (d, 1H), 9,11 (d, 1H), 9,43 (s, 1H).

Ejemplo 20

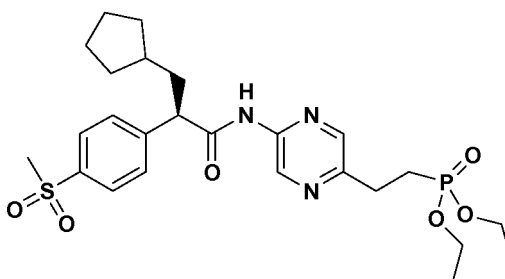


A.



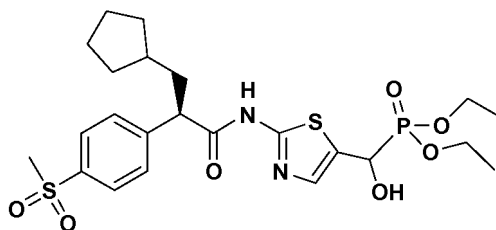
- 15 Se añadió una solución de Ejemplo 19 compuesto de la Parte C (26 mg; 0,065 mmol) en DCM (150 μ l) a una solución de CH₂(PO₃Et)₂ (16,2 μ l; 0,065 mmol) en NaOH acuoso 5 N (150 μ l). Después de 1 h a ta la mezcla de reacción se repartió entre DCM (3 ml) y H₂O (2 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío dando el compuesto de la Parte A (35 mg; 100 %).

B.



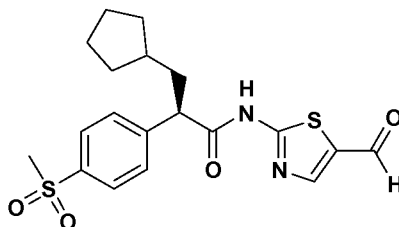
Se añadió Pd al 10 %/C (3 mg) a una solución del compuesto de la Parte A (35 mg; 0,065 mmol) en MeOH (0,30 ml). Se introdujo una atmósfera de H₂ mediante un globo. Después de 6 h la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna YMC de fase inversa ODS-A-5u 30 x 100 mm; caudal = 40 ml/min, 20 hasta 100 % de disolvente B durante 11 min, mantenido durante 15 min, donde el disolvente A = H₂O:MeOH:TFA 90:10:0,1 y el disolvente B = MeOH:H₂O:TFA 90:10:0,1) dando el compuesto del epígrafe (11 mg; 31 %) como un sólido amorfo. [M + H]⁺ = 538,2; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,15 (m, 2H), 1,30 (m, 8H), 1,48 (m, 2H), 1,61 (m, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 2,22 (m, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 4,09 (m, 4H), 7,61 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 9,44 (s, 1H).

Ejemplo 21



10

A.

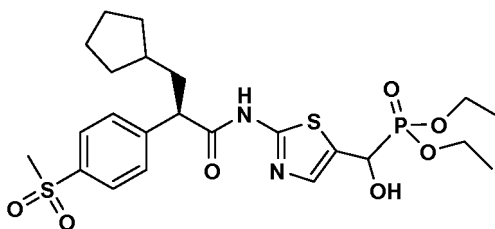


15

20

Se añadió cloruro de oxalilo (203 µl de una solución 2 M en DCM; 0,406 mmol) a una mezcla a 0 °C de compuesto de la Parte D del Ejemplo 1 (80 mg; 0,270 mmol) en DCM (0,70 ml). Se añadió DMF (10 µl). Se produjo generación de gas. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1,5 h, luego se concentró a vacío. El residuo se destiló en CHCl₃ (2 x 2 ml). El cloruro de ácido bruto se disolvió en DCM (0,90 ml). Se añadió 2-amino-5-formiltiazol (45,0 mg; 0,351 mmol) seguido de piridina (66,0 µl; 0,810 mmol). Después de 16 h a ta la reacción se concentró a vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía (SiO₂; gradiente continuo desde 0 hasta 100 % de disolvente B durante 6 min, mantenido a 100 % de disolvente B durante 8 min, donde el disolvente A = hexanos y el disolvente B = EtOAc) dando el compuesto de la Parte A (27 mg; 25 %).

B.

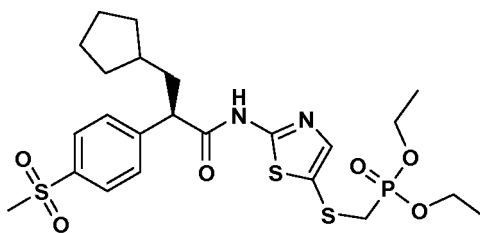


25

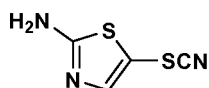
30

Se añadió H(O)P(OEt)₂ (8,9 µl; 0,069 mmol) a una solución del compuesto de la Parte A (27 mg; 0,066 mmol) en THF (0,30 ml). Se añadió TEA (9,6 µl; 0,069 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h, después de lo cual se añadieron más H(O)P(OEt)₂ (8,89 µl; 0,069 mmol) y TEA (9,62 µl; 0,069 mmol) junto con THF (0,10 ml). Después de 20 h la reacción se calentó a 45 °C durante 16 h, luego se enfrió hasta TA. Después de dos semanas a ta se purificó el residuo que se había formado por HPLC preparativa (columna YMC de fase inversa ODS-A-5u 30 x 100 mm; caudal = 40 ml/min, 15 hasta 100 % de disolvente B durante 20 min, donde el disolvente A = H₂O:MeOH:TFA 90:10:0,1 y el disolvente B = MeOH:H₂O:TFA 90:10:0,1) dando el compuesto del epígrafe (27 mg; 75 %; sólido amorfo) como una mezcla 1:1 de diastereómeros. [M + H]⁺ = 540,2; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,16 (m, 2H), 1,32 (m, 6H), 1,49 (m, 2H), 1,62 (m, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 4,01 (t, 1H), 4,21 (m, 4H), 5,18 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,91 (d, 2H).

Ejemplo 22

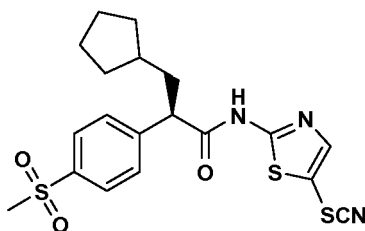


A.



5 A una solución de bromhidrato de 2-amino-5-bromotiazol (10,0 g, 38,4 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió KSCN (15,0 g, 160 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h, luego se concentró a vacío, y se añadió H₂O (40 ml) al residuo. La mezcla se ajustó hasta pH 12 con NaOH acuoso 1N. Se formó un precipitado, que se recogió por filtración con succión, y se lavó con H₂O (3 x) y Et₂O (3 x). El sólido se secó a vacío durante 18 h dando el compuesto de la Parte A como un sólido color pardo (2,8 g, 47 %).

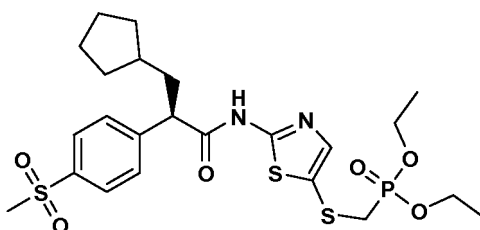
B.



10

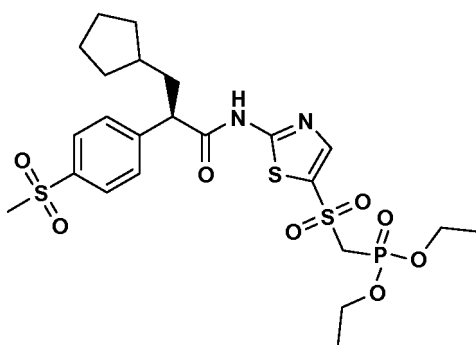
15 A una solución del tiocianato de la Parte A (800 mg, 5,09 mmol) y Ejemplo 1D (1,51 g, 5,09 mmol) en THF (20 ml) se añadió DEPBT (3,05 g, 10,18 mmol) y iPr₂NEt (1,8 ml, 10,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h, luego se concentró a vacío. El residuo se recogió en EtOAc y salmuera, y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con HCl acuoso 1N, H₂O, NaHCO₃ acuoso al 5 %, H₂O y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; gradiente continuo de EtOAc al 10 %/Hex hasta EtOAc al 100 %/Hexano) dando el compuesto de la Parte B (927 mg, 42 %) como un sólido naranja.

C.



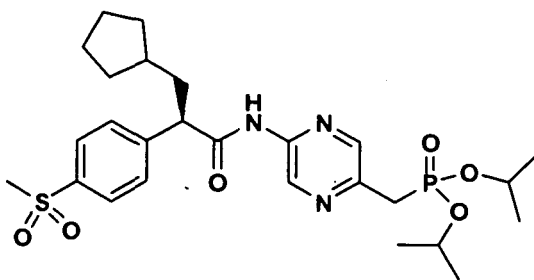
20 A una solución a 0 °C del tiocianato B (50 mg, 0,11 mmol) en EtOH absoluto (2 ml) se añadió NaBH₄ (7 mg, 0,22 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, después de lo cual el exceso de NaBH₄ se inactivó cuidadosamente con acetona (0,5 ml). La mezcla se calentó hasta TA, y se añadió a un matraz cargado con ICH₂PO₃Et₂ (41 mg, 0,15 mmol). La reacción se agitó a TA durante 18 h, luego se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna 5u C18 21,2 x 100 mm; detección a 220 nm; caudal = 20 ml/min; gradiente continuo desde 70 % A hasta 100 % de B durante 8 min + 7 min de tiempo de mantenimiento a 100 % de B, donde A = H₂O:MeOH:TFA 90:10:0,1 y B = MeOH:H₂O:TFA 90:10:0,1) proporcionando el compuesto del epígrafe (25,1 mg, 39 % de rendimiento) como un liofilizado blanquecino. [M + H]⁺ = 561,1; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-D₆): δ 7,83 (d, J = 8,4, 2H), 7,58 (d, J = 8,3, 2H), 7,51 (s, 1H), 3,92 (m, 5H), 3,15 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,09-1,36 (m, 11H), 1,12 (m, 6H).

Ejemplo 23

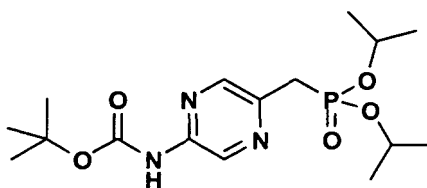


5 A una solución del compuesto del Ejemplo 22 (20 mg, 0,04 mmol) en MeOH (1 ml) y THF (1 ml) se añadió p-toluenosulfonyl imidazol (24 mg, 0,11 mmol), H₂O₂ acuoso al 30 % (0,02 ml, 0,14 mmol), y NaOH acuoso 1N (1,0 ml). La reacción se agitó a TA durante 3 h, luego se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa
 10 (columna Phenomenex Luna 5u C18 21,2 x 100 mm; detección a 220 nm; caudal = 20 ml/min; gradiente continuo desde 70 % A hasta 100 % de B durante 8 min + 7 min de tiempo de mantenimiento a 100 % de B, donde A = H₂O:MeOH:TFA 90:10:0,1 y B = MeOH:H₂O:TFA 90:10:0,1) proporcionando el compuesto del epígrafe (12 mg, 57 % de rendimiento) como un liofilizado blanco. [M + H]⁺ = 593,2; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-D₆): δ 8,00 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,4, 2H), 7,59 (d, J = 8,4, 2H), 4,08-3,94 (m, 5H), 3,13 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,02-1,10 (m, 11H), 1,10-1,06 (m, 6H).

Ejemplo 25

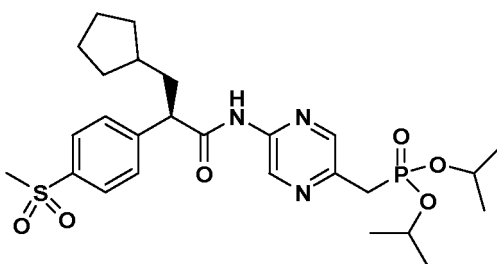


A.



15 Una mezcla de 5-(bromometil)pirazin-2-ilcarbamato de terc-butilo (399 mg, 1,23 mmol) y (iPrO)₃P (2 ml) se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, luego se sometió a cromatografía (120 g de SiO₂; gradiente continuo desde 0-50 % de EtOAc en DCM, seguido de un gradiente continuo desde 0-10 % de MeOH en DCM) dando 399 mg (86 % de rendimiento) del compuesto de la Parte A como un sólido amarillo claro (88 % de pureza por HPLC). [M + H]⁺ = 374,3; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,18 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,32 (s, 20 1H), 4,67 (m, 2H), 3,33 (d, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,25-1,30 (m, 12H).

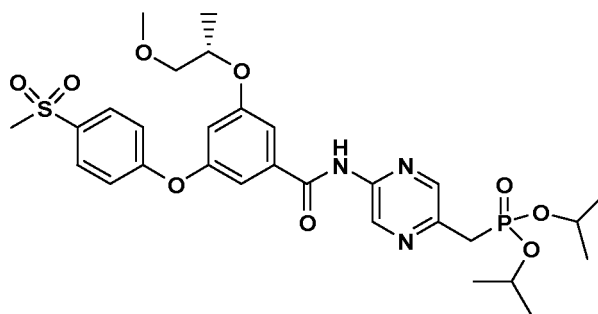
B.



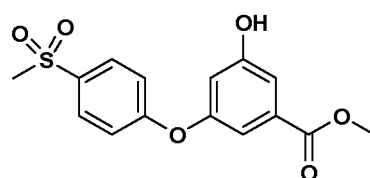
Se trató una solución a 0 °C del compuesto de la Parte A (200 mg, 0,535 mmol) en DCM (1 ml) con 1 ml de HCl acuoso 4 N en dioxano bajo Ar. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA durante la noche, luego se concentró a vacío. El residuo se disolvió en agua (5 ml) y se extrajo con Et₂O para eliminar las impurezas. La solución acuosa se basificó con NaOH acuoso 1 N y se extrajo con DCM (3 x 2 ml). Los extractos orgánicos reunidos se aclararon con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío proporcionando 103 mg (71 % de rendimiento) de (5-aminopirazin-2-il)metilfosfonato de diisopropilo como un sólido céreo amarillo. [M + H]⁺ = 274,3. Este material se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación posterior.

Se convirtió el ácido del Ejemplo 1D en el cloruro de ácido correspondiente usando cloruro de oxalilo (como se describe en el Ejemplo 2 Parte A). El cloruro de ácido se traspasó con dos porciones de 0,3 ml de DCM en una mezcla a 0 °C de la amina anterior (45 mg, 0,165 mmol) y piridina (53,4 μl, 0,66 mmol) en DCM (0,7 ml) bajo Ar. La reacción se dejó calentar hasta TA durante la noche, luego se extrajo con DCM (5 ml). El extracto orgánico se lavó con 2 ml de cada uno de HCl acuoso 0,1 N, agua, y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío proporcionando 142 mg de producto bruto. El material bruto se sometió a cromatografía (40 g de SiO₂; gradiente continuo desde 10-100 % de EtOAc en DCM) dando el compuesto del epígrafe (25,6 mg, 28 % de rendimiento) como un aceite incoloro. [M + H]⁺ = 552,4; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,40 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 7,93 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 4,68 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,34 (d, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,10 - 2,83 (m, 9H), 1,25 - 1,29 (m, 12H).

Ejemplo 26

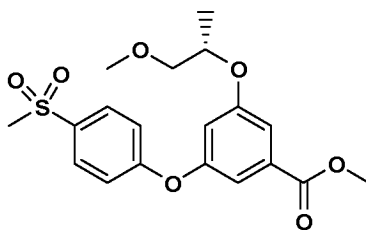


20 A.



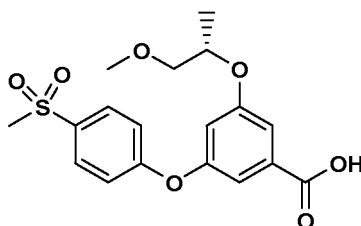
A una mezcla agitada rápidamente de 3,5-dihidroxibenzoato de metilo (38 g, 0,226 mol) y K₂CO₃ (47,7 g, 0,345 mol) en DMF (150 ml) calentado a 120 °C bajo Ar se añadió una solución de 1-fluoro-4-(metilsulfonyl)benzeno (20 g, 0,115 mol) en DMF (50 ml) durante 3 h. Después de calentar a 120 °C durante la noche, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con DMF (300 ml), y luego se trató con Celite[®] como auxiliar de filtrado. La mezcla de reacción heterogénea se filtró, y la torta del filtro se aclaró cuidadosamente con más DMF. Los filtrados reunidos se concentraron a vacío, y el residuo se repartió entre HCl acuoso 1N (200 ml) y EtOAc (250 ml). Se añadieron otros 100 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml), y los extractos orgánicos reunidos se aclararon con agua y salmuera (250 ml de cada uno), y se secó (MgSO₄). Se eliminaron los volátiles a vacío. El residuo se sometió a cromatografía en 3 porciones. Cada porción se absorbió sobre SiO₂ (~20 g) y se sometió a cromatografía (330 g de SiO₂; elución con un gradiente continuo de 0-20 % de EtOAc en CH₂Cl₂ seguido de 20 % de EtOAc:CH₂Cl₂ isocrático) dando el compuesto de la Parte A (14,77 g; rendimiento combinado de 40 %) como un sólido blanco. [M + H]⁺ = 323,0; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,89 (d, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,11 (dd, 2H), 6,89 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,07 (s, 3H).

35 B.



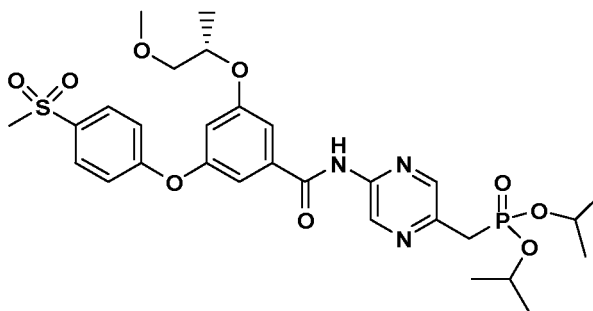
5 A una mezcla a 5 °C del compuesto de la Parte A (5 g, 15,5 mmol), (R)-(-)-1-metoxi-2-propanol (2 ml, 20,4 mmol) y Ph₃P soportado en polímero (13,4 g de 3 mmol/g, 40,2 mmol) en THF (175 ml) se añadió gota a gota una solución de DIAD (4,5 ml, 23,2 mmol) en THF (25 ml) durante 25 min bajo Ar (temperatura interna mantenida a ≤ 5 °C). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA durante la noche, y luego se filtró. Los sólidos se lavaron meticulosamente con THF y CH₂Cl₂. Los filtrados reunidos se concentraron a vacío, se volvieron a disolver en CH₂Cl₂ y se dividieron en 2 porciones iguales. La primera porción se sometió a cromatografía (330 g de SiO₂; elución con un gradiente continuo de 0-10 % de EtOAc en CH₂Cl₂ durante 40 min) dando 2,53 g de compuesto de la Parte B puro como un aceite incoloro. Las fracciones de producto impuras de esta columna se reunieron en el resto del producto bruto y esta mezcla se sometió a cromatografía como antes sobre 330 g de SiO₂, pero con un gradiente continuo desde 0-8 % de EtOAc en CH₂Cl₂ dando el compuesto de la Parte B (3,02 g) como un aceite incoloro. El rendimiento combinado de compuesto de la Parte B fue de 5,55 g (90 %). [M + H]⁺ = 395,0; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,90 (d, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,11 (dd, 2H), 6,86 (d, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,49-3,62 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 1,32 (d, 3H).

15 **C.**



20 A una solución a 0 °C de compuesto de la Parte B (4,24 g, 10,75 mmol) en THF (50 ml) y agua (15 ml) se añadió LiOH·H₂O (1,287 g, 53,7 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA durante la noche (reacción completa por CL/EM). La mezcla de reacción se concentró a vacío y se añadieron 50 ml de H₂O; la solución se acidificó con HCl acuoso 5 N. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos de EtOAc reunidos se lavaron con salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío proporcionando compuesto de la Parte C (3,95 g, 96,5 % de rendimiento) como un vidrio incoloro. [M + H]⁺ = 381,1; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,91 (d, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,13 (dd, 2H), 6,90 (s, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,52-3,64 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 1,33 (d, 3H).

25 **D.**

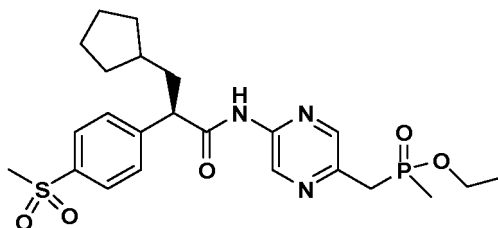


30 A una solución a 0 °C del compuesto del Ejemplo 25A (199 mg, 0,533 mmol) en DCM (1 ml) se añadió TFA (1 ml) bajo Ar. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA. Después de 5,5 h, la mezcla de reacción se concentró a vacío y se repartió entre HCl acuoso 0,5 N y Et₂O (4 ml de cada uno). La fase acuosa se basificó con K₂CO₃ sólido, luego se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío proporcionando 108 mg (74 %) de (5-aminopirazin-2-il)metilfosfonato de diisopropilo aislado como

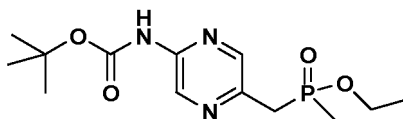
un sólido amarillo. $[M + H]^+ = 274,3$.

El ácido de la Parte C (32 mg, 0,0841 mmol) se convirtió en el cloruro de ácido correspondiente usando cloruro de oxalilo (como se describe en el Ejemplo 2 Parte A). El cloruro de ácido bruto se transfirió con dos porciones (0,2 ml de cada uno) de DCM a una mezcla de (5-aminopirazin-2-il)metilfosfonato de diisopropilo (25,3 mg, 0,0926 mmol) y piridina (27,2 μ l, 0,370 mmol) en DCM (0,4 ml) enfriado hasta 0 °C bajo Ar. La reacción se dejó calentar hasta TA durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo entonces con DCM (4 ml), se lavó con 2 ml de cada uno de HCl acuoso 0,5 N, agua, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto (47 mg) se sometió a cromatografía (12 g de SiO₂; elución con un gradiente continuo desde 15 hasta 100 % de EtOAc en DCM) proporcionando 17,6 mg (30 %) del compuesto del epígrafe como un aceite incoloro. $[M + H]^+ = 636,3$; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,57 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,17 (d, 2H), 6,87 (s, 1H), 4,60 - 4,75 (m, 3H), 3,52 - 3,63 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,39 (d, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,25 - 1,36 (m, 15H).

Ejemplo 27 (Isómero A) y Ejemplo 28 (Isómero B)

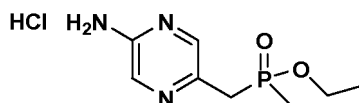


15 A.



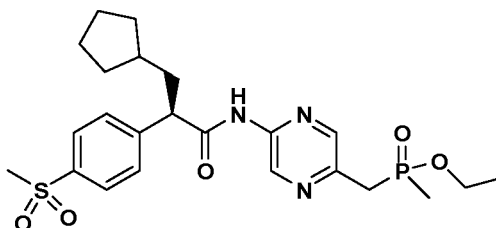
Una mezcla de 5-(bromometil)pirazin-2-ilcarbamato de terc-butilo (300 mg, 1,04 mmol) y metilfosfonito de dietilo (0,2 ml) en THF (0,2 ml) se calentó durante la noche a 100 °C, seguidamente se enfrió hasta TA y se disolvió en EtOAc (15 ml). La solución se lavó con agua (3 x 5 ml) y salmuera (5 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto (279 mg) se sometió a cromatografía (SiO₂; 80 g; elución con un gradiente continuo desde 0 - 100 % de EtOAc en DCM) dando el compuesto de la Parte A (114 mg) como un sólido blanco céreo, que todavía contenía algo de subproducto del reaccionante de metilfosfonito de dietilo. $[M + H]^+ = 316,3$.

20 B.



Se trató una solución a 0 °C del compuesto de la Parte A (114 mg, 0,361 mmol) en DCM (1 ml) con HCl 4 N en dioxano (1 ml). La reacción se dejó calentar hasta TA durante la noche, luego se diluyó con Et₂O hasta precipitar totalmente la sal HCl del producto deseado y decantar. Este proceso se repitió varias veces proporcionando compuesto de la Parte B (82 mg; 90 %) como un sólido blanco. CL/EM mostró la $[M + H]^+ = 216,3$ correcta para la amina libre.

30 C.

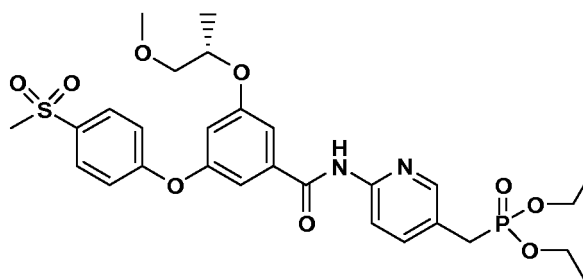


El compuesto de la Parte D del Ejemplo 1 (91,9 mg, 0,310 mmol) se convirtió en el cloruro de ácido correspondiente usando cloruro de oxalilo (como se describe en el Ejemplo 2 Parte A). El cloruro de ácido bruto se disolvió en un volumen mínimo de DCM y se añadió a una mezcla a 0 °C de compuesto de la Parte B (52 mg, 0,242 mmol) y piridina (78,2 µl, 0,968 mmol) en DCM (1 ml) bajo Ar. La reacción se dejó calentar hasta TA durante la noche, luego se diluyó con DCM (7 ml) y se lavó con dos porciones de 2 ml de HCl acuoso 0,5 N, agua, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El material bruto (150 mg) se sometió a cromatografía (40 g de SiO₂; elución con un gradiente continuo desde 0 hasta 100 % de EtOAc en DCM, seguido de un gradiente continuo desde 0-10 % de MeOH en DCM) dando los diastereómeros producto (43 mg) como una mezcla. La HPLC preparativa de fase inversa en una columna YMC ODS-A 5µ 30x100 mm (elución con un gradiente continuo de 40-100 % desde 90:10:0,1 a 10:90:0,1, agua:MeOH:TFA) dio 17,9 mg de un isómero A que eluyó más rápido y 18,3 mg del isómero B que eluyó más lento. Cada una de las muestras anteriores se disolvió en 6 ml de DCM y se aclaró con 2 ml de NaHCO₃ acuoso saturado para eliminar el TFA. Las soluciones de DCM se aclararon con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío dando los Isómeros A y B deseados.

El Isómero A (Ejemplo 27) se obtuvo como 16,8 mg de un vidrio incoloro. $[M + H]^+ = 494,4$; RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 9,31 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 3,96 - 4,12 (m, 3H), 3,44 (d, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,18 - 2,26 (m, 1H), 1,13 - 1,89 (m, 9H), 1,56 (d, 3H), 1,27 (m, 3H).

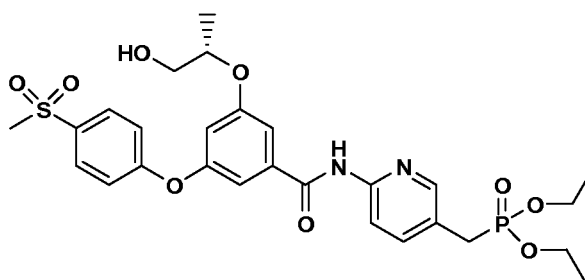
El Isómero B (Ejemplo 28) se obtuvo como 15,6 mg de un vidrio incoloro: $[M + H]^+ = 494,4$; RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 9,31 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 3,97 - 4,12 (m, 3H), 3,44 (d, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,16 - 2,26 (m, 1H), 1,13 - 1,88 (m, 9H), 1,54 (d, 3H), 1,28 (m, 3H).

20 Ejemplo 29

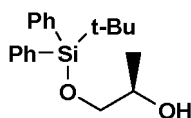


Se añadió EDC (19,7 mg, 0,100 mmol) a una mezcla a 0 °C del ácido del Ejemplo 26C (34,6 mg, 0,091 mmol), HOAT (14,8 mg, 0,109 mmol), (6-aminopiridin-3-il)metilfosfonato de dietilo (24,4 mg, 0,100 mmol) y Et₃N (12,6 µl, 0,091 mmol) en 0,7 ml de DCM bajo Ar. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA durante la noche. Se añadieron otros 12 mg de amina y se continuó agitando durante 4 días. La reacción se extrajo con 3 ml de DCM y se lavó con 1 ml de cada uno de HCl acuoso 0,5 N, agua, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto (34 mg) se purificó por HPLC de fase inversa preparativa en una columna de 30 x 100 mm Phenomenex Axia Luna 5µ C18 (gradiente continuo desde 30-100 % de 90:10:0,1 hasta 10:90:0,1, agua:CH₃CN: TFA) proporcionando 29 mg de producto deseado. Este material se disolvió en 3 ml de DCM y se lavó con dos porciones de 1 ml de NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera y se secó (MgSO₄). La concentración a vacío proporcionó 20,8 mg (38 % de rendimiento) del compuesto del epígrafe como un aceite incoloro. $[M + H]^+ = 607,3$; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,54 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,12 - 7,17 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,06 (m, 4H), 3,50 - 3,62 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,11 (d, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,23 - 1,35 (m, 9H).

35 Ejemplo 30

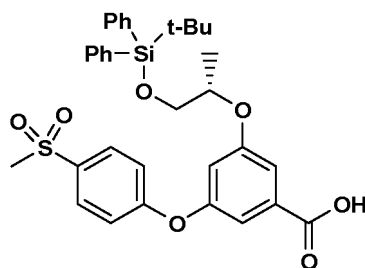


A.



Se añadió imidazol (1,86 g, 27,4 mmol) a una mezcla de (R)-propano-1,2-diol (1 ml, 13,7 mmol) y TBSC1 (4,1 ml, 16,44 mmol) en DMF (13 ml) a ta. La reacción se agitó a ta durante la noche, luego se concentró a vacío. El residuo se extrajo con DCM (25 ml) y se lavó con agua (20 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con DCM (25 ml), y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (20 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto oleoso bruto (6 g) se sometió a cromatografía (120 g de SiO₂; gradiente continuo desde 0-20 %, EtOAc en hexano) proporcionando el compuesto de la Parte A (3,69 g, 86 % de rendimiento) como un aceite incoloro. [M + H]⁺ no observado en CL/EM. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,67 (m, 4H), 7,41 (m, 6H), 3,91 (m, 1H), 3,61 (dd, 1H), 3,45 (dd, 1H), 2,58 (d, 1H), 1,10 (d, 3H), 1,07 (s, 9H).

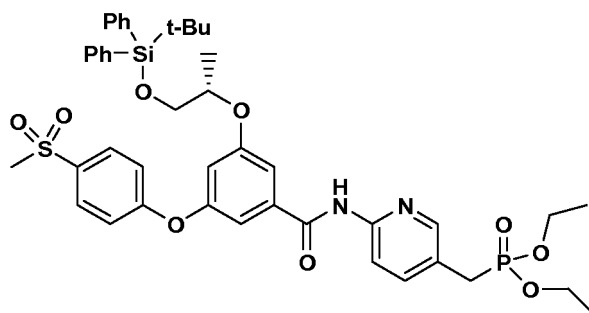
10 **B.**



Se añadió una solución de DIAD (0,216 ml, 1,12 mmol) en THF (0,5 ml) añadió gota a gota durante 3 min a una mezcla a 0 °C del compuesto de la Parte A (304 mg, 0,967 mmol), 3-hidroxi-5-(4-(metilsulfonyl)fenoxi)benzoato de metilo (240 mg, 0,744 mmol) y Ph₃P soportado en polímero (carga de 1,6 mmol/g, 1,2 g, 1,92 mmol) en 10 ml de THF bajo Ar. La reacción se dejó calentar hasta TA. Después de 3 horas a ta, la reacción se filtró y la resina se aclaró cuidadosamente con THF y DCM. Los filtrados reunidos se concentraron a vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; 40 g; gradiente continuo desde 0-40 % de EtOAc en hexano) dando producto parcialmente purificado (contenía algo de DIAD reducido por RMN de ¹H) que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

20 Se añadió LiOH.H₂O (93 mg, 2,22 mmol) a una mezcla a 0 °C del éster metílico anterior (nominalmente 0,744 mmol) en 4 ml de THF y 1 ml de agua. La reacción se dejó calentar hasta TA durante la noche. La HPLC analítica indicó que quedaba ~16 % de material de partida, por lo que se añadió más LiOH.H₂O (31 mg). Después de otras 4,5 h, la mezcla de reacción se concentró a vacío, luego se repartió entre agua y EtOAc (15 ml de cada uno). La fase acuosa se extrajo con 15 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con KHSO₄ acuoso al 10 % (10 ml), 10 ml de cada uno de agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío dando el compuesto de la Parte B (402 mg, 90 % de rendimiento), que todavía contenía algo de DIAD reducido. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) asignaciones parciales: δ 7,90 (d, 2H), 7,63 (d, 4H), 7,46 (s, 1H), 7,30 - 7,43 (m, 7H), 7,10 (d, 2H), 6,82 (s, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,77 (dd, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,01 (s, 9H).

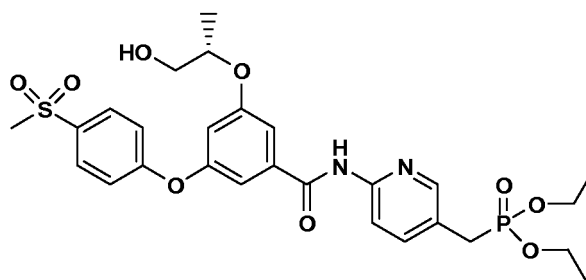
30 **C.**



Se añadió EDC (26,1 mg, 0,136 mmol) a una mezcla a 0 °C de compuesto de la Parte B (75 mg, 0,124 mmol), HOAT (20,2 mg, 0,149 mmol), (6-aminopiridin-3-il)metilfosfonato de dietilo (39,3 mg, 0,161 mmol) y Et₃N (19 µl, 0,136 mmol) en 1,5 ml de DCM bajo Ar. Después de 5 días, el análisis por CL/EM mostró una proporción

- aproximadamente 62:9 de producto deseado respecto al éster HOAT del ácido de la Parte B. Después de otras 24 h, la mezcla de reacción se diluyó con 7 ml de DCM y se lavó con 2 ml de cada uno de HCl acuoso 0,5 N, agua, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto (85 mg) se sometió a cromatografía (12 g de SiO₂; elución con un gradiente continuo desde 0-5 % de MeOH hasta DCM) proporcionando compuesto de la Parte C (46 mg; 45 %) como un aceite incoloro. [M + H]⁺ = 831,4; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,57 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,63 (m, 4H), 7,32 - 7,43 (m, 6H), 7,28 (s, 1H), 7,07 - 7,14 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,08 (m, 4H), 3,78 (dd, 2H), 3,12 (d, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,33 (d, 3H), 1,25 - 1,30 (m, 6H), 1,02 (s, 9H).

D.

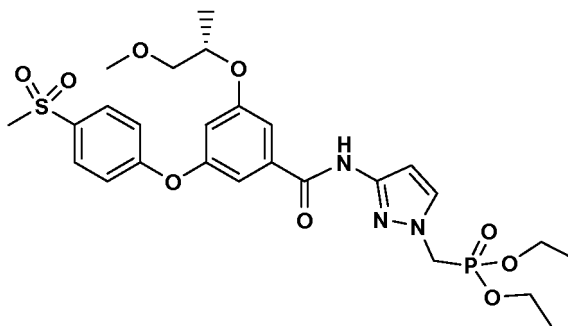


10

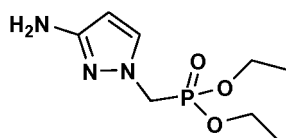
- A una solución a 0 °C de compuesto de la Parte C (46 mg, 0,0553 mmol) en 1,5 ml de THF bajo Ar se añadió Bu₄NF (0,11 ml de una solución 1M en THF, 0,11 mmol). La reacción se dejó calentar hasta TA. Después de 4 hr, la mezcla de reacción se concentró a vacío y se repartió entre 6 ml de EtOAc y 2 ml de agua. El extracto orgánico se lavó con 2 ml de cada uno de agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo (44 mg) se purificó por HPLC de fase inversa preparativa en una columna de 30x100 mm Phenomenex Axia Luna 5μ C18 (gradiente lineal de 20-100 % desde 90:10:0,1 a 10:90:0,1, agua:CH₃CN:TFA). El material purificado se disolvió en DCM (6 ml) y se lavó con 2 ml de cada uno de NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe (25 mg; 76 %) como un aceite incoloro. [M + H]⁺ = 593,2; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,85 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,81 (s, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,07 (m, 4H), 3,77 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,27 (m, 6H).

15

Ejemplo 32



A.

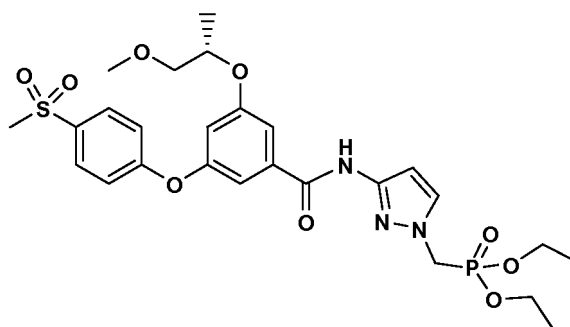


- A una solución a 0 °C de 1H-pirazol-3-amina (1,00g, 12,03 mmol) en DMF (25 ml) se añadió terc-butóxido de potasio (2,70 g, 24,07 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió ICH₂PO₃Et₂ (3,35 g, 12,03 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h, luego se dejó calentar hasta TA y se agitó a ta durante la noche. Se eliminaron los volátiles a vacío, y el residuo se repartió entre salmuera (30 ml) y EtOAc (30 ml). El producto se extrajo con EtOAc (5 x 30 ml); los extractos orgánicos reunidos se secaron (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna AXIA 5 μm C18 30 x 100 mm; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min.; gradiente continuo desde 100 % de A hasta 20 % de B durante 25 min. + 2 min. mantenido a 20 % de B, donde A = H₂O:MeCN 90:10 y B = MeCN:H₂O 90:10) proporcionando el compuesto de

30

la Parte A (0,470 g, 16,8 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. $[M + H]^+ = 233,9$; RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,29 (s, 1H), 5,66 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 4,36 (d, $J = 11,55$ Hz, 2H), 4,10 (m, 4H), 3,76 (s, 2H) 1,29 (t, $J = 7,15$ Hz, 6H).

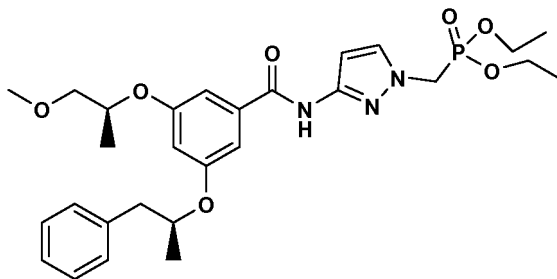
B.



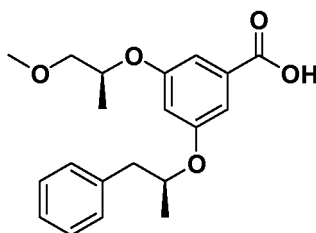
5

A una solución a TA del compuesto de la Parte C del Ejemplo 26 (0,16 g, 0,421 mmol) en DMF (8 ml) se añadieron EDAC (0,161 g, 0,841 mmol), HOAT (0,114 g, 0,841 mmol), e iPr_2NEt (0,185 ml, 1,05 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. Se añadió una solución del compuesto de la Parte A (0,123 g, 0,526 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche, luego se vertió en H_2O (40 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml); los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna 5 μ C18 30 x 100 mm; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min.; gradiente continuo desde 100 % de A hasta 1000 % de B durante 25 min. + 10 minutos mantenido a 100 % de B, donde A = $H_2O:MeCN$ 90:10 y B = $MeCN: H_2O$ 90: 10) proporcionando el compuesto del epígrafe (0,149 g, 59,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. $[M + H]^+ = 596,3$; RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,98 (s, 1H), 7,92 (t, $J = 1,65$ Hz, $J = 3,3$ Hz 1H), 7,90 (t, $J = 2,70$ Hz, $j=2,2$ Hz, 1H) 7,47 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,35 (t, $J = 1,65$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,14 (t, $J = 2,75$ Hz, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,12 (t, $J = 2,75$ Hz, $J = 2,20$ Hz, 6,90 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 6,82 (t, $J = 2,20$ Hz, 1H), 4,67-4,59 (m, 1H), 4,51 (d, $J = 12,09$ Hz, 2H), 4,13-4,03 (m, 4H), 3,58 (dd, $J = 10,44$ Hz, $J = 6,05$ Hz, 1H), 3,51 (dd, $J = 10,44$ Hz, $J = 3,85$ Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,33 (d, $J = 6,05$ Hz, 3H), 1,27 (t, $J = 7,14$ Hz, 6H).

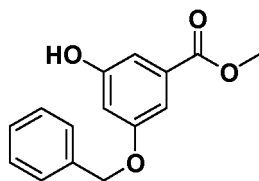
20 **Ejemplo 33**



A.

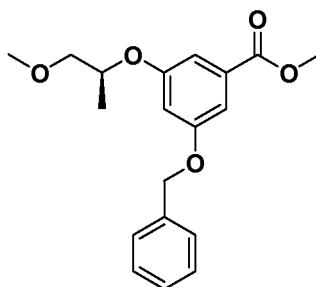


i.



A una solución de 3,5-dihidroxibenzoato de metilo (10,0 g, 59,5 mmol) en DMF (60,0 ml) bajo Ar se añadió K_2CO_3 (12,4 g, 89,7 mmol) a ta. Se añadió bromuro de bencilo (10,0 ml, 84,2 mmol; filtrado a través de Al_2O_3 básico antes de usar), lentamente durante 10 min. La mezcla de reacción se suspendió durante 12 h a ta y luego se inactivó cuidadosamente con NH_4Cl acuoso saturado (50 ml), seguido de H_2O (350 ml). La suspensión acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (1x30 ml, 2x50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con H_2O (100 ml) y salmuera, se secó $[MgSO_4]$ y se concentró a vacío dando el producto bruto (27,0 g) como un aceite color dorado. El material bruto se sometió a cromatografía (producto eluyó durante la porción de EtOAc al 30 % /hexano de un gradiente de etapas (10-50 % de EtOAc/hexano) proporcionando el compuesto de la Parte A(i) (4,6 g, 30 %) como un polvo color crema.

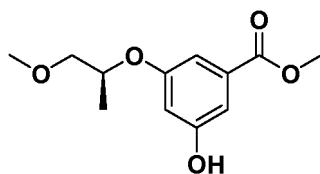
10 ii.



A una solución a 0 °C del compuesto de la Parte A(i) (1,0 g, 3,9 mmol) en THF (16,8 ml) se añadieron de forma sucesiva (R)-(-)-1-metoxi-2-propanol (0,5 g, 5,8 mmol) y Ph_3P (1,5 g, 5,8 mmol), seguido de adición lenta de DIAD (1,1 ml, 5,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó a TA durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con Et_2O . La fase orgánica se secó $[MgSO_4]$ y se concentró a vacío dando un aceite amarillo espeso y pálido. Este material bruto se sometió a cromatografía (el producto eluyó durante la porción de EtOAc al 10 % / hexano de un gradiente de etapas de 10-30 % de EtOAc/hexano) dando compuesto de la Parte A(ii) (1,1 g, 85 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

15

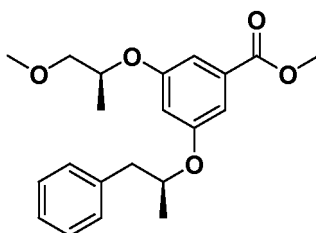
iii.



20

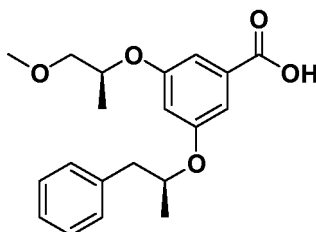
Se evacuó un matraz que contenía el compuesto de la Parte A(ii) (1,2 g, 3,6 mmol) en MeOH (45,4 ml) y se llenó con Ar. En una porción, se añadió Pd al 10 %/C (0,38 g, 0,36 mmol). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de H_2 durante 12 h a ta, y luego se filtró a través de Celite[®], que se lavó con EtOAc. Los filtrados reunidos se concentraron a vacío dando compuesto de la Parte A(iii) (0,81 g, 93 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

25 iv.



A una solución a 0 °C del compuesto de la Parte A(iii) (0,14 g, 0,59 mmol) en THF (2,9 ml) se añadieron Ph₃P (0,4 g, 1,3 mmol) y (R)-1-fenilpropan-2-ol (0,2 g, 1,3 mmol) bajo Ar. La mezcla de reacción se suspendió durante 5 min a 0 °C, luego se añadió DIAD (0,3 ml, 1,3 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h, luego se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con NaOH acuoso 1 N y salmuera, se secó [MgSO₄] y se concentró a vacío dando un aceite amarillo pálido (1,0 g). Este material bruto se sometió a cromatografía (el producto eluyó durante la porción de EtOAc al 10 %/ hexano de un gradiente de etapas desde 5-20 % de EtOAc/hexano) dando el compuesto de la Parte A(iv) (0,17 g, 81 % de rendimiento) como un aceite casi incoloro.

v.

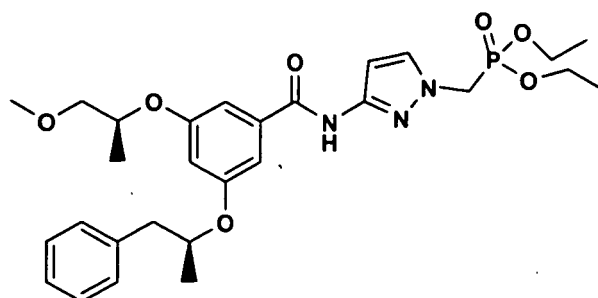


10

A una solución del compuesto de la Parte A(iv) (0,17 g, 0,5 mmol) en THF (1,8 ml) y H₂O (0,6 ml) se añadió LiOH·H₂O (0,02 g, 0,52 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 1 h; se añadió otra porción de LiOH·H₂O y se continuó agitando a 45 °C. El material de partida se consumió después de 6 h, y la reacción se enfrió hasta TA. Se eliminaron los volátiles a vacío, y la fase acuosa que quedó se acidificó hasta pH 2 con HCl acuoso 0,5 N, luego se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secó [MgSO₄] y se concentró a vacío dando compuesto de la Parte A(v) bruto (0,16 g, 86 %) como un aceite amarillo pálido.

15

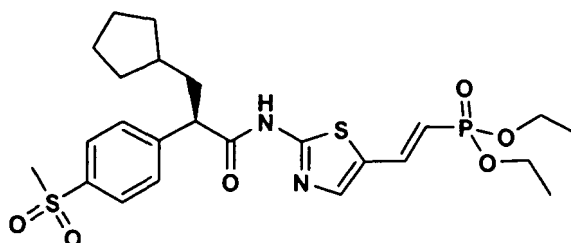
B.



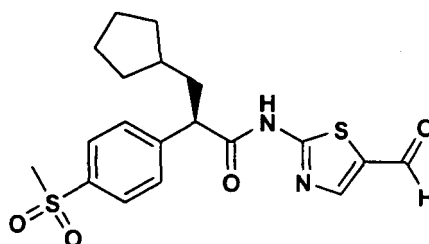
A una solución a TA de compuesto de la Parte A(v) (0,030 g, 0,087 mmol) en DMF (1,5 ml) se añadió EDAC (0,033 g, 0,174 mmol), HOAt (0,024 g, 0,174 mmol), y DIE (0,038 ml, 0,218 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min, después de lo cual se añadió una solución del compuesto de la Parte A del Ejemplo 32 (0,025 g, 0,109 mmol) en DMF (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche, luego se vertió en agua (7 ml); la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna AXIA 100A 5 μ C18; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min.; gradiente continuo desde 100 % de A hasta 100 % de B durante 25 min. + 2 minutos mantenido a 100 % de B, donde A = H₂O:MeCN 90:10 y B = MeCN:H₂O 90:10) proporcionando el compuesto del epígrafe (0,027 g, 56,3 % de rendimiento) como un aceite transparente. [M + H]⁺ = 560,4; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,59 (s, 1H), 7,44-7,46 (m, 1H), 7,32-7,19 (m, 5H), 7,00 (t, J = 1,65 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,63 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 4,65-4,53 (m, 2H), 4,44 (d, J = 11,54 Hz, 2H), 4,14-4,04 (m, 4H), 3,56 (dd, J = 9,9 Hz, J = 5,5 Hz, 1H), 3,49 (dd, J = 9,89 Hz, J = 3,84 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,06 (dd, J = 13,74 Hz, J = 6,04 Hz, 1H), 2,85 (dd, J = 13,74 Hz, J = 6,04 Hz, 1H), 1,26 (m, 12H).

30

Ejemplo 35

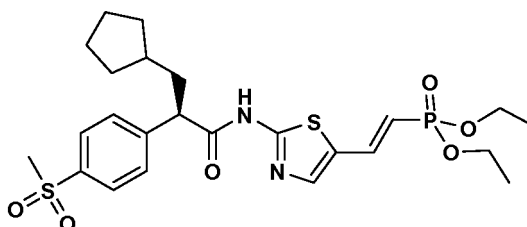


A.



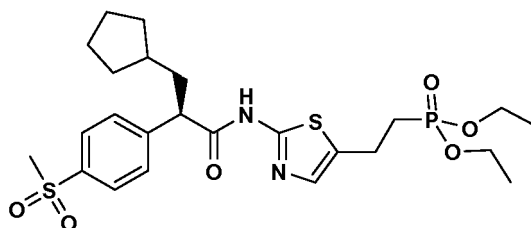
Se añadió DIPEA (66 μ l; 0,378 mmol) a una solución agitada de compuesto de la Parte D del Ejemplo 1 (80 mg; 0,270 mmol), 2-amino-5-formiltiazol (43,3 mg; 0,338 mmol) y HOAt (44,0 mg; 0,324 mmol) en DMF (1,0 ml). Se añadió EDAC (62,0 mg; 0,324 mmol). Después de 3 h a ta, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (8 ml) y H₂O (8 ml). La fase orgánica se lavó con HCl acuoso 1N (5 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía (SiO₂; gradiente continuo desde 0 hasta 100 % de EtOAc en hexanos durante 11 min, mantenido a 100 % de EtOAc durante 4 min) dando el compuesto de la Parte A (81 mg; 74 %) como una espuma.

B.



Se añadió CH₂(PO₃Et)₂ (59,4 μ l; 0,239 mmol) a una mezcla de LiCl en polvo (10,13 mg; 0,239 mmol) en CH₃CN (1,0 ml). Se añadió DBU (35,7 μ l; 0,239 mmol) seguido de una solución del compuesto de la Parte A (81,0 mg; 0,199 mmol) en CH₃CN (1,0 ml). Después de 24 h a ta se añadieron más CH₂(PO₃Et)₂ (9,92 μ l; 0,040 mmol), DBU (5,96 μ l; 0,040 mmol) y LiCl (1,7 mg; 0,040 mmol). Después de 72 h la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (8 ml) y HCl acuoso 0,2 N (8 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (6 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía (SiO₂; gradiente continuo desde 0 % hasta 100 % de EtOAc en hexanos durante 6 min, cambiado hasta MeOH al 2 % en EtOAc y mantenido durante 8 min) dando el compuesto del epígrafe (67 mg; 62 %) como un sólido incoloro. [M + H]⁺ = 541,1; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)(19:1, E/Z): δ 1,15 (m, 2H), 1,37 (m, 6H), 1,48 (m, 2H), 1,66 (m, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 4,12 (m, 5H), 5,88 (dd, J = 17,3 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 8,14 (dd, J = 17,1 Hz, 1H).

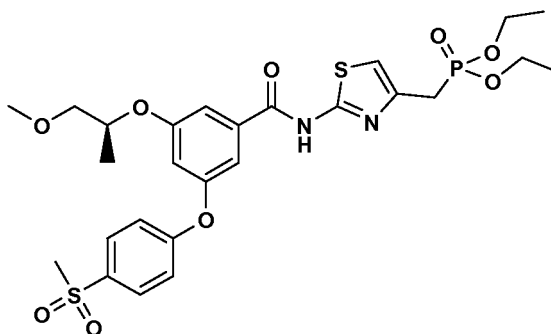
Ejemplo 36



25

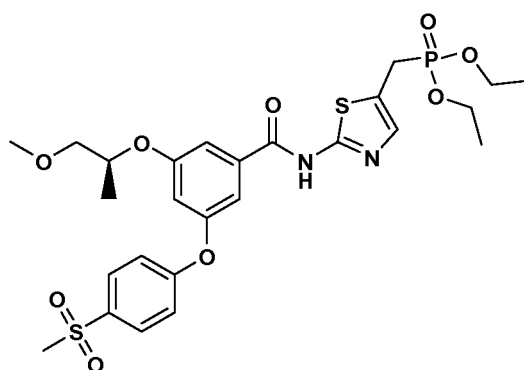
Se añadió $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 20 % (16 mg) a una solución de compuesto del Ejemplo 35 (35 mg; 0,065 mmol) en MeOH (0,40 ml). Se introdujo una atmósfera de H_2 (g) mediante globo. Después de 48 h de agitación, la mezcla de reacción se filtró. El catalizador se aclaró con MeOH (1,5 ml), EtOAc (1,5 ml) y CHCl_3 (1,5 ml) y los filtrados reunidos se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna YMC de fase inversa ODS-A-5u 20 x 100 mm; caudal = 20 ml/min, 15 hasta 100 % de disolvente B durante 10 min, mantenido durante 12 min, donde el disolvente A = $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}:\text{TFA}$ 90:10:0,1 y el disolvente B = $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$ 90:10:0,1) proporcionando el compuesto del epígrafe (18 mg; 51 %). $[\text{M} + \text{H}]^+ = 543,2$; RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1,19 (m, 2H), 1,29 (t, 6H), 1,51 (m, 2H), 1,64 (m, 3H), 1,80 (m, 3H), 2,17 (m, 3H), 3,05 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,96 (t, 1H), 4,07 (m, 4H), 7,20 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,92 (d, 2H).

10 Ejemplo 37



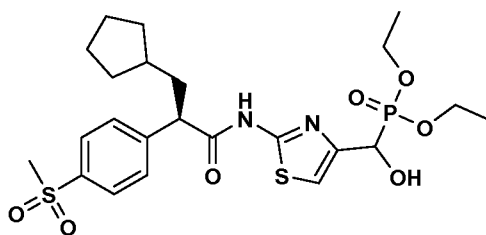
Se añadió DIPEA (387 μl ; 2,22 mmol) a una solución fría (0 °C) de compuesto de la Parte C del Ejemplo 26 (704 mg; 1,85 mmol), compuesto de la Parte E del Ejemplo 13 (556 mg; 2,22 mmol) y HOAt (302 mg; 2,22 mmol) en DMF (7,4 ml). Se añadió EDAC (426 mg; 2,22 mmol). Después de 24 h a ta, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (100 ml) y H_2O (75 ml). La fase orgánica se lavó con HCl acuoso 0,5 N (50 ml), NaHCO_3 acuoso saturado (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna YMC de fase inversa ODS-A-5u 30 x 250 mm; caudal = 30 ml/min, 15 hasta 100 % de disolvente B durante 25 min, mantenido durante 30 min, donde el disolvente A = $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{TFA}$ 90:10:0,1 y el disolvente B = $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$ 90:10:0,1). El producto se purificó por HPLC preparativa una segunda vez usando las mismas condiciones pero usando MeOH en lugar de CH_3CN dando el compuesto del epígrafe (778 mg; 69 %) como una espuma blanca. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 613,2$; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,26 (t, 6H), 1,35 (d, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,34 (d, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 4,08 (m, 4H), 4,69 (m, 1H), 6,88 (s, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,92 (d, 2H).

Ejemplo 38

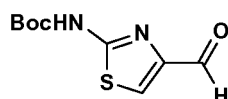


El compuesto del epígrafe (39 mg; 78 %; sólido amarillo) se sintetizó a partir del compuesto de la Parte D del Ejemplo 15 empleando el procedimiento descrito para el Ejemplo 37. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 613,3$; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,34 (m, 9H), 3,08 (s, 3H), 3,28 (d, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,59 (m, 2H), 4,15 (m, 4H), 4,84 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,92 (d, 2H).

30 Ejemplo 39

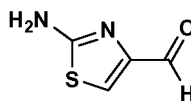


A.



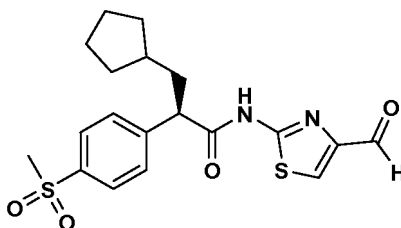
5 Se añadió una solución de compuesto de la Parte B del Ejemplo 13 (0,94 g; 4,08 mmol) en DCM (8 ml) gota a gota a una solución a 0 °C de peryodinano de Dess-Martin (1,82 g; 4,28 mmol) en DCM (8 ml). Después de 20 h a ta, la reacción se diluyó con DCM (4 ml) y NaOH acuoso 1,0 N (6 ml). Después de agitar durante 10 min, la mezcla se filtró a través de Celite®. La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; gradiente continuo desde 0 hasta 50 % de EtOAc en hexanos durante 12 min, mantenido a 50 % de EtOAc en hexanos durante 8 min) dando el compuesto de la Parte A (0,65 g; 70 %) como un sólido blanco.

B.



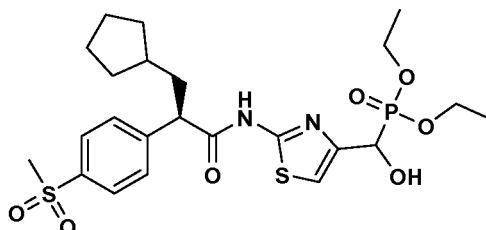
15 Se añadió TFA (2,0 ml) a una solución a 0 °C del compuesto de la Parte A (0,64 g; 2,80 mmol) en DCM (4,0 ml). Después de 20 h a ta la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (10 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (8 ml). La fase acuosa se aisló y se extrajo con EtOAc (5 x 8 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron (MgSO₄) y se concentró a vacío dando el compuesto de la Parte B (0,30 g; 83 %) como un sólido amarillo.

C.



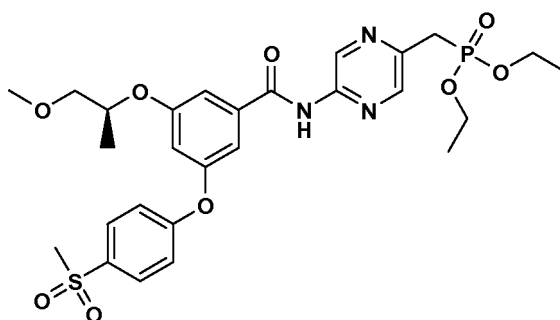
20 Se añadió DIPEA (88,7 µl; 0,509 mmol) a una solución agitada de compuesto de la Parte D del Ejemplo 1 (130 mg; 0,439 mmol), compuesto de la Parte B (67,4 mg; 0,526 mmol) y HOAt (69,3 mg; 0,509 mmol) en DMF (1,5 ml). Se añadió EDAC (97,6 mg; 0,509 mmol). Después de 20 h de agitación a ta la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (12 ml) y H₂O (12 ml). La fase orgánica se lavó con HCl acuoso 0,5 N (8 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (8 ml) y salmuera (8 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía (SiO₂; gradiente continuo desde 0 hasta 80 % de EtOAc en hexanos durante 13 min, mantenido a 80 % de EtOAc en hexanos durante 3 min) dando el compuesto de la Parte C (100 mg; 56 %) como una espuma amarilla.

D.



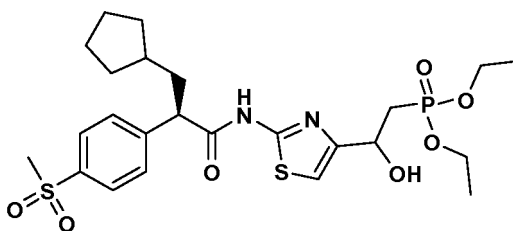
Se añadió H(O)P(OEt)_2 (10,0 μl ; 0,078 mmol) a compuesto de la Parte C (30,0 mg; 0,074 mmol) seguido de piridina (6,6 μl ; 0,081 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 5 h, seguidamente se enfrió hasta TA. Después de 48 h se añadieron más H(O)P(OEt)_2 (10,0 μl ; 0,078 mmol) y piridina (10,0 μl ; 0,123 mmol) y se continuó calentando a 70 °C. Después de 7 h la reacción se enfrió hasta TA y se diluyó con EtOAc (3 ml), se lavó con HCl acuoso 1,0 N (1,5 ml) y salmuera (1,5 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía (SiO_2 ; gradiente continuo desde 0 hasta 100 % de EtOAc en hexanos durante 3 min, se cambió hasta 3 % MeOH en EtOAc y se mantuvo durante 8 min). El producto se purificó entonces por HPLC preparativa (columna YMC de fase inversa ODS-A-5u 20 x 100 mm; caudal = 20 ml/min, 10 hasta 100 % de disolvente B durante 10 min, mantenido durante 12 min, donde el disolvente A = $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}:\text{TFA}$ 90:10:0,1 y el disolvente B = $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$ 90:10:0,1) dando el compuesto del epígrafe (14 mg; 35 %) como un sólido amarillo claro (mezcla diastereomérica). $[\text{M} + \text{H}]^+ = 545,2$; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,13 (m, 2H), 1,28 (m, 6H), 1,49 (m, 2H), 1,60 (m, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 4,01 (t, 1H), 4,16 (m, 4H), 5,18 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,90 (d, 2H).

15 Ejemplo 40

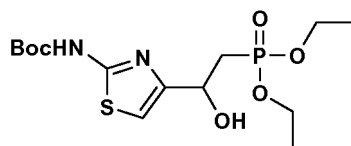


Se añadió cloruro de oxalilo (2,0 M en DCM) (45,0 μl ; 0,091 mmol) se añadió a una solución de cloruro de oxalilo (2,0 M en DCM) (45,0 μl ; 0,091 mmol) se añadió a una solución de Ejemplo 26 compuesto de la Parte C (23,0 mg; 0,060 mmol) en DCM (0,20 ml). DMF (5 μl). Se produjo generación de gas. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h, luego se concentró a vacío. El residuo se destiló en DCM (2 X 1 ml). El cloruro de ácido bruto se disolvió en DCM (0,25 ml). Ejemplo 7 compuesto de la Parte B (16,2 mg; 0,066 mmol) se añadió seguido de piridina (14,6 μl ; 0,180 mmol). Después de 20 h a ta la reacción se concentró a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (4 ml) y HCl acuoso 0,5 N (3 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (3 ml) y salmuera (3 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna YMC de fase inversa ODS-A-5u 30 x 100 mm; caudal = 40 ml/min, 15 hasta 100 % de disolvente B durante 12 min, mantenido durante 14 min, donde el disolvente A = $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}:\text{TFA}$ 90:10:0,1 y el disolvente B = $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$ 90:10:0,1) dando el compuesto del epígrafe (13 mg; 36 %) como un sólido blanco. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 608,2$; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,32 (m, 9H), 3,07 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,44 (d, 2H), 3,57 (q, 2H), 4,13 (m, 4H), 4,63 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,93 (d, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,59 (s, 1H).

30 Ejemplo 41

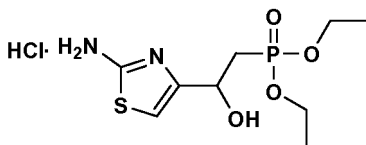


A.



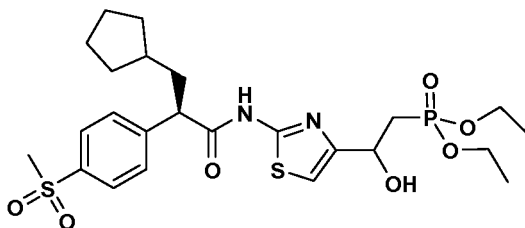
5 Se añadió nBuLi (575 μ l de una solución 1,6 M en hexanos; 0,920 mmol) gota a gota a una solución fría (-78 °C) de Me(O)P(OEt)₂ (134 μ l; 0,920 mmol) en THF (0,30 ml). Después de 20 min se añadió, gota a gota, una solución del compuesto de la Parte A del Ejemplo 39 (100 mg; 0,438 mmol) en THF (0,70 ml). Después de 1 h a -78 °C, la reacción se inactivó mediante adición de AcOH (63 μ l; 1,10 mmol). La reacción se calentó hasta TA y se concentró usando una corriente de Ar. El residuo se repartió entre EtOAc (5 ml) y salmuera (4 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía (SiO₂; gradiente continuo desde 0 hasta 100 % de EtOAc en hexanos durante 8 min, cambiando hasta MeOH al 4 % en EtOAc y mantenido durante 6 min) dando el compuesto de la Parte A (104 mg; 62 %) como un jarabe.

10 **B.**



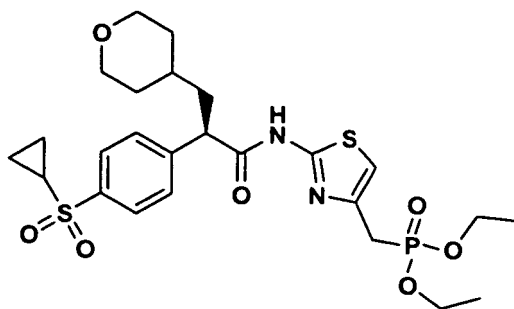
Se añadió HCl (100 μ l de una solución 4,0 N en 1,4 dioxano) a compuesto de la Parte A (104 mg; 0,273 mmol). Después de 20 h, la mezcla de reacción se concentró a vacío dando el compuesto de la Parte B (64 mg; 75 %) como un aceite, que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

15 **C.**

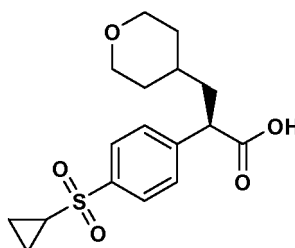


20 Se añadió DIPEA (56,0 μ l; 0,324 mmol) a una solución agitada de compuesto de la Parte D del Ejemplo 1 (32,0 mg; 0,108 mmol), compuesto de la Parte B (48,0 mg; 0,151 mmol) y HOAt (16,9 mg; 0,124 mmol) en DMF (0,42 ml). Se añadió EDAC (23,8 mg; 0,124 mmol). Después de 2 h a ta la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (4 ml) y HCl acuoso 0,5 N (3 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (3 ml) y salmuera (3 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna YMC de fase inversa ODS-A-5u 20 x 100 mm; caudal = 20 ml/min, 15 hasta 100 % de disolvente B durante 12 min, mantenido durante 14 min, donde el disolvente A = H₂O:MeOH:TFA 90:10:0,1 y el disolvente B = MeOH:H₂O:TFA 90:10:0,1) dando el compuesto del epígrafe (27 mg; 45 %) como un sólido blanco. [M + H]⁺ = 559,3; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,15 (m, 2H), 1,27 (m, 3H), 1,35 (t, 3H), 1,49 (m, 2H), 1,62 (m, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,41 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 4,03 (t, 1H), 4,16 (m, 4H), 5,19 (t, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,90 (d, 2H).

Ejemplo 43

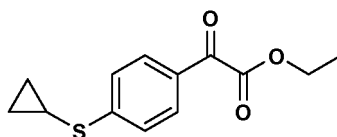


A.



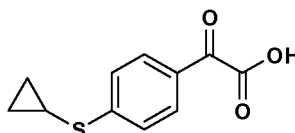
Nota: El siguiente procedimiento se adaptó de los documentos WO 2006/016178 y WO 2006/016174.

5 i.



10 A una suspensión a 0 °C de NH₄Cl (8,44 g, 63,3 mmol) en DCM (40 ml) se añadió 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (5,53 ml, 49,7 mmol) durante 10 min. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió entonces, durante un período de 45 minutos, manteniendo la temperatura a 0 °C fenilsulfuro de ciclopropilo (6,5 ml, 45,2 mmol). [Nota: cuando se añade sulfuro inmediatamente la reacción vira a color púrpura/rojo intenso]. La reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó a TA durante 18 h. Se añadió lentamente agua con hielo (100 ml) a la mezcla a 0 °C. La fase orgánica se lavó con H₂O (2x), NaHCO₃ acuoso saturado (2x), y de nuevo con H₂O. La fase orgánica se secó [MgSO₄] y se concentró a vacío dando el compuesto de la Parte A(i) bruto (6,1 g, 54 %) como un aceite amarillo.

ii.

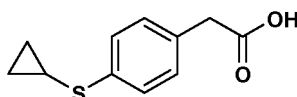


15

Una solución de compuesto de la Parte A(i) (6,1 g, 24,37 mmol) en tolueno (50 ml) se calentó hasta 50 °C con agitación. Se añadió, gota a gota mientras se mantenía la temperatura a ≤60 °C NaOH acuoso 3 N (9,75 ml, 29,2 mmol). Después de completarse la adición, la reacción se agitó a 50 °C durante 4 h, luego se enfrió hasta TA y se neutralizó mediante adición cuidadosa de HCl concentrado (0,821 ml, 26,8 mmol). La reacción se agitó a TA durante 18 h. La fase orgánica se concentró a vacío dando compuesto de la Parte A(ii) bruto (6,0 g, 111 %) como un sólido amarillo.

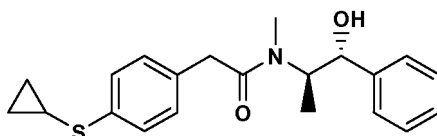
20

iii.



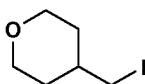
A $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (5,89 ml, 121 mmol) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ se añadió compuesto de la Parte A(ii) (5,4 g, 24,30 mmol) en una porción, y la reacción se calentó hasta $80\text{ }^\circ\text{C}$ con agitación, luego se enfrió hasta TA. Se añadió KOH (0,818 g, 14,58 mmol); la reacción se agitó a TA durante varios minutos, y luego se añadió una segunda porción de KOH (0,818 g, 14,58 mmol). La reacción se agitó a TA durante varios minutos, y luego se añadió una tercera porción de KOH (0,818 g, 14,58 mmol). La reacción se agitó de nuevo a TA durante varios minutos, y se añadió una cuarta porción de KOH (0,818 g, 14,58 mmol). La reacción se calentó entonces a $100\text{ }^\circ\text{C}$ con agitación durante 18 h. La reacción se enfrió hasta TA y se diluyó con H_2O . La mezcla de reacción se repartió entre Et_2O y H_2O . Las fases se separaron, y la fase acuosa se transfirió a un matraz de fondo redondo. La fase orgánica se lavó con H_2O , y las fases acuosas reunidas se trataron con heptano (~ 50 ml), y la mezcla se agitó vigorosamente. La solución agitada se trató gota a gota con HCl concentrado (11,66 ml, 384 mmol) durante 30 min a $0\text{ }^\circ\text{C}$. La suspensión se calentó hasta TA y se agitó a TA durante varias horas. Se formó un precipitado amarillo y se separó por filtración; este material se lavó con HCl acuoso 1N y heptano, luego se secó a vacío durante 48 h. Se aisló así el compuesto de la Parte A(iii) (3,7g, 73 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

iv.

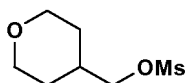


Se destiló el compuesto de la Parte A(iii) en tolueno (2x). A una mezcla a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ de compuesto de la Parte A(iii) (3,7 g, 17,76 mmol) y K_2CO_3 (7,37 g, 53,3 mmol) en acetona anhidra (50 ml) se añadió gota a gota cloruro de trimetilacetilo (2,297 ml, 18,65 mmol) mientras se mantenía la temperatura a $\leq -10\text{ }^\circ\text{C}$. La reacción se agitó a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 min, luego se calentó hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 h y finalmente se calentó hasta TA durante 30 min. La mezcla se volvió a enfriar hasta $-10\text{ }^\circ\text{C}$ y se trató con (1R, 2R)-(-)-pseudoefedrina (4,40 g, 26,6 mmol). La reacción se agitó a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1h, luego se calentó hasta $25\text{ }^\circ\text{C}$ y se agitó durante 18 h a $25\text{ }^\circ\text{C}$. La reacción se inactivó con H_2O (25 ml) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con HCl acuoso 1N, se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío dando compuesto de la Parte D bruto. El compuesto de la Parte D bruto se disolvió en CH_2Cl_2 y se sometió a cromatografía (SiO_2 ; 120 g; gradiente desde 30 % de EtOAc/Hexano hasta 100 % de EtOAc). Las fracciones reunidas se concentraron a vacío dando compuesto de la Parte A(iv) (1,16 g, 18,4 % de rendimiento) como un sólido blanco.

v.

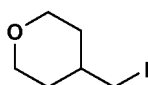


a.



A una solución de tetrahidropiran-4-MeOH (5,0 g, 43 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) se añadió Et_3N (7,2 ml, 51,6 mmol). La mezcla se enfrió hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$, y se añadió cloruro de metanosulfonilo (4,0 ml, 51,6 mmol). La mezcla se agitó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante varias horas, luego se calentó lentamente hasta TA. La reacción se agitó a TA durante 18 h, luego se concentró a vacío. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó con NaHCO_3 saturado. La fase orgánica se secó [MgSO_4] y se concentró a vacío dando el compuesto de la Parte A(v)(a) mesilato (8,3 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido acicular blanco.

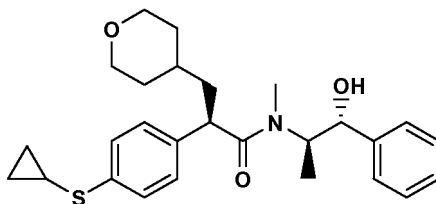
b.



Una mezcla del compuesto de la Parte A(v)(a) mesilato (8,3 g, 43,0 mmol) y NaI (12,8 g, 85,5 mmol) se llevó a reflujo a $65\text{ }^\circ\text{C}$ en acetona (100 ml) durante 18 h, luego se enfrió hasta TA y se filtró. La torta del filtro se lavó con acetona. Los filtrados reunidos se concentraron a vacío, y el residuo se repartió entre Et_2O y agua. La fase acuosa se extrajo con Et_2O (3x). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso al 10 % y agua, se secó [MgSO_4] y

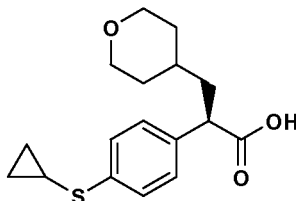
se concentró a vacío dando compuesto de la Parta A(v)(b) (7,1 g, 74 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

vi.



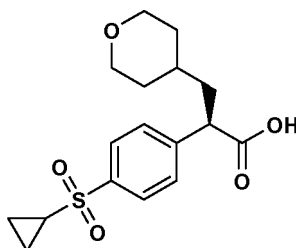
5 Se evaporaron todos los materiales de partida con tolueno varias veces y se secó todo el material de vidrio de laboratorio en una estufa durante la noche. A una solución a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ de LiHMDS (5,91 ml, 5,91 mmol) en THF (15 ml) se añadió gota a gota una solución de compuesto de la Parte A(iv)(1,0 g, 2,81 mmol) en THF (15 ml) durante 15 min. La reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 15 min, luego se calentó hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 45 min y se volvió a enfriar hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió DMPU destilado (0,714 ml, 5,91 mmol) y la reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante ~ 15 min, después de lo cual se añadió el yoduro de la Parte A(v) (0,954 g, 4,22 mmol). La reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1h, luego se calentó lentamente hasta TA y se agitó durante 18 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (~ 10 ml) y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con H_2O . La fase acuosa se extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secó $[\text{MgSO}_4]$ y se concentró a vacío dando el compuesto de la Parte A(vi) (1,3 g, 100 %) como un aceite amarillo.

vii.



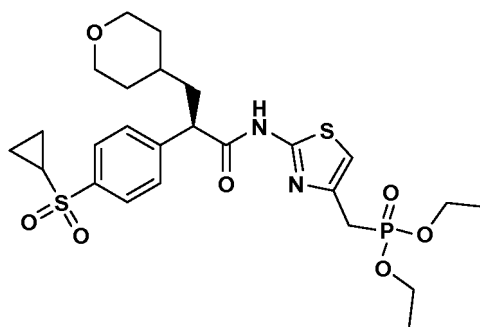
15 Una solución de compuesto de la Parte A(vi) (1,3 g, 2,87 mmol) y H_2SO_4 concentrado 9 N (10,4 ml, 94 mmol) en dioxano (20 ml) se llevó a reflujo a $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 18 h, luego se enfrió hasta TA. La solución se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con H_2O (40 ml x 2) y salmuera (20 ml). La fase orgánica se secó $[\text{MgSO}_4]$ y se concentró a vacío dando el compuesto de la Parte A(vii) (1,17 g, 133 % de rendimiento) como un aceite pegajoso amarillo.

20 viii.



A una solución del compuesto de la Parte A(vii) (0,9 g, 2,94 mmol) en isopropanol (20 ml) y agua (10 ml) se añadió oxona (4,15 g, 6,76 mmol). La reacción se agitó a TA durante 18 h, y luego se filtró, y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó con H_2O y salmuera. La fase orgánica se secó $[\text{MgSO}_4]$ y se concentró a vacío dando el compuesto de la Parte A(viii) (0,9 g, 91 % de rendimiento) como una espuma amarillo pálido.

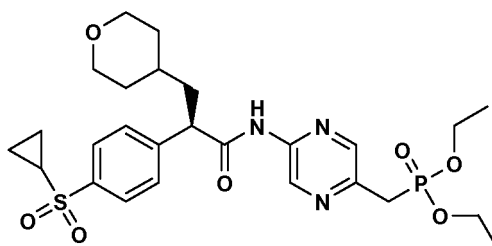
B.



Se añadió cloruro de oxalilo (58,0 μ l de una solución 2,0 M en DCM; 0,116 mmol) a una solución del compuesto de la Parte A (26,0 mg; 0,077 mmol) en DCM (0,25 ml). Se añadió DMF (5 μ l). Se produjo generación de gas. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h, luego se concentró a vacío. El residuo se destiló en DCM (2 X 1 ml).

- 5 El cloruro de ácido bruto se disolvió en DCM (0,32 ml). Se añadió compuesto de la Parte E del Ejemplo 13 (23,0 mg; 0,092 mmol) seguido de piridina (18,7 μ l; 0,231 mmol). Después de 20 h a ta la reacción se concentró a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (4 ml) y HCl acuoso 0,5 N (3 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (3 ml) y salmuera (3 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna YMC de fase inversa ODS-A-5 μ m 30 x 100 mm; caudal = 40 ml/min, 15 hasta 100 % de disolvente B durante 16 min, mantenido durante 20 min, donde el disolvente A = $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}:\text{TFA}$ 90:10:0,1 y el disolvente B = $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$ 90:10:0,1) dando el compuesto del epígrafe (17 mg; 39 %) como un sólido amarillo claro. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 571,4$; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,04 (m, 2H), 1,33 (m, 11H), 1,63 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 3,28 (m, 4H), 3,92 (m, 2H), 4,02 (t, 1H), 4,11 (m, 4H), 6,88 (d, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,88 (d, 2H).
- 10

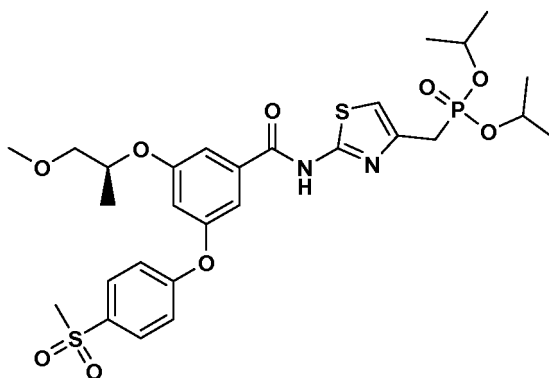
15 Ejemplo 44



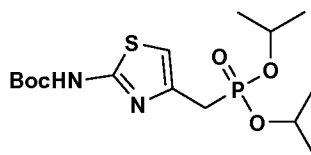
El compuesto del epígrafe (22 mg; 51 %; sólido amarillo claro) se sintetizó a partir del compuesto de la Parte B del Ejemplo 7 y el compuesto de la Parte A(viii) del Ejemplo 43 empleando el procedimiento para la síntesis del compuesto del Ejemplo 43. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 566,4$; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (m, 2H), 1,34 (m, 10H), 1,48 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 3,35 (m, 4H), 3,92 (d, 2H), 4,04 (t, 1H), 4,14 (m, 4H), 7,62 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 8,20 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,36 (s, 1H).

20

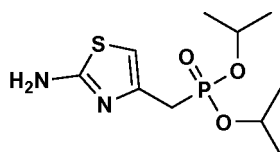
Ejemplo 45



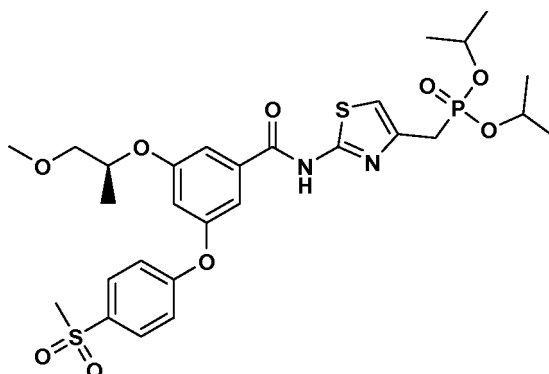
A.



Se añadió (iPrO)₃P (2,02 ml; 8,20 mmol) a un recipiente que contenía compuesto de la Parte C del Ejemplo 13 (600 mg; 2,05 mmol). El recipiente de reacción se tapó y la mezcla se calentó a 85 °C durante 16 h, seguidamente se enfrió hasta TA. La solución se sometió directamente a cromatografía (SiO₂; gradiente continuo desde 0 hasta 100 % de EtOAc en hexanos durante 7 min, se cambió hasta MeOH al 4 % en EtOAc y se mantuvo durante 12 min) dando el compuesto de la Parte A (607 mg; 78 %) como un sólido viscoso.

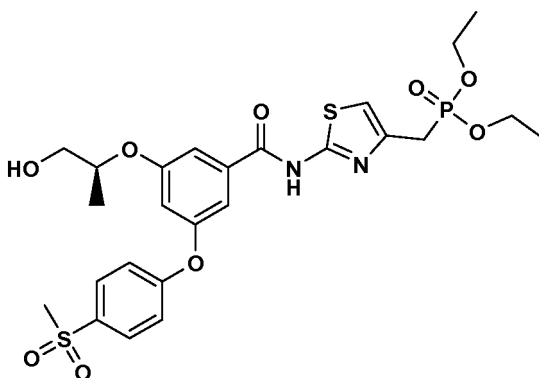
B.

Se añadió TFA (2,0 ml) a una solución a 0 °C del compuesto de la Parte A (559 mg; 1,48 mmol) en DCM (4 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó a TA durante 2 h, luego se concentró a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (15 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío dando el compuesto de la Parte B (0,41 g; 100 %) como un sólido amarillo.

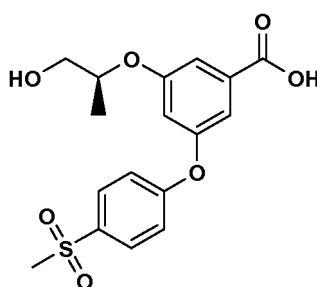
C.

Se añadió DIPEA (81,3 µl; 0,467 mmol) a una solución del compuesto de la Parte B (135,6 mg; 0,487 mmol), compuesto de la Parte C del Ejemplo 26 (154,5 mg; 0,406 mmol) y HOAt (63,6 mg; 0,467 mmol) en DMF (1,5 ml). Se añadió EDAC (89,5 mg; 0,467 mmol). Después de 48 h a ta la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (15 ml) y H₂O (12 ml). La fase orgánica se lavó con HCl acuoso 0,5 N (10 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa YMC ODS-A-5u 30 x 250 mm; caudal = 30 ml/min, 20 hasta 100 % de disolvente B durante 18 min, mantenido a 25 min, donde el disolvente A = H₂O:MeOH:TFA 90:10:0,1 y el disolvente B = MeOH:H₂O:TFA 90:10:0,1) dando el compuesto del epígrafe (0,24 g; 92 %) como un sólido amarillo claro. [M + H]⁺ = 641,3; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ1,25 (m, 6H), 1,31 (m, 9H), 3,08 (s, 3H), 3,27 (d, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,58 (m, 2H), 4,71 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,92 (d, 2H).

Ejemplo 46

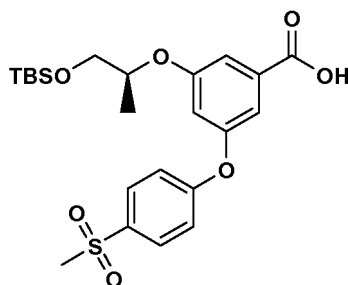


A.



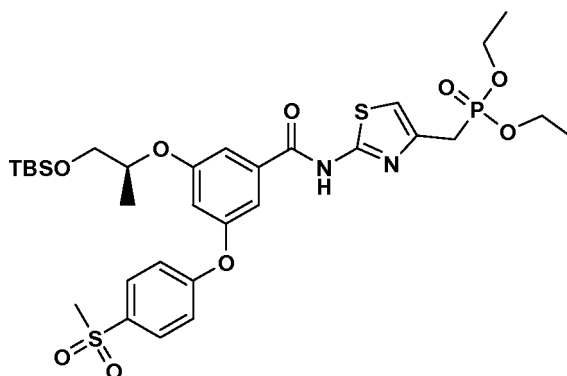
- 5 Se agitó una mezcla de Pd al 10 %/C (100 mg) y Ejemplo 42 compuesto de la Parte B (1,03 g; 2,26 mmol) en EtOAc (6 ml) bajo una atmósfera de H₂ durante 8 h, después de lo cual la mezcla de reacción se filtró. El catalizador se aclaró con MeOH (10 ml) y los filtrados reunidos se concentraron a vacío dando el compuesto de la Parte A (0,82 g; 99 %).

B.



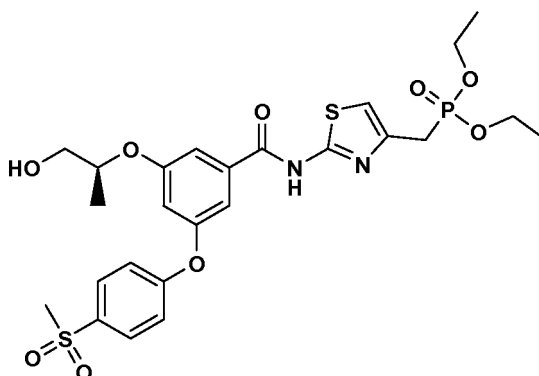
- 10 Se añadió una solución de TBSCl (1,01 g; 6,71 mmol) en DMF (6 ml) a compuesto de la Parte A (0,82 g; 2,24 mmol), seguido de imidazol (0,91 g; 13,43 mmol). Después de 20 h la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y NH₄Cl acuoso saturado (50 ml). La fase orgánica se lavó con NH₄Cl acuoso saturado (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía (SiO₂; gradiente continuo desde 0 hasta 100 % de EtOAc en hexanos durante 14 min, mantenido a 100 % de EtOAc durante 4 min) dando el compuesto de la Parte B (725 mg; 68 %) como una espuma blanca.

C.



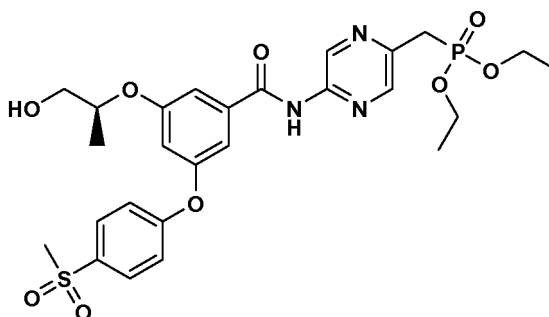
- 5 Se añadió DIPEA (14,5 μ l; 0,083 mmol) a una solución a TA de compuesto de la Parte B (30,8 mg; 0,064 mmol), se añadió entonces compuesto de la Parte E del Ejemplo 13 (21,6 mg; 0,086 mmol) y HOAt (10,9 mg; 0,080 mmol) en DMF (0,33 ml). EDAC (15,3 mg; 0,080 mmol). Después de 48 h a ta la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (3 ml) y H₂O (3 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío dando el compuesto de la Parte C (53 mg; 100 %) como un jarabe. El producto bruto se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

D.



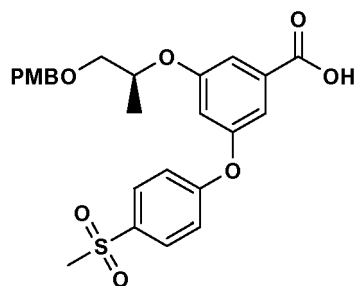
- 10 Se añadió TBAF (1,0 M en THF) (152 μ l; 0,152 mmol) a una solución a 0 °C de compuesto de la Parte C (54 mg; 0,76 mmol) en THF (0,22 ml). La reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 2 h a ta, luego se concentró a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (2,5 ml) y salmuera (2,5 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna YMC de fase inversa ODS-A-5u 30 x 100 mm; caudal = 40 ml/min, 10 hasta 100 % de disolvente B durante 10 min, mantenido durante 13 min, donde el disolvente A = H₂O:MeOH:TFA 90:10:0,1 y el disolvente B = MeOH:H₂O:TFA 90:10:0,1) dando el compuesto del epígrafe (23 mg; 51 %) como un jarabe incoloro. [M + H]⁺ = 599,3; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,33 (m, 9H), 3,07 (s, 3H), 3,33 (d, 2H), 3,79 (q, 2H), 4,15 (m, 4H), 4,82 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,92 (d, 1H).

Ejemplo 47



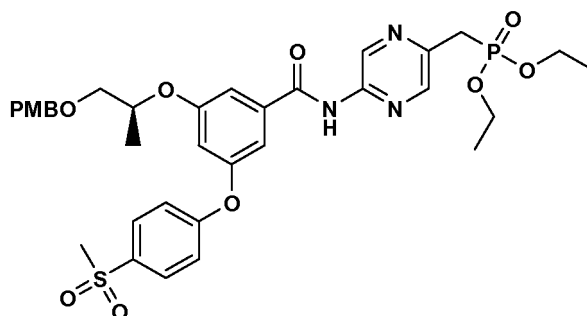
20

A.



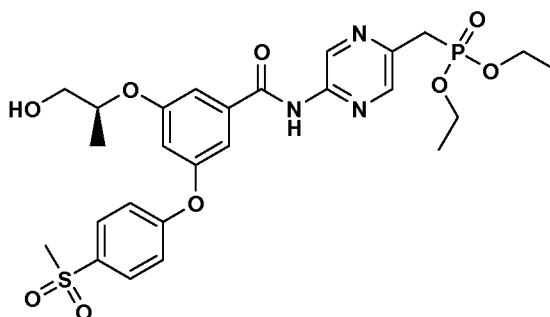
- 5 Se añadió KOH en polvo (141 mg; 2,51 mmol) a una solución de compuesto de la Parte B del Ejemplo 46 (0,41 g; 1,12 mmol) en DMSO-D6 (2,5 ml). Se añadió una solución de bromuro de 4-metoxibencilo (0,47 g; 2,35 mmol) en DMSO-D6 (1 ml). Después de 2 h se añadió H₂O (0,5 ml). Después de 30 min la solución se repartió entre EtOAc (20 ml) y H₂O (20 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía (SiO₂; gradiente continuo desde 0 hasta 70 % de EtOAc en hexanos durante 13 min, mantenido a 70 % de EtOAc durante 4 min) dando el compuesto de la Parte A (195 mg; 33 %).

B.



- 10 Se añadió cloruro de oxalilo (2,0 M en DCM) (72 µl; 0,144 mmol) a una solución a 0 °C del compuesto de la Parte A (43,9 mg; 0,096 mmol) en DCM (0,33 ml). Se añadió DMF (5 µl). Se produjo generación de gas. Después de agitar durante 1,5 h a ta la solución se concentró a vacío. El residuo se destiló en CHCl₃ (2 ml). El cloruro de ácido bruto se disolvió en DCM (0,40 ml). Se añadió compuesto de la Parte B del Ejemplo 7 (29,4 mg; 0,120 mmol) seguido de piridina (23,3 µl; 0,288 mmol). Después de 14 h a ta la reacción se concentró a vacío. El residuo se repartió entre
 15 EtOAc (3 ml) y HCl acuoso 0,5 N (2 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 ml) y salmuera (2 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía (SiO₂; gradiente continuo desde 0 hasta 100 % de EtOAc en hexanos durante 13 min, cambiado hasta MeOH al 3 % en EtOAc y mantenido durante 7 min) dando el compuesto de la Parte B (28 mg; 40 %).

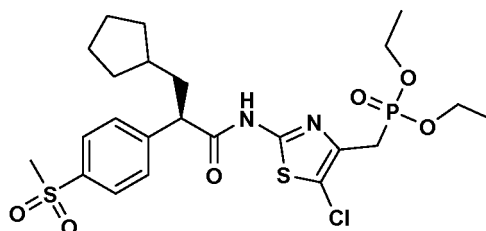
C.



- 20 Se añadió DDQ (9,4 mg; 0,041 mmol) a una solución del compuesto de la Parte B (28 mg; 0,039 mmol) en DCM (400 µl) y H₂O (25 µl). Después de agitar durante 1 h a ta la mezcla se concentró a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (3 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (2 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 ml) y salmuera (2 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa
 25 (columna YMC de fase inversa ODS-A-5u 30 x 100 mm; caudal = 40 ml/min, 10 hasta 100 % de disolvente B durante 10 min, mantenido durante 14 min, donde el disolvente A = H₂O:ACN:TFA 90:10:0,1 y el disolvente B =

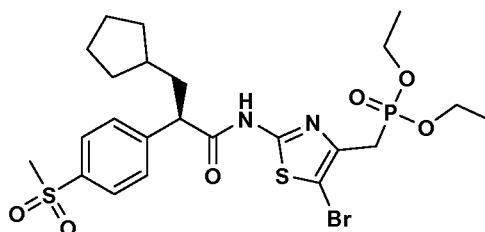
ACN:H₂O:TFA 90:10:0,1) dando 20 mg de un jarabe. El material se volvió a someter a cromatografía para eliminar el aldehído contaminante (SiO₂; eluye con EtOAc al 100 % para eliminar el aldehído, luego cambia hasta MeOH al 5 % en EtOAc para eluir el producto) dando el compuesto del epígrafe (12 mg; 52 %) como un jarabe incoloro. [M + H]⁺ = 594,3; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,29 (m, 9H), 2,29 (s, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,42 (d, 2H), 3,77 (m, 2H), 4,11 (m, 4H), 4,59 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,14 (d, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,93 (d, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,57 (s, 1H).

Ejemplo 48



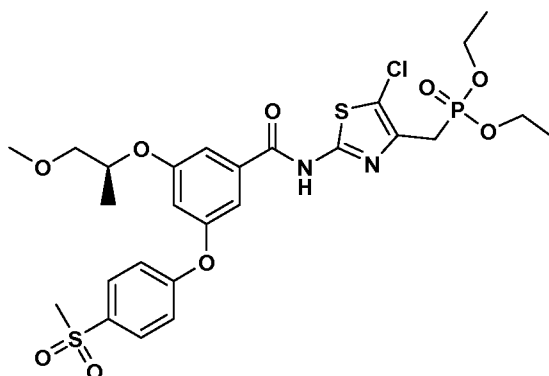
Se añadió NCS (13,1 mg; 0,098 mmol) a una solución del compuesto del Ejemplo 13 (52,0 mg; 0,098 mmol) en MeOH (0,5 ml) a ta y se agitó a TA durante 48 h. Se eliminaron los volátiles a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna YMC de fase inversa ODS-A-5u 30 x 100 mm; caudal = 40 ml/min, 20 hasta 100 % de disolvente B durante 12 min, mantenido durante 18 min, donde el disolvente A = H₂O:MeOH:TFA 90:10:0,1 y el disolvente B = MeOH:H₂O:TFA 90:10:0,1) dando el compuesto del epígrafe (42 mg; 76 %) como un sólido blanco. [M + H]⁺ = 563,3; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,13 (m, 2H), 1,29 (m, 6H), 1,48 (m, 2H), 1,60 (m, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 3,33 (d, 2H), 3,84 (t, 1H), 4,11 (m, 4H), 7,59 (d, 2H), 7,89 (d, 2H).

Ejemplo 49



El compuesto del epígrafe (23 mg; 69 %; sólido blanco) se sintetizó empleando el mismo procedimiento que para la síntesis del Ejemplo 48, salvo que se usó NBS en lugar de NCS. La reacción de bromación se completó en 1 h. [M + H]⁺ = 607,3; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,13 (m, 2H), 1,28 (m, 6H), 1,48 (m, 2H), 1,59 (m, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 3,31 (d, 2H), 3,83 (t, 1H), 4,09 (m, 4H), 7,59 (d, 2H), 7,89 (d, 2H).

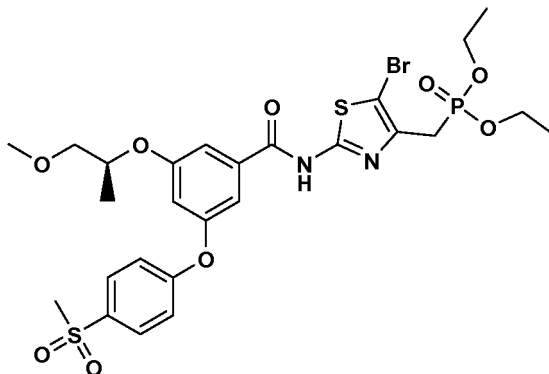
Ejemplo 50



Se añadió NCS (8,55 mg; 0,064 mmol) a una solución de compuesto del Ejemplo 37 (39,0 mg; 0,064 mmol) en MeOH (0,4 ml). Después de 48 h a ta la mezcla de reacción se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna YMC de fase inversa ODS-A-5u 30 x 100 mm; caudal = 40 ml/min, 25 hasta 100 % de

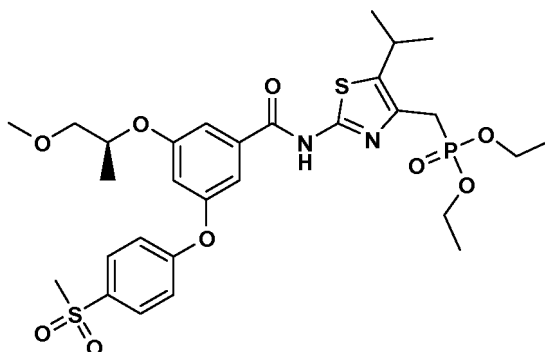
disolvente B durante 10 min, mantenido durante 13 min, donde el disolvente A = H₂O:MeOH:TFA 90:10:0,1 y el disolvente B = MeOH:H₂O:TFA 90:10:0,1) dando el compuesto del epígrafe (27 mg; 66 %) como un sólido blanco. [M + H]⁺ = 647,2; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,29 (t, 6H), 1,35 (d, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,29 (d, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,56 (q, 2H), 4,10 (m, 4H), 4,65 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,94 (d, 2H).

5 Ejemplo 51

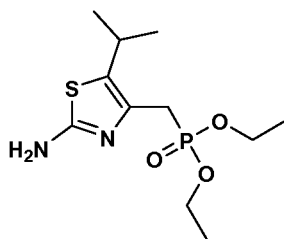


El compuesto del epígrafe (32 mg; 78 %; sólido blanco) se sintetizó empleando el mismo procedimiento que se ha descrito para la síntesis del Ejemplo 50, salvo porque se usó NBS en lugar de NCS. La reacción de bromación se completó en 1 h. [M + H]⁺ = 691,3; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,29 (t, 6H), 1,34 (d, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,33 (d, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,55 (q, 2H), 4,09 (m, 4H), 4,65 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,14 (d, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,94 (d, 2H).

Ejemplo 52



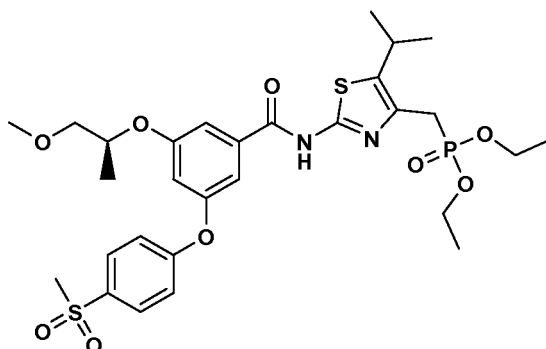
A.



15

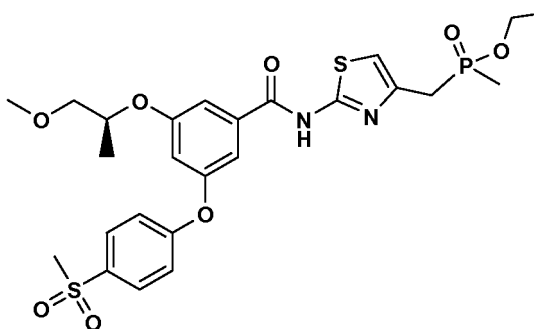
El Compuesto A (120 mg; 16 % para 5 etapa; sólido blanco blando) se sintetizó a partir de 2-amino-5-isopropil-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo empleando el mismo procedimiento usado para preparar el compuesto de la Parte E del Ejemplo 13.

B.

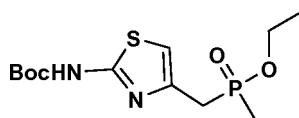


Se añadió DIPEA (19,2 μ l; 0,110 mmol) a una solución del compuesto de la Parte A (33,6 mg; 0,115 mmol), compuesto de la Parte C del Ejemplo 26 (36,4 mg; 0,096 mmol) y HOAt (15,0 mg; 0,110 mmol) en DMF (0,35 ml), seguido de EDAC (21,1 mg; 0,110 mmol). Después de 24 h a ta la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (15 ml) y HCl acuoso 0,5 N (10 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna YMC de fase inversa ODS-A-5u 30 x 100 mm; caudal = 40 ml/min, 15 hasta 100 % de disolvente B durante 10 min, mantenido durante 12 min, donde el disolvente A = $\text{H}_2\text{O}:\text{ACN}:\text{TFA}$ 90:10:0,1 y el disolvente B = $\text{ACN}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$ 90:10:0,1) dando el compuesto del epígrafe (49 mg; 75 %) como un residuo incoloro. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 655,3$; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,29 (t, 6H), 1,35 (m, 9H), 3,07 (s, 3H), 3,28 (d, 2H), 3,31 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 4,13 (m, 4H), 4,84 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,92 (d, 2H).

Ejemplo 53



A.

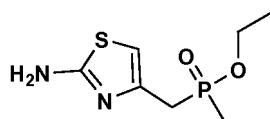


15

Se añadió metilfosfonito de dietilo (690 mg; 5,07 mmol) a una solución de compuesto de la Parte C del Ejemplo 13 (496 mg; 1,69 mmol) en THF (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 16 h, luego se enfrió hasta TA. La solución se cargó directamente sobre una columna de 12 g de SiO_2 y el producto bruto se sometió a cromatografía (gradiente continuo desde 0 hasta 100 % de EtOAc en hexanos durante 4 min, cambiado hasta 5 % de MeOH en EtOAc y mantenido durante 10 min) dando el compuesto de la Parte A (493 mg; 91 %) como un sólido amarillo claro.

20

B.

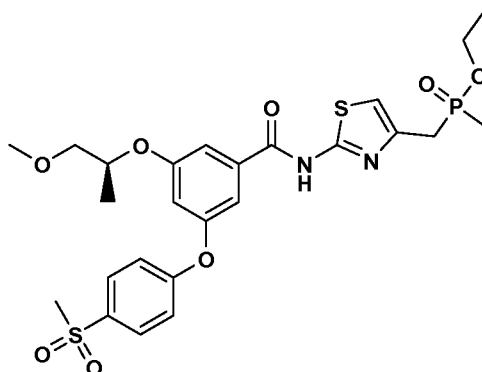


Se añadió TFA (2,0 ml) a una solución a 0 °C del compuesto de la Parte A (768 mg; 2,40 mmol) en DCM (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h, luego se concentró a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (15 ml)

25

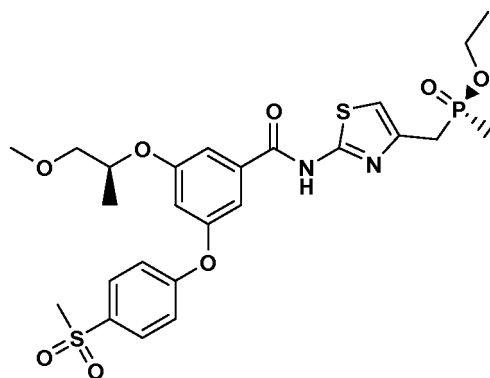
y NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron (MgSO₄) y se concentró a vacío dando el compuesto de la Parte B (203 mg; 38 %).

C.

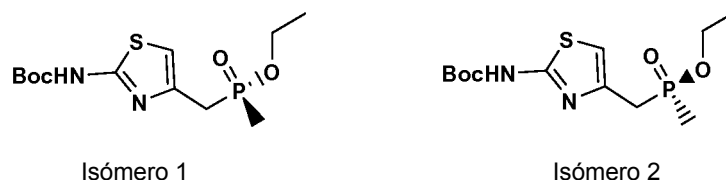


- 5 Se añadió DIPEA (228 μ l; 1,31 mmol) a una solución del compuesto de la Parte B (369 mg; 1,67 mmol), compuesto de la Parte C del Ejemplo 26 (415 mg; 1,09 mmol) y HOAt (178 mg; 1,31 mmol) en DMF (4,0 ml). Se añadió EDAC (251 mg; 1,31 mmol). Después de 48 h a ta la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (15 ml) y H₂O (12 ml). La fase orgánica se lavó con HCl acuoso 0,5 N (10 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía (SiO₂; gradiente continuo desde 0 hasta 100 % de EtOAc en hexanos durante 6 min, cambiado hasta 1 % de MeOH en EtOAc y mantenido durante 4 min, luego cambiado hasta 4 % de MeOH en EtOAc y mantenido durante 10 min) dando el compuesto del epígrafe (354 mg; 56 %) como un sólido blanco (mezcla diastereomérica). [M + H]⁺ = 583,3; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,34 (m, 6H), 1,50 (d, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,32 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,57 (m, 3H), 4,06 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 6,89 (s, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,92 (d, 2H).

15 Ejemplo 54

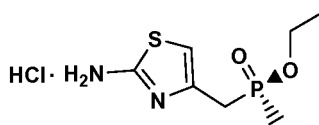


A.



- 20 Los dos isómeros del compuesto de la Parte A del Ejemplo 53 (2,6 g; 8,12 mmol) se separaron por HPLC preparativa quiral (columna ChiralPak AD, 5 x 50 cm, 20 μ , isocrática a 15 % de MeOH:EtOH 50/50; 85 % heptano, 50 ml/min durante 2 h). El material se purificó en tres pases. El isómero 1 tenía un tiempo de retención de 38 minutos y el isómero tenía un tiempo de retención de 52 min. Las fracciones que contenían isómero 1 se concentraron a vacío dando 1,07 g (82 %) de un sólido vítreo. Las fracciones que contenían isómero 2 se concentraron a vacío dando 1,09 g (84 %) de un sólido vítreo.

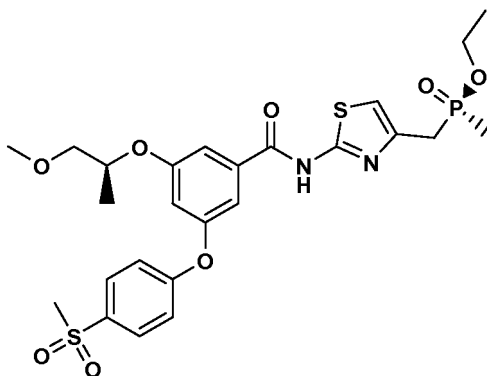
B.



Isómero 2

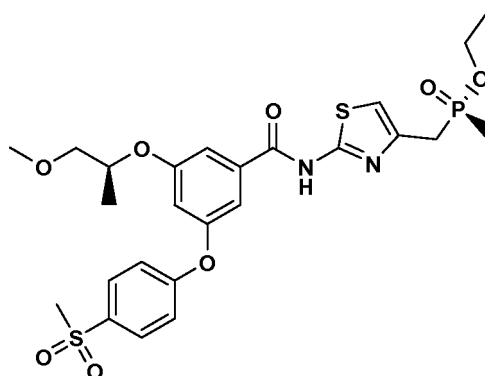
Se añadió HCl (6,0 ml de una solución 4,0 N en 1,4 dioxano) al isómero 2 del compuesto de la Parte A (1,05 g; 3,28 mmol). Después de agitar a TA durante 5 h, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en H₂O (20 ml), se congeló y se liofilizó. El liofilizado se disolvió en MeOH (25 ml) y se concentró a vacío dando el compuesto de la Parte B (0,85 g; 100 %) como una espuma blanca.

C.



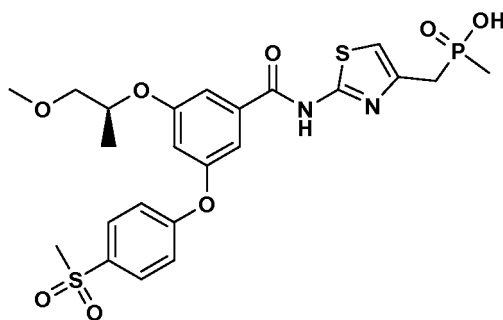
Se añadió DIPEA (1,45 ml; 8,28 mmol) a una solución del compuesto de la Parte B (0,85 g; 3,31 mmol), Ejemplo 26 compuesto de la Parte C (1,05 g; 2,76 mmol) y HOAt (526 mg; 3,86 mmol) en DMF (10,0 ml). Se añadió EDAC (741 mg; 3,86 mmol). Después de 72 h a ta la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (140 ml) y H₂O (120 ml). La fase orgánica se lavó con HCl acuoso 0,5 N (100 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml) y salmuera (80 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto se dividió en 4 porciones y se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa YMC ODS-A-5u 30 x 250 mm; caudal = 30 ml/min, 20 hasta 100 % de disolvente B durante 20 min, mantenido durante 25 min, donde el disolvente A = H₂O:MeOH:TFA 90:10:0,1 y el disolvente B = MeOH:H₂O:TFA 90:10:0,1). El producto se purificó por HPLC preparativa una segunda vez usando las mismas condiciones pero usando CH₃CN en lugar de MeOH dando el compuesto del epígrafe (920 mg; 57 %) como un sólido blanco. [M + H]⁺ = 583,0; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,33 (m, 6H), 1,45 (d, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,34 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,55 (q, 2H), 3,86 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,14 (d, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,91 (d, 2H).

Ejemplo 55



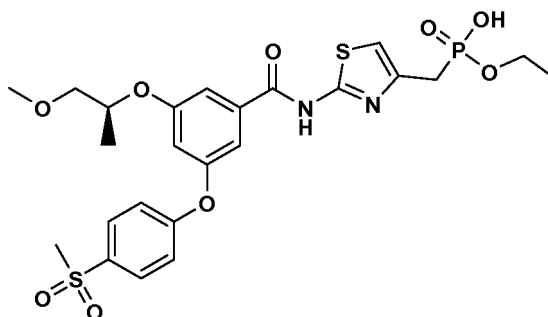
El compuesto del epígrafe (133 mg, 44 % de rendimiento bruto, sólido blanco) se preparó a partir del isómero 1 de la Parte A del Ejemplo 54 empleando el procedimiento descrito en el Ejemplo 54. [M + H]⁺ = 583,2; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,33 (m, 6H), 1,45 (d, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,32 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,55 (q, 2H), 3,77 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,14 (d, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,91 (d, 2H).

Ejemplo 56



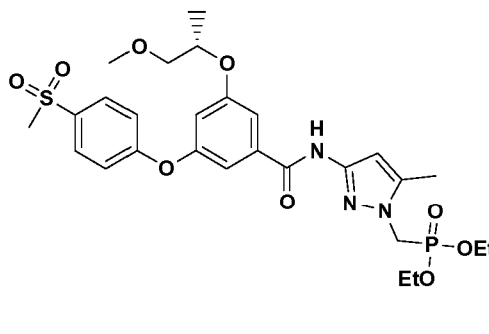
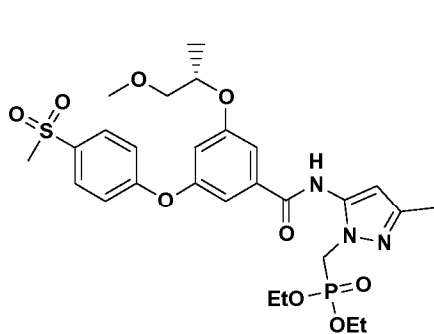
- 5 Se añadió NaOH acuoso 2,0 N (81 μ l; 0,162 mmol) a una mezcla del compuesto del Ejemplo 55 (31,5 mg; 0,054 mmol) en EtOH (70 μ l) y THF (70 μ l). Después de 16 h la mezcla se repartió entre EtOAc (2 ml) y HCl acuoso 0,5 N (1 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (1 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío dando el compuesto del epígrafe (27,4 mg; 91 %) como un sólido blanco. $[M + H]^+$ = 555,0; RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,28 (d, 3H), 1,37 (d, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,21 (d, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,59 (q, 2H), 4,77 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,93 (d, 2H).

Ejemplo 57

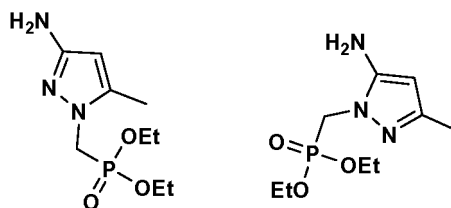


- 10 Se añadió NaOH acuoso 2,5 N (131 μ l; 0,328 mmol) a una solución de compuesto del Ejemplo 37 (67 mg; 0,109 mmol) en MeOH (130 μ l) y THF (130 μ l). La solución se calentó a 50 °C durante 20 h, luego se enfrió hasta TA y se repartió entre EtOAc (4 ml) y HCl acuoso 1,0 N (2 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa YMC ODS-A-5 μ m 30 x 100 mm; caudal = 40 ml/min, 15 hasta 100 % de disolvente B durante 10 min, mantenido durante 12 min, donde el disolvente A = $H_2O:ACN:10:1$ y el disolvente B = $ACN:H_2O:TFA 90:10:0,1$) dando un sólido blanco. El material se purificó por HPLC preparativa una segunda vez (mismas condiciones que antes pero usando MeOH en lugar de ACN) dando el compuesto del epígrafe (30 mg; 47 %) como un sólido blanco. $[M + H]^+$ = 585,0; RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1,30 (m, 6H), 3,12 (s, 3H), 3,28 (d, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 4,71 (m, 1H), 6,96 (m, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,97 (d, 2H).

20 EjemploS 58 Y 59

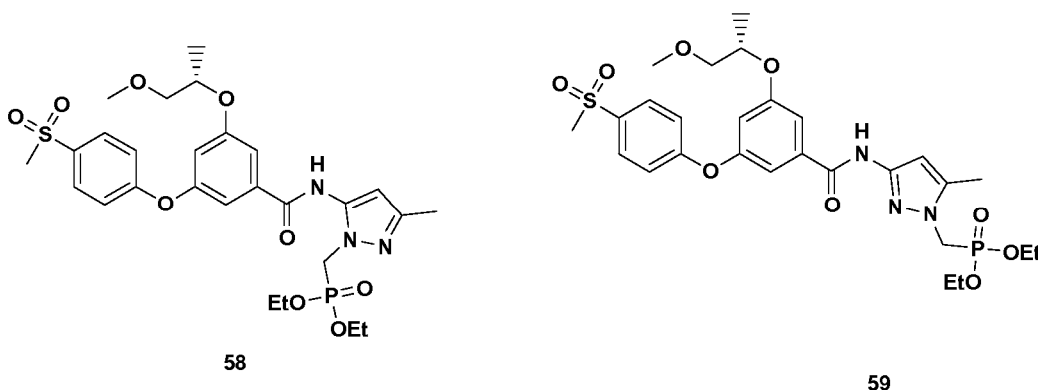


A.



A una solución agitada a 0 °C de 5-metil-1H-pirazol-3-amina (260 mg, 2,68 mmol) en DMF (4 ml) se añadió KOtBu (601 mg, 5,35 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego se añadió, gota a gota, ICH₂PO₃Et₂ (1116 mg, 4,02 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, luego se calentó hasta TA y se agitó a TA durante 18 h. Se eliminaron los volátiles a vacío a 50 °C. El residuo se repartió entre EtOAc y salmuera. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (4x), y los extractos orgánicos reunidos se secaron (MgSO₄) y se concentró a vacío dando un aceite pardo. El residuo bruto se purificó por HPLC preparativa (columna Luna 5u 21, 2 x 100 mm; caudal = 20 ml/min, 0 hasta 100 % de disolvente B durante 12 min, mantenido durante 15 min, donde el disolvente A = H₂O:MeOH:TFA 90:10:0,1 y el disolvente B = MeOH:H₂O:TFA 90:10:0,1) proporcionando los compuestos de la Parte A (mezcla 1:1, 80 mg, 12 %) como un sólido blanco.

B.



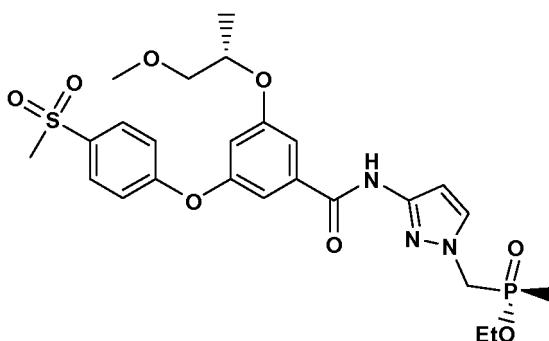
A una solución a TA del ácido del Ejemplo 26C (0,110 g, 0,288 mmol) en DMF (4,5 ml), se añadió EDC (0,110 g, 0,576 mmol), HOAT (0,078 g, 0,576 mmol) y DIEA (0,088 ml, 0,5004 mmol). La solución amarilla homogénea se agitó a 25 °C durante 30 min. Se añadió una solución del compuesto de la Parte A (0,100g, 288 mmol) en DIEA (0,088 ml, 0,5004 mmol) y DMF (1,5 ml), y la mezcla de reacción amarilla homogénea se agitó a 25 °C durante 2 h, luego se vertió en agua (15 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml); la fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna 5 μ C18 30 x 250 mm; detección a 220 nm; caudal = 20 ml/min.; gradiente continuo desde 100 % de A hasta 100 % de B durante 30 min. + 7 minutos mantenido a 100 % de B, donde A = H₂O:MeOH 90: 10 y B = MeOH: H₂O 90:10) proporcionando una espuma amarilla (una mezcla de los dos regioisómeros).

Los regioisómeros se separaron por HPLC preparativa quiral (columna AD de 5 cm x 50 cm, detección a 220 nm, fase móvil isocrática de EtOH:MeOH 50:50, 50 ml/min. de caudal) proporcionando el compuesto del epígrafe 58 (27 mg, 15,2 % de rendimiento) como un sólido color castaño y el compuesto del epígrafe 59 (64 mg, 36,3 % de rendimiento) como un sólido blanquecino.

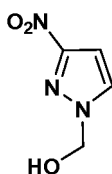
Ejemplo 58: [M + H]⁺ = 610,4; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,56 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,52 (t, J = 1,75, 1,76 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 1,75, 1,32 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 6,83 (t, J = 2,20 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,64-4,74 (m, 1H), 4,50 (d, J = 10,55 Hz, 2H), 3,97-4,17 (m, 4H), 3,49-3,64 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,15 Hz, 3H), 1,27 (t, J = 7,03 Hz, 6H).

Ejemplo 59: [M + H]⁺ = 610,4; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,6 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 1,76 Hz, 1H), 7,12-7,17 (m, 3H), 6,83 (t, J = 2,19, 1,76 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,57-4,69 (m, 1H), 4,37 (d, J = 11,42 Hz, 2H), 4,01-4,15 (m, 4H), 3,48-3,63 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,59 Hz, 3H), 1,29 (t, J = 7,03 Hz, 6H).

Ejemplo 60



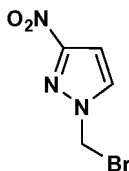
A.



5 A una suspensión de 3-nitro-1H-pirazol (1,00 g, 8,84 mmol) en agua (31 ml) se añadió formaldehído (37 % en peso en agua, 1,317 ml, 17,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 48 h (después de 2 h la mezcla de reacción se convirtió en una solución amarillo pálido homogénea). La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 40 ml) y EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron (MgSO₄) y se concentró a vacío proporcionando compuesto de la Parte A (1,26 g, 99 % de rendimiento)

10 como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,69 (d, *J* = 2,20 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 2,75 Hz, 1H), 5,62 (d, *J* = 7,70 Hz, 2H), 4,40 (t, *J* = 7,70, 7,69 Hz, 1H).

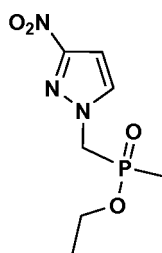
B.



15 A una solución a 75 °C del compuesto de la Parte A (1,809 g, 12,64 mmol) en MeCN (54 ml) se añadió PBr₃ (1,788 ml, 18,96 mmol) gota a gota durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 15 min, luego se enfrió hasta TA y se filtró. La torta del filtro se lavó con CH₃CN (2 x 2 ml), y los filtrados reunidos se concentraron a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂: gradiente continuo de 0 % de EtOAc/Hexano hasta 70 % de EtOAc/Hex) proporcionando compuesto de la Parte B (1,693 g, 65 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (d, *J* = 2,20 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 2,75 Hz, 1H), 5,98 (s, 2H).

20

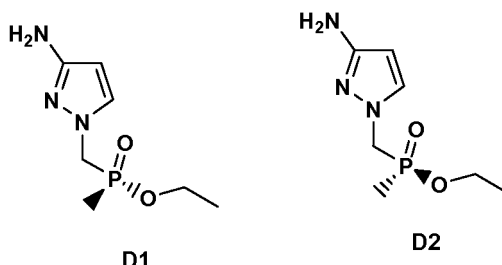
C.



A una solución del compuesto de la Parte B (1,7366 g, 8,43 mmol) en THF (4 ml) se añadió CH₃P(OEt)₂ (1,377 g, 10,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 15 h. Se añadió más CH₃P(OEt)₂ (0,53 g, 3,89 mmol),

y la mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 24 h, luego se enfrió hasta TA. Se eliminaron los volátiles a vacío, y el residuo se sometió a cromatografía (SiO₂: gradiente continuo desde 0 % de MeOH/CH₂Cl₂ hasta 15 % de MeOH/CH₂Cl₂) proporcionando compuesto de la Parte C (1,56 g, 80 % de rendimiento) como un aceite naranja. [M + H]⁺ = 234,1; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,7 (d, J = 3,30 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 9,34 Hz, 2H), 4,03-4,20 (m, 4H), 1,57 (d, J = 14,85 Hz, 3H), 1,30-1,37 (m, 6H).

D.

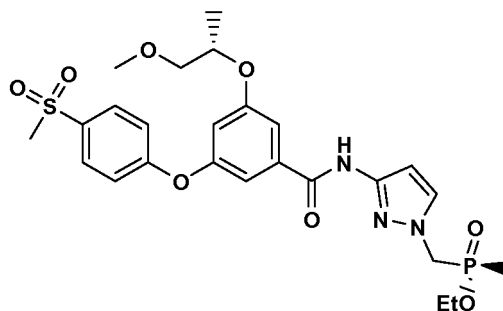


A una solución del compuesto de la Parte C (1,60 g, 6,86 mmol) en MeOH (190 ml) se añadió Pd al 10 %/C (0,730 g, 0,686 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de H₂(g) durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite[®], y el filtrado se concentró a vacío. Los estereoisómeros individuales se separaron en una columna Chiralcel OJ (5 cm x 50 cm, condiciones isocráticas: 40 % de IPA en heptano, detección a 220 nm, 50 ml/min. de caudal) proporcionando el isómero D1 (0,59 g, 42,3 % de rendimiento) como un sólido blanquecino y el isómero D2 (0,56 g, 40 % de rendimiento) como un sólido color castaño.

Isómero D1: [M + H]⁺ = 204,1; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (d, J = 2,19 Hz, 1H), 5,66 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 4,02-4,17 (m, 2H), 3,59-3,81 (s, 2H), 1,48 (d, J = 14,50 Hz, 3H), 1,33 (t, J = 7,03 Hz, 3H), rotación específica = 48,5°.

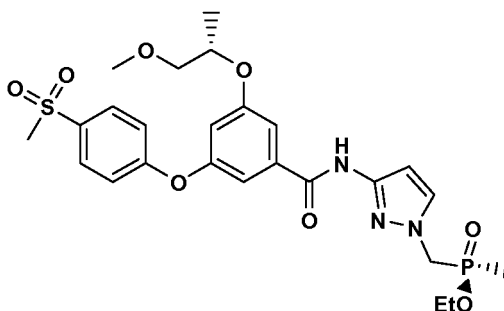
Isómero D2: [M + H]⁺ = 204,1; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21-7,27 (m, 1H), 5,62-5,70 (m, 1H), 4,32 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 4,01-4,19 (m, 2H), 3,55-3,81 (s, 2H), 1,48 (d, J = 14,50 Hz, 3H), 1,33 (t, J = 7,03 Hz, 3H), rotación específica = -49,6°.

E.



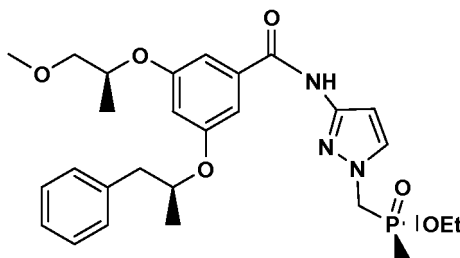
A una solución a TA de Ejemplo 26 compuesto de la Parte C (0,120 g, 0,315 mmol) en DMF (6 ml) se añadió EDAC (0,121 g, 0,631 mmol), HOAT (0,086 g, 0,631 mmol) y DIEA (0,165 ml, 0,946 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min y se añadió compuesto de la Parte D1 (0,064 g, 0,315 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (40 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos reunidos se concentraron a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna 5 μm C18 30 x 100 mm; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min; gradiente continuo desde 100 % de A hasta 100 % de B durante 20 min. + 2 minutos mantenido a 100 % de B, donde A = H₂O:MeOH:TFA 90:10:0,1 y B = 90:10:0,1 MeOH: H₂O:TFA) proporcionando el compuesto del epígrafe (0,121 g, 68,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. [M + H]⁺ = 566,3; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,24 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,78 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 1,76 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 1,76 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 2,19 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 2,20 Hz, 1H), 4,73-4,63 (m, 1H), 4,56 (dd, J = 16,25, 8,35 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 15,82, 8,35, 9,67 Hz, 1H), 4,20-4,05 (m, 2H), 3,63-3,50 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,51 (d, J = 14,5 Hz, 3H), 1,39-1,29 (m, 6H).

Ejemplo 61



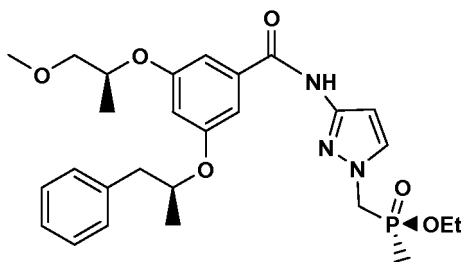
5 A una solución a TA del ácido del Ejemplo 26C (0,120 g, 0,315 mmol) en DMF (6 ml) se añadió EDAC (0,121 g, 0,631 mmol), HOAT (0,086 g, 0,631 mmol) y DIEA (0,165 ml, 0,946 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min y se añadió compuesto de la Parte D2 del Ejemplo 60 (0,064 g, 0,315 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h, luego se vertió en agua (40 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml); los extractos orgánicos reunidos se concentraron a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna 5 μ C-18 30 x 100 mm; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min.; gradiente continuo desde 100 % de A hasta 100 % de B durante 20 min. + 2 minutos mantenido a 100 % de B, donde A = H₂O:MeOH:TFA 90:10:0,1 y B = MeOH: H₂O:TFA 90:10:0,1) proporcionando el compuesto del epígrafe (0,117 g, 65,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. [M + H]⁺ = 566,3; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,19 (s, 1H), 7,92 (d, J = 9,22 Hz 2H), 7,46 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 1,76 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 1,76 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,78 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 2,63 Hz, 1H), 6,85 (t, J = 2,20 Hz, 1H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,56 (dd, J = 16,25, 8,35 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 15,82, 8,35, 9,67 Hz, 1H), 4,19-4,05 (m, 2H), 3,63-3,50 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,51 (d, J = 14,5 Hz, 3H), 1,38-1,29 (m, 6H).

15 Ejemplo 62



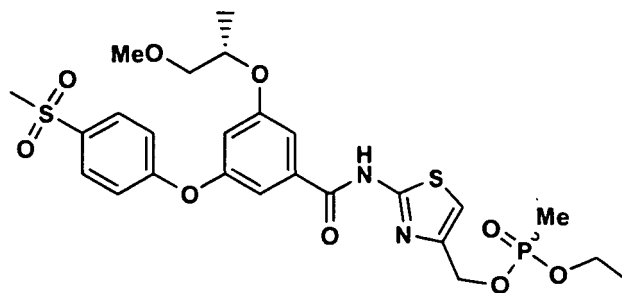
20 A una solución a TA del ácido de la Parte A del Ejemplo 33 ((0,030 g, 0,087 mmol) en DMF (2,0 ml) se añadió EDAC (0,033 g, 0,174 mmol), HOAt (0,024 g, 0,174 mmol) y DIEA (0,046 ml, 0,261 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min, después de lo cual se añadió compuesto de la Parte D1 del Ejemplo 60 (0,018 g, 0,087 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h, luego se vertió en agua (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml); los extractos orgánicos reunidos se secaron (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna 5 μ C-18 21,2 x 100 mm; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min.; gradiente continuo desde 100 % de A hasta 100 % de B durante 15 min. + 2 minutos mantenido a 100 % de B, donde A = H₂O:MeOH:TFA 90:10:0,1 y B = MeOH: H₂O:TFA 90:10:0,1) proporcionando el compuesto del epígrafe (0,034 g, g, 74,8 % de rendimiento) as a sólido blanquecino pegajoso. [M + H]⁺ = 530,4; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,16 (s, 1H), 7,45 (d, J = 1,65 Hz, 1H), 7,32-7,18 (m, 5H), 7,06 (t, J = 1,65 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 1,65 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,19 Hz, 1H), 6,64 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 4,69-4,56 (m, 2H), 4,55- 4,40 (m, 2H), 4,18-4,04 (m, 2H), 3,57 (dd, J = 10,45 Hz, J = 6,04 Hz, 1H), 3,50 (dd, J = 9,89 Hz, J = 3,85 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,06 (dd, J = 13,74 Hz, J = 6,04 Hz, 1H), 2,86 (dd, J = 13,75 Hz, J = 6,05 Hz, 1H), 1,53 (d, J = 14,84 Hz, 3H), 1,35-1,27 (m, 9H).

30 Ejemplo 63

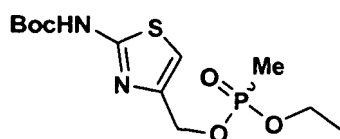


A una solución a TA de del ácido de la Parte A del Ejemplo 33 ((0,030 g, 0,087 mmol) en DMF (2,0 ml) se añadió EDAC (0,033 g, 0,174 mmol), HOAt (0,024 g, 0,174 mmol) y DIEA (0,046 ml, 0,261 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min, después de lo cual se añadió compuesto de la Parte D2 del Ejemplo 60 (0,018 g, 0,087 mmol). La reacción se agitó a TA durante 18 h, luego se vertió en agua (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna 5 μ C18 21,2 x 100 mm; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min.; gradiente continuo desde 100 % de A hasta 100 % de B durante 15 min. + 2 minutos mantenido a 100 % de B, donde A = H₂O:MeOH:TFA 90:10:0,1 y B = MeOH: H₂O:TFA 90:10:0,1) proporcionando el compuesto del epígrafe (0,03626 g, 79 % de rendimiento) como un sólido blanco pegajoso. [M + H]⁺ = 530,4; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,17 (s, 1H), 7,45 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,32-7,17 (m, 5H), 7,06 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,19 Hz, 1H), 6,64 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 4,70-4,57 (m, 2H), 4,54- 4,40 (m, 2H), 4,17-4,03 (m, 2H), 3,57 (dd, J = 9,90 Hz, J = 6,04 Hz, 1H), 3,50 (dd, J = 10,44 Hz, J = 3,38 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,06 (dd, J = 13,74 Hz, J = 6,59 Hz, 1H), 2,85 (dd, J = 13,75 Hz, J = 6,05 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 14,29 Hz, 3H), 1,36-1,26 (m, 9H).

15 Ejemplo 82

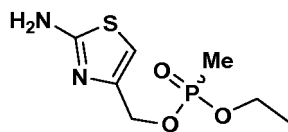


A.



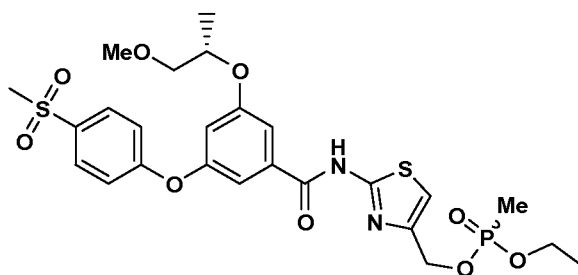
A una solución de 4-(clorometil)tiazol-2-ilcarbamato de terc-butilo (249 mg, 1,00 mmol) y CH₃P(OEt)₂ (124,2 mg, 1,00 mmol) en MeCN (4,0 ml) bajo Ar a ta se añadió 18-corona-6 (52,9 mg, 0,2 mmol), K₂CO₃ (138,2 mg, 1,00 mmol), y (n-Bu)₄NI (74,0 mg, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 2 h, seguidamente se enfrió hasta TA y se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El aceite residual se sometió a cromatografía (SiO₂; gradiente continuo desde 0 % de EtOAc/Hexano hasta 100 % de EtOAc/Hexano) proporcionando compuesto de la Parte A (171 mg, 51 % de balance de materia, 90 % de pureza por HPLC) como un aceite incoloro.

B.



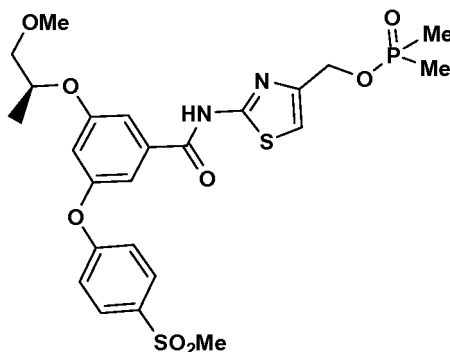
A una solución a TA de compuesto de la Parte A del Ejemplo 82 (171 mg, ~0,51 mmol) en CH_2Cl_2 (1,5 ml) [Nota: el matraz se ajustó a un tubo de secado relleno con CaCl_2 para proteger de la humedad atmosférica] se añadió TFA (0,5 ml). La reacción se agitó a TA durante 14 h, luego se concentró a vacío y luego se destiló en CH_2Cl_2 . El residuo oleoso se usó sin purificación o caracterización posterior para la Parte C.

C.

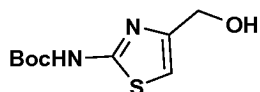


Una solución a TA del ácido de la Parte C del Ejemplo 26 (193,4 mg, 0,51 mmol) en CH_2Cl_2 (2,0 ml) [Nota: el matraz se ajustó a un tubo de secado relleno con CaCl_2 para proteger de la humedad atmosférica] se trató con cloruro de oxalilo (0,305 ml de una solución 2 M en CH_2Cl_2 , 0,61 mmol) y DMF (0,020 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h, luego se concentró a vacío, y se volvió a disolver en CH_2Cl_2 (2 ml). A esta solución a TA bajo Ar se añadió una solución del compuesto de la Parte B en CH_2Cl_2 (2 ml), seguido de Et_3N (0,213 ml, 1,53 mmol). Después de 15 h a ta, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado. El extracto orgánico se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna 5u C18 30 x 250 mm; detección a 220 nm; caudal = 30 ml/min; gradiente continuo desde 20 % de B hasta 100 % de B durante 20 min + 5 min de tiempo de mantenimiento a 100 % de B, donde A = H_2O : CH_3CN : TFA 90:10:0,1 y B = H_2O : CH_3CN : TFA 10:90:0,1) proporcionando el compuesto del epígrafe (33 mg, 11 %) como un aceite espeso incoloro. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 599,2$; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 11,23 (s ancho, 1H), 7,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,57 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,87 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,22 (m, 2H), 4,68 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,56 (ddd, $J = 6,6, 10,5, 30,3$ Hz, 2H), 3,39 (s, ^1H), 3,09 (s, 1H), 1,51 (dd, $J = 13,7, 17,6$ Hz, 3H), 1,34 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,27 (dt, $J = 2,2, 7,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 83



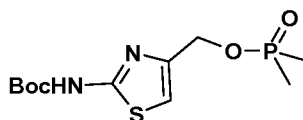
A.



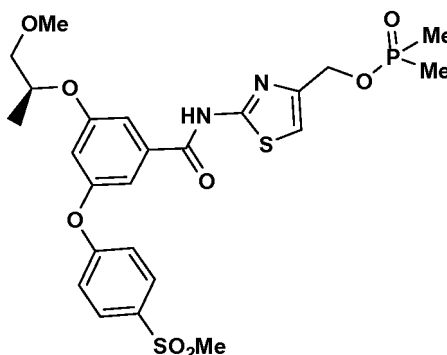
25

A una solución agitada de 2-(terc-butoxicarbonilamino) tiazol-4-carboxilato de etilo (2,24 g, 8,23 mmol) en CH_2Cl_2 (25

ml) bajo Ar a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió una solución de DiBALH (25,5 ml, 1,0 M en CH_2Cl_2 , 25,5 mmol) a una velocidad tal que se mantuvo la temperatura $\leq 65\text{ }^{\circ}\text{C}$. La reacción se suspendió durante 20 min a $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$, luego se dejó calentar hasta $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de 30 min, la mezcla de reacción se inactivó con solución de tartrato de potasio 1 M (30 ml), calentado hasta RT y se agitó durante 2 h a ta. La mezcla se filtró a través de Celite®, que se lavó con CH_2Cl_2 . Los filtrados reunidos se secaron (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El aceite resultante se sometió a cromatografía (SiO_2 ; gradiente continuo desde 0 % de EtOAc/Hexano hasta 100 % de EtOAc/Hexano) proporcionando compuesto de la Parte A (1,66 g, 88 % de rendimiento) como un sólido blanco amorfo.

B.

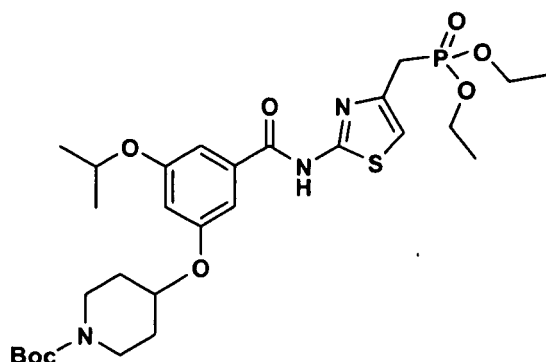
10 A una solución a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ del compuesto de la Parte A (310 mg, 1,35 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) bajo Ar se añadió cloruro dimetilfosfínico (182 mg, 1,62 mmol), y luego Et_3N (0,244 ml, 1,75 mmol) durante 2 min. La reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó a TA durante 14 h, luego se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con HCl acuoso al 1 % y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío dando el compuesto de la Parte B como un aceite incoloro (413 mg, 100 % bruto). Este material se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

C.

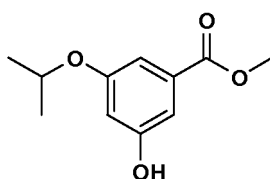
C1: A una solución agitada de compuesto de la Parte B (410 mg, 1,34 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) a ta [Nota: el matraz se ajustó a un tubo de secado relleno con CaCl_2 para proteger de la humedad atmosférica] se añadió TFA (1 ml). La reacción se suspendió durante 14 h a ta, y la mezcla de reacción se concentró a vacío y se volvió a disolver en MeOH (5 ml). La solución se hizo pasar a través de 2 cartuchos StratoSpheres™ PL- HCO_3 MP SPE (capacidad 0,9 meq), y el eluyente se evaporó a vacío proporcionando el compuesto de la Parte C1. El aceite incoloro resultante (225 mg) se volvió a disolver en CH_2Cl_2 (2 ml). Se usó la mitad (en peso) de esta solución sin caracterización posterior para la Parte C2.

C2: A una suspensión agitada del compuesto de la Parte C del Ejemplo 26 (152 mg, 0,40 mmol) y HOAt (54,5 mg, 0,40 mmol) en CH_2Cl_2 (2,4 ml) a ta bajo Ar se añadió EDC (76,3 mg, 0,40 mmol). Se formó pronto una solución transparente. Después de 30 min, se añadió la solución del compuesto de la Parte C1 en CH_2Cl_2 de C1, seguido de $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,028 ml, 0,20 mmol) y DMAP (5 mg, 0,04 mmol). La reacción se suspendió durante 16 h a ta, luego se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na_2SO_4) y se evaporó a vacío dando un aceite naranja. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna Phenomenex AXIA Luna 5u 30 x 75 mm; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min; gradiente continuo desde 0 % de B hasta 100 % de B durante 10 min + 10 min de tiempo de mantenimiento a 60 % de B, donde A = H_2O : CH_3CN :TFA 90:10:0,1 y B = H_2O : CH_3CN :TFA 10:90:0,1) proporcionando el compuesto del epígrafe (28,9 mg, 13 % de rendimiento) como un sólido blanco céreo. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 569,0$; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 11,75 (s ancho, 1H), 7,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,63 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,87 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,20 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 4,70 (m, 1H), 3,55 (ddd, $J = 6,0, 9,9, 30,2$ Hz, 2H), 3,40 (s, 1H), 3,08 (s, 1H), 1,53 (dd, $J = 2,8, 14,3$ Hz, 6H), 1,33 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

Ejemplo 101 (no reivindicado)

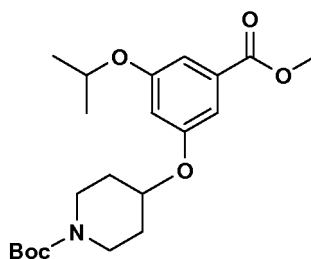


A.



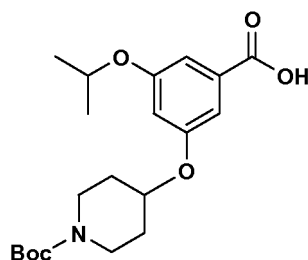
5 A una solución de 3,5-dihidroxibenzoato de metilo (2,7 g, 16,06 mmol) en CH₃CN (35 ml) se añadió K₂CO₃ (2,70 g, 19,54 mmol), seguido de adición lenta de 2-bromopropano (1,975 g, 16,06 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). La fase orgánica reunida se lavó con H₂O y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂; gradiente continuo de 15 % de EtOAc/Hex hasta 60 % de EtOAc/Hexano) dando el compuesto de la Parte A (1,22 g, 36 % de rendimiento) como un sólido amarillo. [M + H]⁺ = 211,0; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,33 (d, J = 6,15 Hz, 6 H), 3,89 (s, 3 H), 4,51 - 4,62 (m, 1 H), 5,21 (s, 1 H), 6,59 (t, J = 2,42 Hz, 1 H), 7,08 - 7,12 (m, 1 H), 7,13 - 7,17 (m, 1 H).

B.



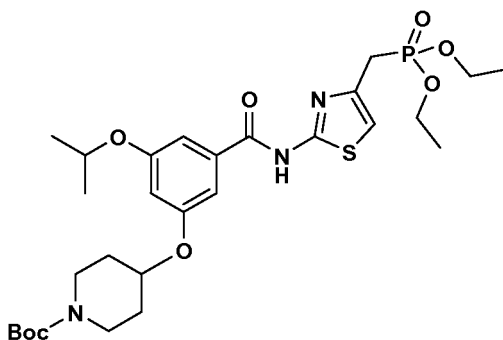
15 A una solución del compuesto de la Parte A (300 mg, 1,427 mmol) y 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,15 g, 5,7 mmol) en tolueno (2 ml) se añadió a suspensión del compuesto del Ejemplo 97B (2,34 g, 5,7 mmol) en DCM (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h, luego se concentró a vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; gradiente continuo desde 10 % de EtOAc/Hex hasta 60 % de EtOAc/Hexano) dando el compuesto de la Parte B (490 mg, 87 %) como un sólido amarillo claro. [M + H]⁺ = 294,0; RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,32 (d, J = 6,05 Hz, 6 H), 1,45 (s, 9 H), 1,66 - 1,78 (m, 2 H), 1,85 - 1,96 (m, 2 H), 3,26 - 3,38 (m, 3 H), 3,62 - 3,72 (m, 3 H), 3,86 - 3,90 (m, 3 H), 4,44 - 4,51 (m, 1 H), 4,52 - 4,62 (m, 1 H), 6,61 (t, J = 2,20 Hz, 1H), 7,10 - 7,19 (m, 2H).

C.



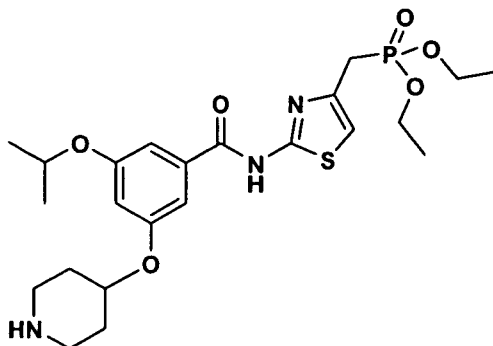
A una solución a 0 °C de compuesto de la Parte B (490 mg, 1,245 mmol) en THF/agua (1/1, 4 ml) se añadió LiOH.H₂O (209 mg, 4,98 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 18 h, luego se diluyó con EtOAc y se acidificó con HCl acuoso 1N hasta pH~4-5. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con HCl acuoso 1N, H₂O, y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío proporcionando compuesto de la Parte C (440 mg, 93 % de rendimiento) como un sólido blanco. [M + H]⁺ = 561,1.

D.



A una solución del compuesto de la Parte C (200mg, 0,527 mmol) y compuesto de la Parte E del Ejemplo 13 (132 mg, 0,527 mmol) (tamponado con DIEA) en DCM/DMF (1/1) se añadieron de forma sucesiva HOAT (201 mg, 1,476 mmol), EDCI (202 mg, 1,054 mmol) y DIEA (641 µl, 3,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h, luego se diluyó con DCM. La fase orgánica se lavó con agua (2x) y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; gradiente continuo desde 0 % de DCM/MeOH hasta 5 % de DCM/MeOH) dando el compuesto del epígrafe (140 mg, 43 % de rendimiento) como un sólido blanco. [M + H]⁺ = 612; RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,26 (t, J = 7,15 Hz, 6 H), 1,33 (d, J = 6,05 Hz, 6 H), 1,45 (s, 9 H), 1,63 (s, 2 H), 1,67 - 1,80 (m, 2 H), 1,92 (dd, J = 12,65, 3,85 Hz, 2 H), 3,21 - 3,39 (m, 4 H), 3,63 - 3,76 (m, 2 H), 4,00 - 4,14 (m, 4 H), 4,44 - 4,53 (m, 1H), 4,53 - 4,62 (m, 1 H), 6,63 (t, J = 2,20 Hz, 1 H), 6,84 (d, J = 3,85 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H).

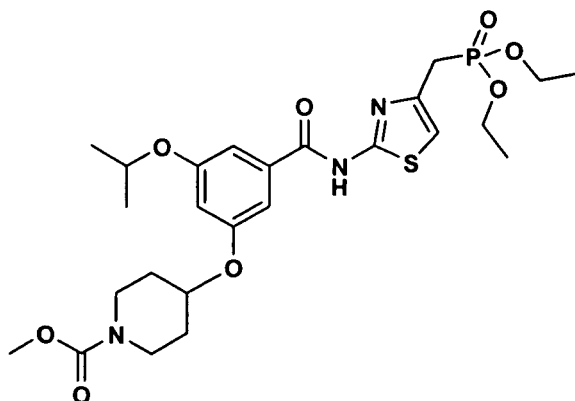
Ejemplo 102 (no reivindicado)



A una solución de compuesto del Ejemplo 101 (15mg, 0,025mmol) en DCM (0,5 ml) se añadió TFA (0,15 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h, luego se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna Phenomenex AXIA 5u C18 30 x 100 mm; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min; gradiente continuo desde 35 % B hasta 100 % de B durante 10 min, donde A = H₂O:MeOH:TFA 90:10:0,1 y B = MeOH:H₂O:TFA 90:10:0,1) dando el compuesto del epígrafe (11 mg, 85 % de rendimiento) como un sólido blanco. [M + H]⁺ = 512; RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,29 (t, J = 7,15 Hz, 6 H), 1,33 (d, J = 5,50 Hz, 6 H), 2,08 - 2,16 (m,

2 H), 2,16 - 2,26 (m, 2 H), 3,22 (d, $J = 9,90$ Hz, 2 H), 3,30 (d, $J = 21,44$ Hz, 2 H), 3,35 (d, $J = 7,70$ Hz, 2 H), 4,02 - 4,17 (m, 4 H), 4,60 - 4,73 (m, 1 H), 4,82 (s, 1 H), 6,69 (t, $J = 2,20$ Hz, 1 H), 6,96 (d, $J = 3,30$ Hz, 1 H), 7,36 (d, $J = 8,80$ Hz, 2 H), 9,37 (s, 1 H), 9,47 (s, 1 H).

Ejemplo 103 (no reivindicado)

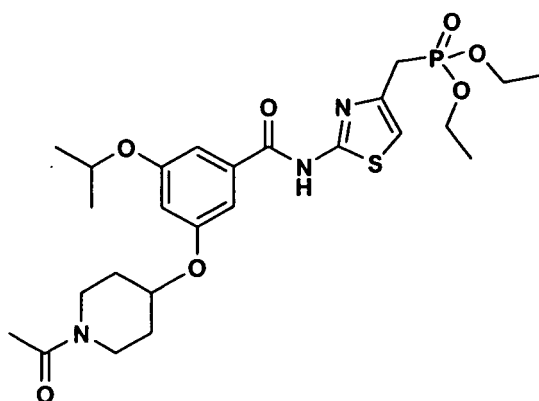


5

A una solución de compuesto del Ejemplo 102 (30 mg, 0,059 mmol) en THF (1 ml) y NaHCO_3 acuoso saturado (1 ml) se añadió cloruro de metilo (6,77 μl , 0,088 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h, luego se diluyó con EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x), y los extractos orgánicos reunidos se concentraron a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna Phenomenex AXIA 5u C18 30 x 100 mm; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min; gradiente continuo desde 35 % B hasta 100 % de B durante 10 min, donde A = $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}:\text{TFA}$ 90:10:0,1 y B = $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$ 90:10:0,1) dando el compuesto del epígrafe (16 mg, 48 % de rendimiento) como un sólido blanco. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 570,3$; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,30 (t, $J = 7,15$ Hz, 6 H), 1,33 (d, $J = 6,05$ Hz, 6 H), 1,76 (s, 2 H), 1,91 (s, 2 H), 3,31 (d, $J = 20,89$ Hz, 2 H), 3,31 (d, $J = 20,89$ Hz, 2 H), 3,44 (s, 2 H), 3,66 (d, $J = 5,50$ Hz, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 4,10 - 4,17 (m, 4 H), 4,64 - 4,75 (m, 2 H), 6,69 (t, $J = 2,20$ Hz, 1 H), 7,01 (d, $J = 3,30$ Hz, 1 H), 7,33 (dd, $J = 4,67, 1,92$ Hz, 2 H).

15

Ejemplo 104 (no reivindicado)

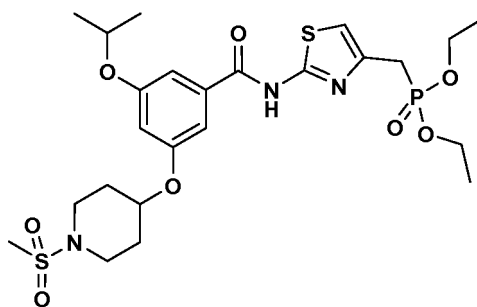


A una solución de compuesto del Ejemplo 102 (30 mg, 0,059 mmol) en DCM (1 ml) se añadieron piridina (0,1 ml) y cloruro de acetilo (6,90 mg, 0,088 mmol). La reacción se agitó a TA durante 18 h, luego se diluyó con EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x), y los extractos orgánicos reunidos se concentraron a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna Phenomenex AXIA 5u C18 30 x 100 mm; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min; gradiente continuo desde 35 % de B hasta 100 % de B durante 10 min, donde A = $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}:\text{TFA}$ 90:10:0,1 y B = $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$ 90:10:0,1) dando el compuesto del epígrafe (22 mg, 68 % de rendimiento) como un sólido blanco. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 554,4$; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,34 (t, $J = 7,15$ Hz, 6 H), 1,36 (d, $J = 6,05$ Hz, 6 H), 1,79 - 2,04 (m, 4 H), 2,17 (s, 3 H), 3,36 (d, $J = 21,44$ Hz, 2 H), 3,43 - 3,54 (m, 1 H), 3,63 - 3,86 (m, 3 H), 4,12 - 4,24 (m, 4 H), 4,68 - 4,86 (m, 2 H), 6,73 (s, 1 H), 7,06 (d, $J = 3,30$ Hz, 2 H), 7,39 (s, 2 H).

20

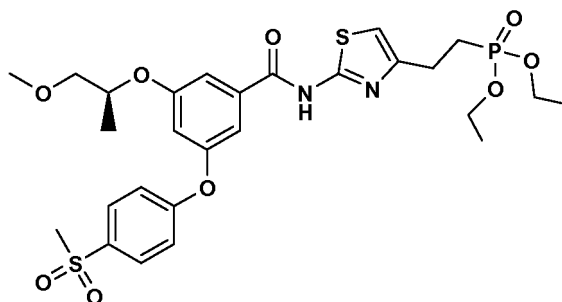
25

Ejemplo 105



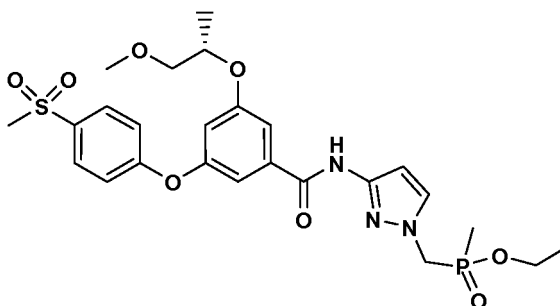
Se añadió una solución de compuesto del Ejemplo 102 (50 mg, 0,098 mmol) y Et₃N (10 mg, 0,098 mmol) en DCM (0,5 ml) a una solución de cloruro de metanosulfonylo (11,20 mg, 0,098 mmol) en DCM (0,5 mL). La reacción se agitó a TA durante 18 h, luego se diluyó con EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x), y los extractos orgánicos
 5 reunidos se concentraron a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna Phenomenex AXIA 5µm C18 30 x 100 mm; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min; gradiente continuo desde 35 % de B hasta 100 % de B durante 10 min, donde A = H₂O:MeOH:TFA 90:10:0,1 y B = MeOH:H₂O:TFA 90:10:0,1) dando el compuesto del epígrafe (19,5 mg, 34 % de rendimiento) como un aceite incoloro. [M + H]⁺ = 590,3; RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,28-1,38 (m, 12H), 1,93-2,10 (m, 4 H), 2,97(s, 3H), 3,29-3,40 (m, 6 H), 4,12 - 4,22(m, 4 H), 4,68 - 4,75 (m, 2 H), 6,70
 10 (t, J = 2,20 Hz, 1 H), 7,03(d, J = 3,85 Hz, 1 H), 7,337 (d, 1,10 Hz, 2 H).

Ejemplo 106



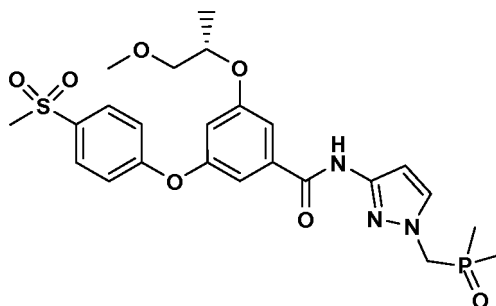
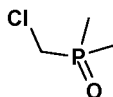
A una solución de compuesto de la Parte C del Ejemplo 26 (25,0 mg; 0,066 mmol), compuesto de la Parte D del Ejemplo 18 (20,9 mg; 0,079 mmol) y HOAt (10,3 mg; 0,076 mmol) en DMF (0,25 ml) se añadieron de forma sucesiva
 15 DIPEA (13,2 µl; 0,076 mmol) y EDAC (14,6 mg; 0,076 mmol). La reacción se agitó a TA durante 20 h, luego se repartió entre EtOAc (4 ml) y H₂O (3 ml). La fase orgánica se lavó con HCl acuoso 0,5 N (3 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (3 ml) y salmuera (3 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa YMC ODS-A-5µm 20 x 100 mm; caudal = 20 ml/min, 15 hasta 100 % de
 20 disolvente B durante 10 min, mantenido durante 14 min, donde el disolvente A = H₂O:MeOH:TFA 90:10:0,1 y el disolvente B = MeOH:H₂O:TFA 90:10:0,1) dando el compuesto del epígrafe (22,0 mg; 54 %) como un sólido amarillo claro. [M + H]⁺ = 627,1; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,34 (m, 9H), 2,19 (m, 2H), 3,07 (m, 5H), 3,41 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 4,12 (m, 4H), 4,89 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,92 (d, 2H).

Ejemplo 107

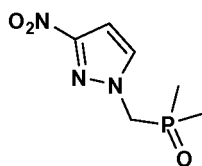


25 El compuesto del epígrafe (20 mg, 65 % rendimiento, sólido blanco) se preparó a partir de (3-amino-1H-pirazol-1-

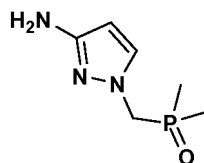
il)metil(metil) fosfinato de etilo racémico empleando la misma secuencia general que se ha usado para preparar el Ejemplo 58. $[M + H]^+ = 566,3$; RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1,33 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,34 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,57 (d, $J = 14,3$ Hz, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,53-3,63 (m, 2H), 4,08-4,21 (m, 2H), 4,52 (dd, $J = 2,4, 6,0$ Hz, 2H), 4,71 (m, 1H), 6,86 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,14 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H).

Ejemplo 108**A.**

10 A una solución agitada a 10 °C de cloruro de clorometil(metil)fosfínico (2 g, 13,61 mmol) en Et_2O (10 ml) se añadió gota a gota $MeMgBr$ (4,54 ml de una solución 3 M en Et_2O , 13,61 mmol). La reacción se volvió turbia y gomosa, luego se calentó lentamente hasta TA durante 1 h. Se eliminaron los volátiles a vacío y el residuo se inactivó cuidadosamente con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con $CHCl_3$ (4×). Los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. Al aceite transparente resultante se añadieron hexanos (50 ml); se formó un precipitado blanco. El precipitado se filtró para recoger el sólido blanco (cristalino, agujas finas) como compuesto de la Parte A (360 mg, 21 %).

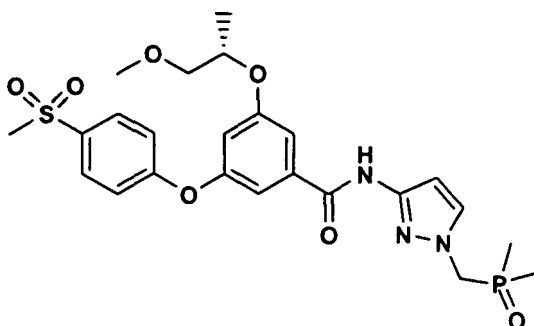
B.

20 A una solución agitada de 3-nitro-1H-pirazol (45 mg, 0,398 mmol) en DMF (2 ml) se añadieron K_2CO_3 (70 mg, 0,506 mmol) y compuesto de la Parte A (70 mg, 0,553 mmol). La reacción se agitó a 75 °C durante 16 h, luego se enfrió hasta TA y se repartió entre $EtOAc$ y NH_4Cl acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con $CHCl_3$ (10×), y los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$) y se concentró a vacío dando el compuesto de la Parte B (50 mg, 62 % de rendimiento) como un sólido blanco.

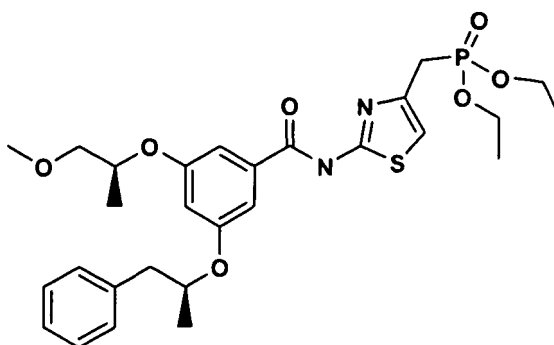
C.

25 A una solución agitada de compuesto de la Parte B (50 mg, 0,246 mmol) en MeOH (3 ml) se añadió Pd/C (26,2 mg, 0,025 mmol). La reacción se agitó bajo una atmósfera de H_2 (globo) durante 1 h, y luego se filtró a través de Celite® y se concentró a vacío dando el compuesto de la Parte C (35 mg, 82 %) como un aceite amarillo claro.

D.

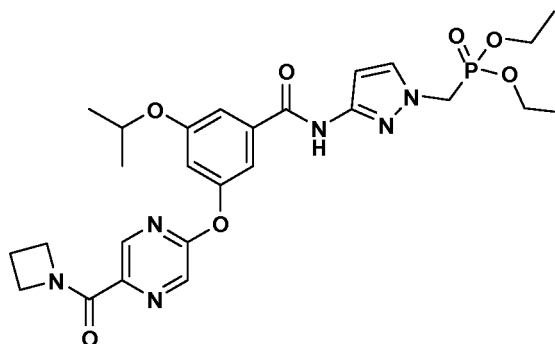


5 A una solución agitada del ácido de la Parte C del Ejemplo 26 (77 mg, 0,202 mmol) en DMF (2 ml) se añadió HOBT (55,0 mg, 0,404 mmol), EDC (77 mg, 0,404 mmol) y base de Hunig (0,106 ml, 0,606 mmol). La reacción se agitó a TA durante 30 min, después de lo cual se añadió compuesto de la Parte C (35 mg, 0,202 mmol). La reacción se agitó a TA durante 20 h, luego se repartió entre HCl acuoso 1N y CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con NH₄Cl acuoso saturado y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna Luna 5µm 21,2 x 100 mm; caudal = 20 ml/min, 0 hasta 100 % de disolvente B durante 12 min, mantenido durante 15 min, donde el disolvente A = H₂O:MeOH:TFA 90:10:0,1 y el disolvente B = MeOH:H₂O:TFA 90:10:0,1) dando el compuesto del epígrafe (59 mg, 55 % de rendimiento) como un sólido blanco. [M + H]⁺ = 536,3; RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,31 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,64 (d, J = 13,2 Hz, 6H), 2,99 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,48-3,61 (m, 2H), 4,60 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 4,68 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,52 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

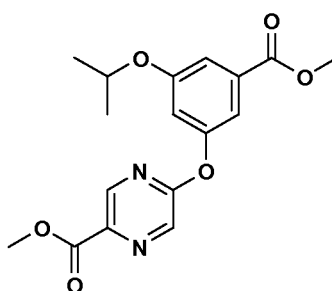
Ejemplo 145

15 A una solución de compuesto de la Parte E del Ejemplo 13 (0,027 g; 0,105 mmol) en DMF (0,34 ml) se añadieron HOAT (0,013 g; 0,093 mmol), ácido de la Parte A del Ejemplo 33 (0,030 g; 0,087 mmol), DIPEA (0,016 ml; 0,093 mmol), y, finalmente, EDCI (0,018 g; 0,932 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con NH₄Cl acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado, y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa YMC ODS-5u 30 x 100 mm; caudal = 40 ml/min, 25 hasta 100 % de disolvente B durante 12 min, donde el disolvente A = H₂O:CH₃CN:TFA 90:10:0,1 y el disolvente B = CH₃CN:H₂O:TFA 90:10:0,1) dando el compuesto del epígrafe (35,2 mg; 70 %) como un aceite incoloro transparente. [M + H]⁺ = 577,2; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,21 - 1,37 (m, 12 H), 2,82 - 2,93 (m, J = 14,02, 5,22 Hz, 1 H), 2,99 - 3,09 (m, 1 H), 3,32 - 3,48 (m, 5 H), 3,51 - 3,66 (m, 2 H), 4,06 - 4,26 (m, 4 H), 4,68 - 4,84 (m, 2 H), 6,68 - 6,77 (m, 1 H), 6,96 - 7,07 (m, J = 3,85 Hz, 1 H), 7,13 - 7,41 (m, 7 H), 10,77 (s, 1 H).

Ejemplo 163

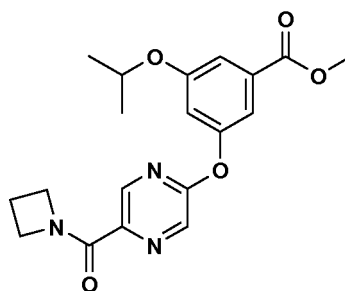


A.



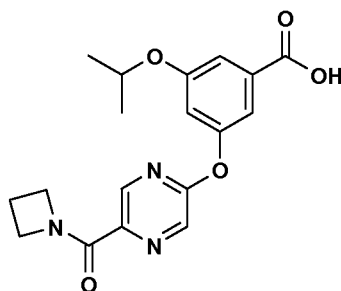
5 Una solución de 3-hidroxi-5-isopropoxibenzoato de metilo (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15:2103) (609 mg, 2,90 mmol), 5-cloropirazin-2-carboxilato de metilo (500 mg, 2,90 mmol) y K_2CO_3 (1,20 mg, 8,69 mmol) en CH_3CN (20 ml) se calentó hasta 80 °C durante 2 h bajo Ar. La reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con CH_2Cl_2 (50 ml), se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO_2 ; 40 g; gradiente continuo desde 100 % de hexano hasta 100 % de EtOAc durante 40 min) proporcionando compuesto de la Parte A (1,005 g, 100 % de rendimiento) como un aceite incoloro. $[M + H]^+ = 347$.

10 B.



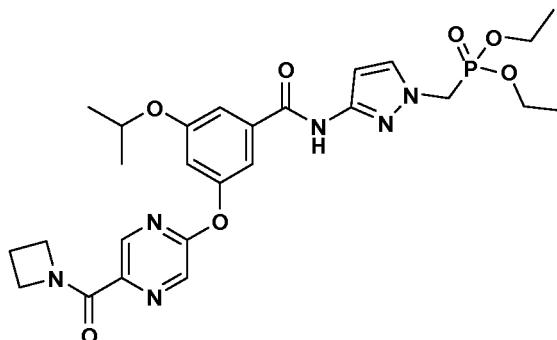
15 Una mezcla de compuesto de la Parte B (1,005 g, 2,9 mmol), clorhidrato de azetidina (326 mg, 3,48 mmol), Et_3N (0,485 ml, 3,48 mmol) y $MgCl_2$ (332 mg, 3,48 mmol) se agitó a TA durante 5 h. Se añadieron más clorhidrato de azetidina (326 mg, 3,48 mmol), Et_3N (0,485 ml, 3,48 mmol) y $MgCl_2$ (332 mg, 3,48 mmol). La reacción se agitó a TA durante 30 min, luego se almacenó a 0 °C durante la noche, luego se diluyó con CH_2Cl_2 (50 ml), se filtró, y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO_2 ; 40 g; gradiente continuo desde 100 % de hexano hasta 100 % de EtOAc durante 40 min) proporcionando compuesto de la Parte B (267 mg, 25 % de rendimiento) como un aceite incoloro. $[M + H]^+ = 372$.

C.



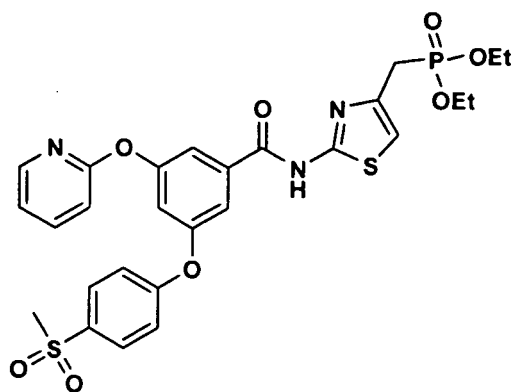
Una solución del compuesto de la Parte B (267 mg, 0,72 mmol) y LiOH.H₂O (90 mg, 2,16 mmol) en THF (4 ml)/H₂O (4 ml) se suspendió durante 5 h a ta. La reacción se acidificó hasta pH 2 con HCl acuoso 1N, luego se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío dando el compuesto de la Parte C (200 mg, 78 % de rendimiento) como un sólido blanco. [M + H]⁺ = 358.

D.

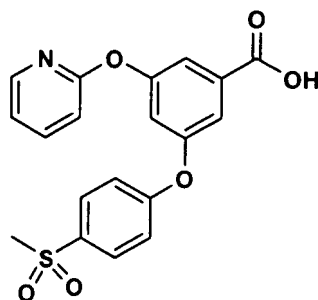


A una suspensión del compuesto de la Parte C (14 mg, 0,039 mmol) en CH₂Cl₂ (1,5 ml) se añadieron compuesto de la Parte A del Ejemplo 32 (9,1 mg, 0,039 mmol), Et₃N (11 μl, 0,078 mmol) y BOP (34,7 mg, 0,078 mmol). La reacción se suspendió durante 16 h a ta, luego se diluyó con H₂O (1 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (3 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa YMC ODS-A-5u 30 x 250 mm; caudal = 25 ml/min, 20 hasta 100 % de disolvente B durante 30 min, mantenido durante 40 min, donde el disolvente A = H₂O:MeOH:TFA 90:10:0,1 y el disolvente B = MeOH:H₂O:TFA 90:10:0,1) proporcionando el compuesto del epígrafe (9,5 mg; 43 % de rendimiento) como un sólido blanco. [M + H]⁺ = 573; RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 9,11 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,95 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,70 - 7,62 (m, 3H), 4,44 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,26 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 4,15 - 4,05 (m, 4H), 2,41 - 2,34 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 6H).

20 **Ejemplo 165**

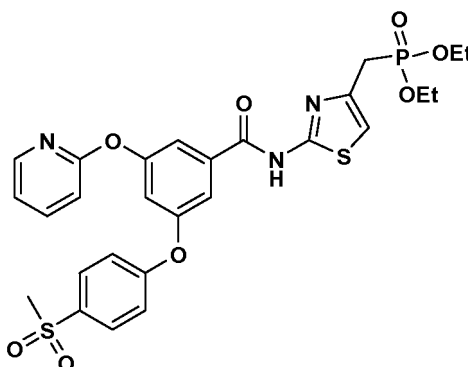


A.



5 A una solución de compuesto de la Parte A del Ejemplo 26 (80 mg, 0,248 mmol) en DMF (1 ml), se añadieron 2-cloropiridina (0,047 ml, 0,496 mmol) y K_2CO_3 (103 mg, 0,745 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 40 h, luego se enfrió hasta TA y se filtró. El filtrado se diluyó con MeOH, luego se purificó por HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna AXIA 30 x 100 mm; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min.; gradiente continuo desde 80 % de A hasta 100 % de B durante 10 min., donde A = MeOH al 10 % /H₂O al 90 %/TFA al 0,1 % y B = MeOH al 90 % /H₂O al 10 %/TFA al 0,1 %) dando el compuesto de la Parte A (26 mg, 27 %) como un sólido blanco.

B.

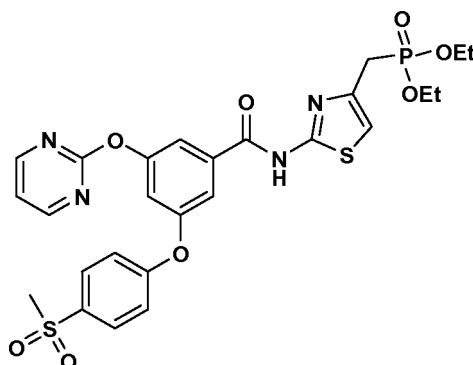


10 A una solución del compuesto de la Parte A (26 mg, 0,067 mmol) en DMF (1 ml), se añadió compuesto de la Parte E del Ejemplo 13 (33,8 mg, 0,135 mmol), EDCI (25,9 mg, 0,135 mmol), HOBT (20,66 mg, 0,135 mmol) y DIPEA (0,035 ml, 0,202 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 días. La mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna AXIA 30 x 100 mm; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min.; gradiente continuo desde 70 % de A hasta 100 % de B durante 10 min., donde A = MeOH al 10 % /H₂O al 90 %/TFA al 0,1 % y B = MeOH al 90 % /H₂O al 10 %/TFA al 0,1 %) dando el compuesto del epígrafe (11 mg, 26 % de rendimiento) como un aceite amarillo. $[M + H]^+ = 618,3$; RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,24 (1 H, d, J = 4,95 Hz), 7,95 (2 H, d, J = 8,80 Hz), 7,78 - 7,84 (2 H, m), 7,71 (1 H, s), 7,20 - 7,25 (3 H, m), 7,13 (1 H, dd, J = 6,87, 4,67 Hz), 7,07 (1 H, d, J = 8,25 Hz), 7,04 (1 H, d, J = 3,85 Hz), 4,10 - 4,21 (4 H, m), 3,34 (2 H, d, J = 21,44 Hz), 3,07 (3 H, s), 1,32 (6 H, t, J = 6,87 Hz).

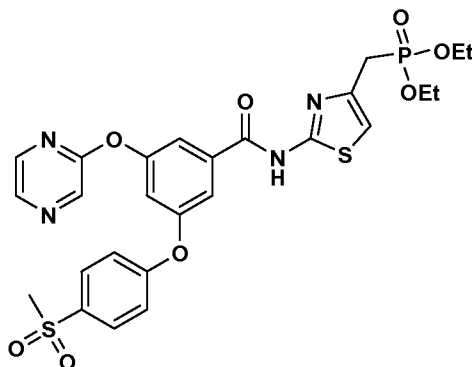
15

20

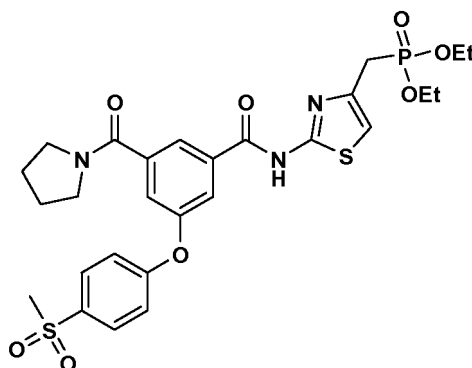
Ejemplo 166



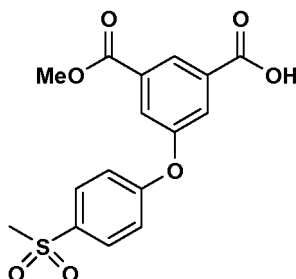
El compuesto del epígrafe (5 mg, 24 % de rendimiento, aceite amarillo) se preparó a partir de 2-cloropirimidina siguiendo el mismo procedimiento general que se usó para la síntesis del Ejemplo 165. $[M + H]^+ = 619,3$; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8,63 (2 H, d, $J = 4,95$ Hz), 7,88 - 7,99 (3 H, m), 7,78 (1 H, s), 7,27 - 7,28 (1 H, m), 7,24 (2 H, d, $J = 9,35$ Hz), 7,15 (1 H, t, $J = 4,95$ Hz), 7,05 (1 H, d, $J = 3,30$ Hz), 4,11 - 4,21 (4 H, m), 3,34 (2 H, d, $J = 21,44$ Hz), 3,08 (3 H, s), 1,32 (6 H, t, $J = 7,15$ Hz).

Ejemplo 167

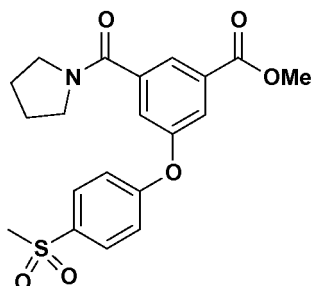
El compuesto del epígrafe (11,5 mg, 30 % de rendimiento, sólido amarillo) se preparó a partir de 2-cloropirazina siguiendo el mismo procedimiento general que se usó para la síntesis del Ejemplo 165. $[M + H]^+ = 619,3$; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8,54 (1 H, s), 8,37 (1 H, d, $J = 2,75$ Hz), 8,16 (1 H, s), 7,96 (2 H, d, $J = 8,80$ Hz), 7,89 (1 H, s), 7,77 (1 H, s), 7,25 - 7,27 (1 H, m), 7,24 (2 H, d, $J = 8,80$ Hz), 7,05 (1 H, d, $J = 3,85$ Hz), 4,10-4,21 (4 H, m), 3,34 (2 H, d, $J = 21,44$ Hz), 3,08 (3 H, s), 1,32 (6 H, t, $J = 6,87$ Hz).

Ejemplo 168

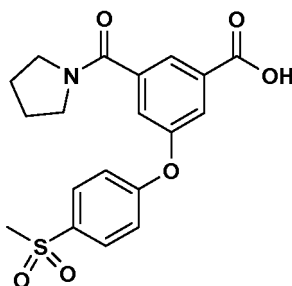
15 **A.**



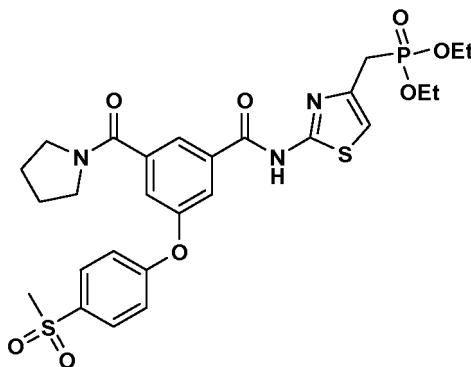
A una solución de 5-hidroxiisofalato de dimetilo (198 mg, 0,942 mmol) en DMF (2 ml), se añadió 1-fluoro-4-(metilsulfonyl)benzeno (197 mg, 1,130 mmol) y K_2CO_3 (391 mg, 2,83 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 41 h, luego se enfrió hasta TA y se filtró. El filtrado se diluyó con MeOH, luego se purificó por HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna AXIA 30 x 100 mm; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min.; gradiente continuo desde 80 % de A hasta 100 % de B durante 10 min., donde A = MeO al 10 % /H₂O al 90 %/TFA al 0,1 % y B = MeO al 90 % /H₂O al 10 %/TFA al 0,1 %) proporcionando compuesto de la Parte A (176 mg, 53 % de rendimiento) como un sólido blanco. $[M+H]^+ = 351,2$.

B.

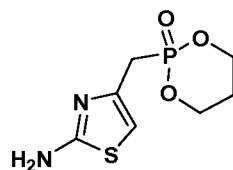
A una solución del compuesto de la Parte A (85 mg, 0,243 mmol) en CH_2Cl_2 (1,0 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,243 ml, 0,485 mmol) y DMF (5,64 μl , 0,073 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 h, luego se concentró a vacío. El cloruro de ácido bruto se recogió en THF (1,0 ml), y se añadieron pirrolidina (0,041 ml, 0,485 mmol) y piridina (0,059 ml, 0,728 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h, luego se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó con H_2O y salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna AXIA 30 x 100 mm; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min.; gradiente continuo desde 70 % de A hasta 100 % de B durante 10 min., donde A = MeO al 10 % / H_2O al 90 %/TFA al 0,1 % y B = MeO al 90 % / H_2O al 10 %/TFA al 0,1 %) proporcionando compuesto de la Parte B (93 mg, 95 % de rendimiento) como un aceite incoloro. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 404,3$.

C.

A una solución del compuesto de la Parte B (8,5 mg, 0,021 mmol) en THF (1 ml), se añadió NaOH acuoso 1 N (0,063 ml, 0,063 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 h y se diluyó con EtOAc (6 ml), se acidificó con HCl acuoso 1N (0,050 ml) y se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío dando el compuesto de la Parte C bruto (10 mg) como un sólido blanco, que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 390,2$.

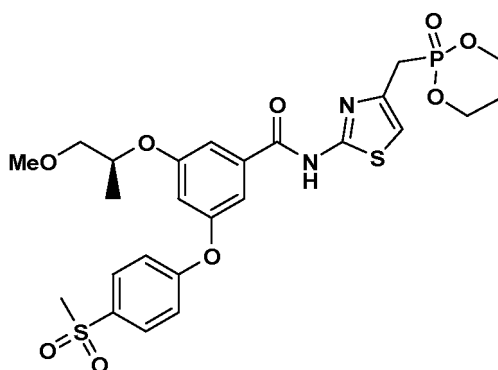
D.

A una solución del compuesto de la Parte C (10 mg, 0,026 mmol) en DMF (1 ml), se añadió compuesto de la Parte E del Ejemplo 13 (12,9 mg, 0,051 mmol), EDCI (9,9 mg, 0,051 mmol), HOBT (7,9 mg, 0,051 mmol) y DIPEA (0,013 ml, 0,077 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 días, luego se purificó directamente por HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna AXIA 30 x 100 mm; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min.; gradiente continuo desde 70 % de A hasta 100 % de B durante 10 min., donde A = MeO al 10 % / H_2O al 90 %/TFA al 0,1 % y B = MeO al 90 % / H_2O al 10 %/TFA al 0,1 %) proporcionando el compuesto del epígrafe (3 mg, 23 % de rendimiento).



A una solución agitada de compuesto de la Parte B (71 mg, 0,21 mmol) en CH_2Cl_2 seco (2 ml; protegido de la atmósfera por un tubo de secado relleno con CaCl_2) a ta se añadió TFA (0,5 ml). La reacción se suspendió durante 4 h a ta, luego se concentró a vacío. El residuo se disolvió en MeOH y eluyó a través de un cartucho de intercambio iónico StratoSpheres™ SPE PL- HCO_3 MP (0,9 meq de capacidad) con MeOH. La concentración del eluyente a vacío proporcionó compuesto de la Parte C como un sólido amorfo blanco (43 mg, 86 % de rendimiento). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 235$.

D.



A una suspensión agitada del compuesto del Ejemplo 26C (69 mg, 0,18 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) a ta bajo Ar se añadieron de forma sucesiva HOAt (25 mg, 0,18 mmol) y EDC (35 mg, 0,18 mmol). Se formó una solución transparente en 5 min. Después de 30 min, esta solución se añadió a una suspensión de compuesto de la Parte C en THF (2 ml) a ta bajo Ar, seguido de $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,016 ml, 0,43 mmol) y DMAP (2,6 mg, 0,02 mmol). Después de agitar durante 18 h a ta, la HPLC analítica indicó que no se había formado producto. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se recogió en MeCN seco (3 ml), luego se calentó hasta reflujo bajo Ar, tras lo cual se formó una solución. Después de 2 h a reflujo la HPLC analítica indicó que se había consumido casi toda la amida. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se concentró a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO_3 acuoso saturado (20 ml de cada uno). La fase orgánica se lavó con salmuera y NaHSO_3 acuoso al 10 %, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. La purificación del residuo oleoso por HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna 21,2 x 100 mm; detección a 220 nm; caudal = 20 ml/min.; gradiente continuo desde 0 % de A hasta 100 % de B durante 10 min., donde A = MeCN al 10 % / H_2O al 90 %/TFA al 0,1 % y B = MeCN al 90 % / H_2O al 10 %/TFA al 0,1 %) proporcionó el compuesto del epígrafe (35 mg, 28 % de rendimiento) como un sólido amorfo blanco. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 597$. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,92 (2 H, d, $J = 7,1$ Hz), 7,59 (1 H, s), 7,42 (1 H, s), 7,17 (2 H, d, $J = 8,80$ Hz), 6,85 (2 H, m), 4,73 (1 H, m), 4,35 (2 H, m), 4,12 (2 H, m), 3,66-3,51 (3 H, m), 3,41 (3 H, s), 3,07 (3 H, s), 1,92-1,72 (2 H, m), 1,34 (3 H, d, $J = 6,0$ Hz).

25 Ensayos de activación de glucocinasa

Los compuestos de fórmula I de la invención activan glucocinasa. Los ensayos que se pueden usar para ensayar los compuestos de fórmula I de la invención en la activación de glucocinasa se conocen en la técnica tales como los divulgados en las patentes de Estados Unidos números 6.320.050, 6.384.200 y 6.610.846 y el documento WO 2004/052869 y en Castellano, A.L., Dong, H., Fyfe, M.C.T., Gardner, L.S., Kamikozawa, Y. et al. (2005) "Glucokinase activating ureas", *Bioorg. Med. Chem. Letters*, 15:1501-1504, y Grimsby, J., Sarabu, R., Corbett, W.L., Haynes, N-E., Bizzarro, F.T., Coffey, J.W., Guertin, K.R., Hilliard, D.W., Kester, R.F., Mahaney, P.E., Marcus, L., Qi, L., Spence, C.L., Teng, J., Magnuson, M.A., Chu, C.A., Dvorozniak, M.T., Matschinsky, F.M., Grippo, J.F. (2003) "Allosteric Activators of Glucokinase: Potential Role in Diabetes Therapy", *Science*, 301:370-373.

En general, los compuestos de la presente invención, tales como los compuestos particulares divulgados en los siguientes ejemplos se han identificado por potenciar la actividad de glucocinasa en concentraciones equivalentes a, o con más potencia que, 100 μM , preferentemente 10 μM , más preferentemente 1 μM , demostrando de este modo que los compuestos de la presente invención, son potenciadores especialmente eficaces de la actividad de la glucocinasa. Las potencias se pueden calcular y expresar como CE_{50} (concentración para conseguir un 50 % de la activación total) y/o la activación de porcentaje máximo por encima del fondo, y se refiere a la actividad medida usando el sistema de ensayos que se describe a continuación.

Ensayos y datos biológicos

Los compuestos de fórmula I de la invención, incluyendo los compuestos descritos en los Ejemplos de la misma, se han ensayado en el siguiente ensayo y han mostrado que son activadores de la glucocinasa.

Ensayo enzimático en tándem de la glucocinasa

5 La actividad enzimática de la glucocinasa humana (GK) se midió mediante incubación de GK, ATP y glucosa durante períodos de tiempo discretos seguido de inactivación con EDTA (ácido etilendiamintetraacético). Se midieron cantidades relativas de la glucosa-6-fosfato producto (G6P) después mediante la ejecución de un ensayo de detección que usa deshidrogenasa G6P y midiendo la conversión de TioNAD (tio-nicotinamida adenina dinucleótido) en TioNADH (tio-dihidronicotinamida adenina dinucleótido) a una longitud de onda de 405 nm. Esta reacción enzimática 'sin acoplar' se indica como un ensayo en 'tándem' de GK. La activación de la GK mediante compuestos se puede evaluar usando este ensayo. El protocolo del ensayo en tándem de la GK que se describe a continuación se usó usando un intervalo de concentraciones del compuesto activador a partir de 0 a 100 μ M a 5 y 12 mM de glucosa. La glucocinasa humana de longitud total (GK, 15 nM) se incubó con glucosa 5 o 12 mM en una placa de microvaloración negra de 384 pocillos con un fondo transparente. Para iniciar la reacción de la GK, se añadió magnesio-ATP (concentración final 3 mM) a GK en tampón (condiciones finales del tampón para el tampón de HEPES 25 mM, pH 7,1, que contenía ditiotretol 1 mM y DMSO al 5 %). El volumen de reacción total fue 20 μ l. Se permitió que la reacción avanzara durante diez minutos y después se inactivó con 5 μ l de EDTA; final a 45 mM). Los componentes de la reacción de detección, TioNAD y G6PDH (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) (concentraciones finales de 650 μ M y 3,33 unidades, respectivamente), se añadieron después en conjunto en un volumen de 25 μ l, (para dar un volumen total de 50 μ l). Las medidas de absorbancia se realizaron a 405 nm en un lector de absorbancia de placas Spectramax Plus 384 (Molecular Devices). Se leyó la absorbancia, se restaron los niveles de fondo de glucosa-6-fosfato, después de lo que se calculó la activación como un porcentaje de la actividad del control. La actividad del control se determinó usando GK en presencia de vehículo (DMSO), con la glucosa-6-fosfato del fondo eliminada. La glucosa-6-fosfato del fondo se determinó mediante la inactivación previa de GK con EDTA antes del inicio de la reacción con ATP.

Expresión y purificación de GK humana

La GK hepática humana de longitud total (sin etiqueta) se expresó en células BL21 STAR (DE3)pLysS (Invitrogen) a 25 °C como se describe en Mookhtiar *et al.*, (1). La proteína se purificó básicamente como se describe en Lange (2) con una ligera modificación. Brevemente, se lisaron sedimentos celulares mediante tres rondas de congelación y descongelación, se centrifugó a 15000 g para aclarado, y se precipitó con $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ al 40-65 %. El sedimento resultante se volvió a suspender en tampón, se dializó y se aplicó directamente a una columna Q-Sepharose (Sigma) seguido de elución con un gradiente lineal de KCl 100-600 mM. Las fracciones que contienen GK se agruparon, se dializaron durante una noche frente a HEPES 25 mM a pH 7,2/MgCl₂ 1 mM/EDTA 1 mM/KCl 0,1 M/DTT 1 mM, después se dializó de nuevo con el mismo tampón con glicerol al 10 % añadido.

Referencias

1. Mookhtiar, K.A., Kalinowski, S.S., Brown, K.S., Tsay, Y.H., Smith-Monroy, C., and Robinson, G.W. (1996) "Heterologous expression and characterization de rat liver glucokinase regulatory protein", *Diabetes*, 45:1670-1677.
2. Lange, A.J., Xu, L.Z., Van Poelwijk, F., Lin, K., Granner, D.K., and Pilkis, S.J. (1991) "Expression and site-directed mutagenesis de hepatic glucokinase", *Biochem. J.*, 277:159-163.

Los datos biológicos para los Ejemplos seleccionados se muestran en la tabla dada a continuación.

Ejemplo N.º	CE ₅₀ (nM) con Glucocinasa Humana @ Glucosa 12 mM
169	9
51	15
82	18
50	22
33	26
37	34
163	38
54	49

(continuación)

Ejemplo N.º	CE ₅₀ (nM) con Glucocinasa Humana @ Glucosa 12 mM
32	65
29	98
22	402
56	534
44	564

5 Para otros Ejemplos, los valores de CE₅₀ no se pudieron calcular a partir de las curvas de activación, de modo que los datos de activación máxima (expresados como un % de la activación de la medida inicial) para algunos Ejemplos seleccionados se muestran en la tabla dada a continuación.

Ejemplo N.º	Activación máxima (%) de Glucocinasa Humana @ Glucosa 12 mM
35	133 %
23	150 %

Estudios In Vivo: Ensayo oral de tolerancia a la glucosa (OGTT)

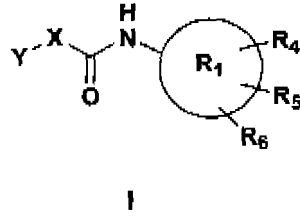
10 Se llevaron a cabo ensayos orales de tolerancia a la glucosa en ratones C57BL/6J macho DIO (con obesidad inducida por dieta) alimentados con una dieta alta en grasas (60 % de kcal provenientes de grasa) durante 26 semanas antes de la experimentación. Los ratones se mantuvieron en ayunas durante una noche antes de su uso en los experimentos. Se administró por vía oral un compuesto o vehículo de ensayo (bien: 1) PEG 400 al 40 % + Cremophore al 10 % + agua al 50 % o 2) dimetil acetamida al 10 % + etanol al 10 % + Cremophore al 10 % + agua al 70 %) 60 min antes de la administración oral de una solución de glucosa a una dosis de 2 g/kg de peso corporal (ensayo oral de tolerancia a la glucosa; OGTT). Los niveles de glucosa en sangre se midieron a partir de muestras de sangre de la cola tomadas en diferentes puntos temporales antes y después de la administración de glucosa (curso de tiempo de 2 horas). Se generó una curva de tiempo de la glucosa en sangre y se calculó el cambio partir de la medida inicial del área bajo la curva (ΔAUC) a partir de 0-120 min (siendo cero el tiempo de administración de la glucosa).

20 Los ejemplos de la tabla siguiente redujeron los niveles del AUC de glucosa en un ensayo OGTT en ratones DIO como se ha descrito antes.

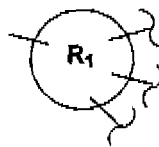
Ejemplo N.º	Reducción en el AUC de glucosa a una dosis de 30 mg/kg
37	88 %
54	68-82 %
29	66-78 %
44	62-80
32	79 % @ 30 μmol/kg
82	44 % @ 10 μmol/kg

REIVINDICACIONES

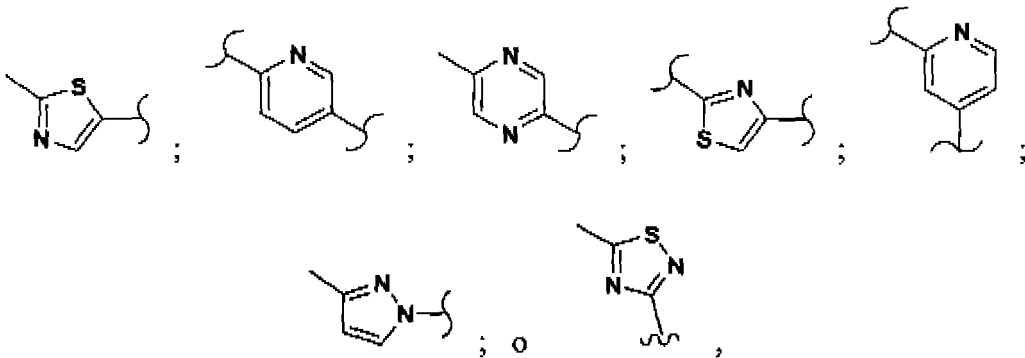
1. Un compuesto que tiene la estructura:



en la que el resto

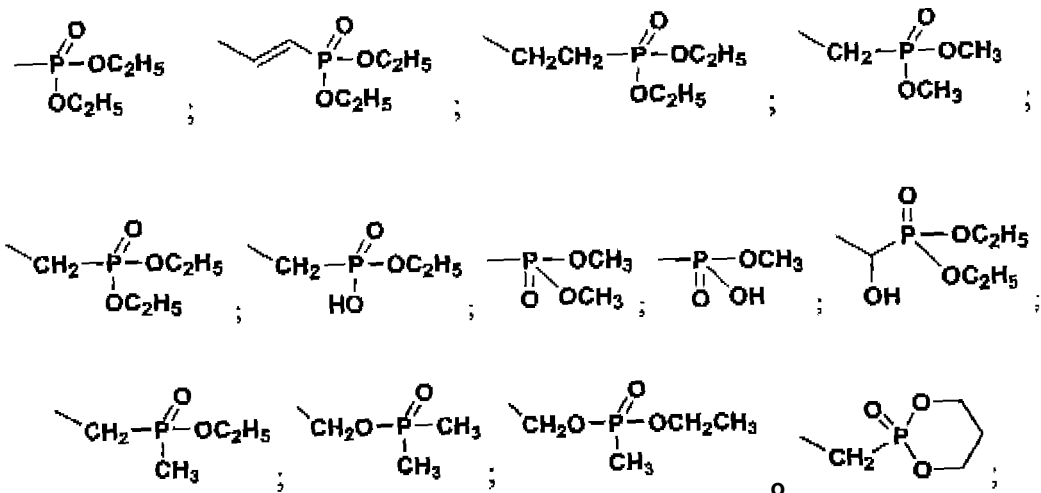


5
es



sustituido con R₄ y opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R₅ y R₆;

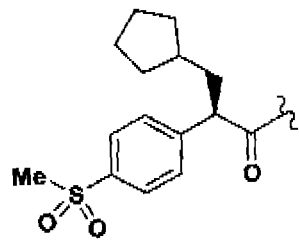
R₄ se selecciona del grupo que consiste en



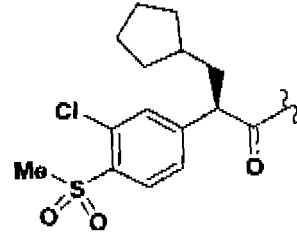
10

R₅ y R₆ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, halógeno o carboxilo, o está ausente;

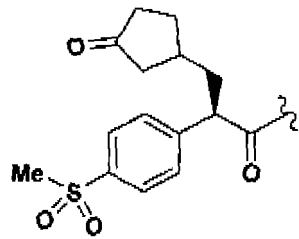
Y-X-CO- es



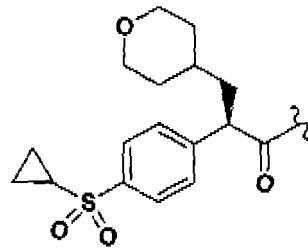
(a)



(b)

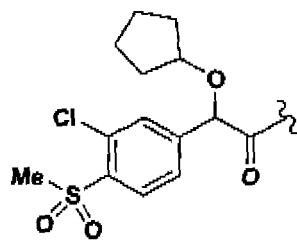


(c)

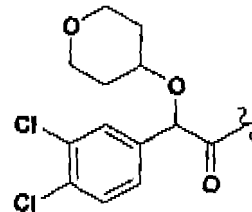


(d)

o
Y-X-CO- es

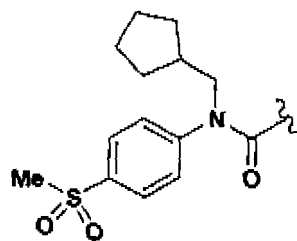


(e)

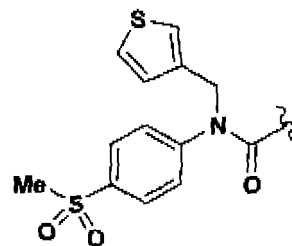


(f)

5
o
Y-X-CO- es

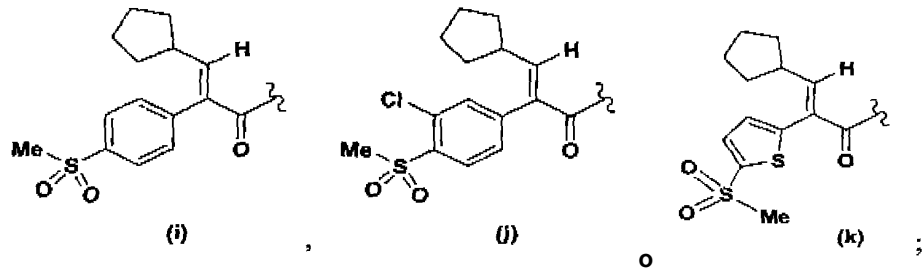


(g)

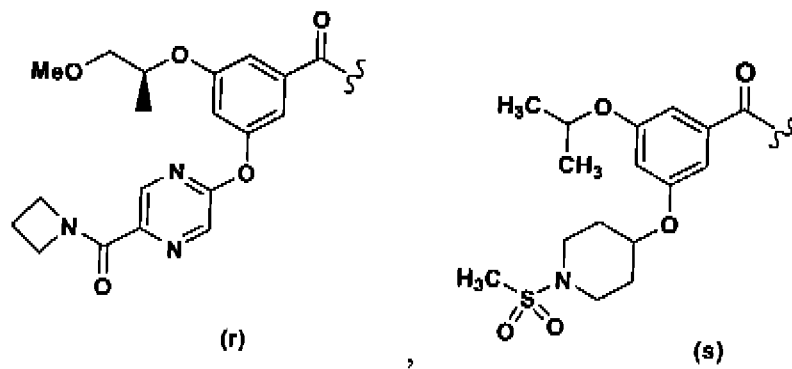
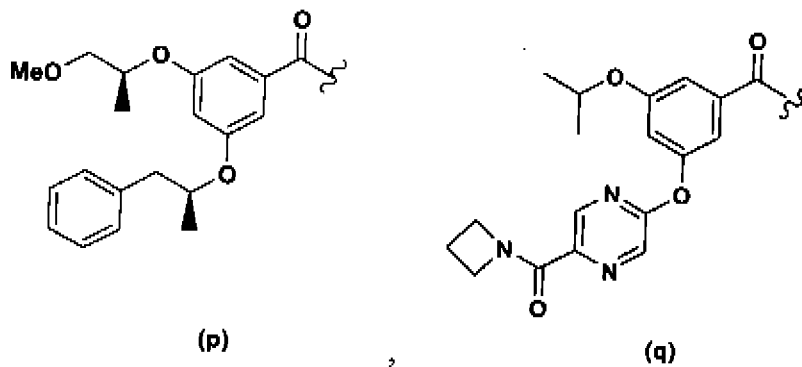
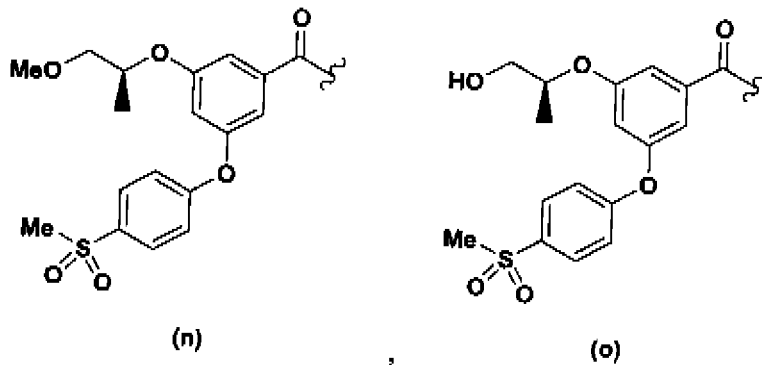


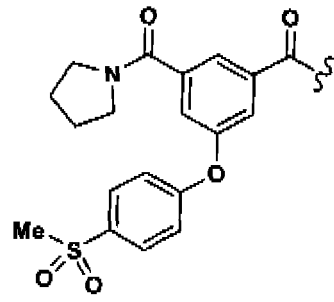
(h)

10
o
Y-X-CO- es

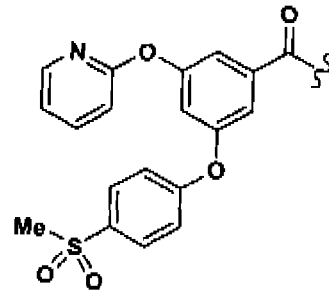


o
 Y-X-CO-es

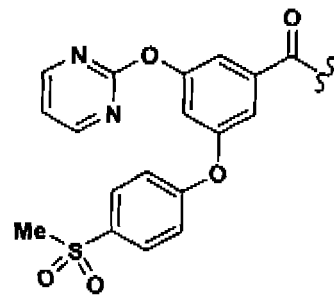




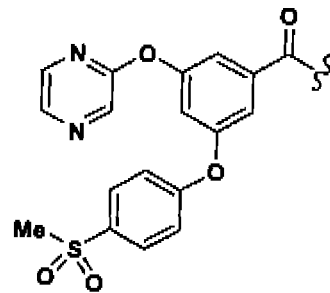
(t)



(u)



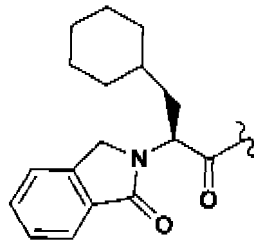
(v)



(w)

o

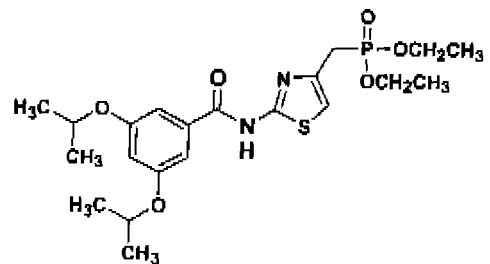
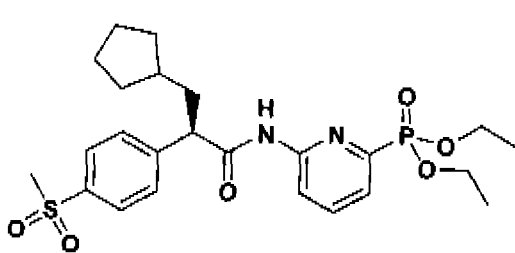
Y-X-CO- es

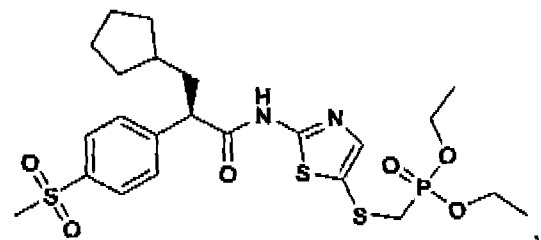
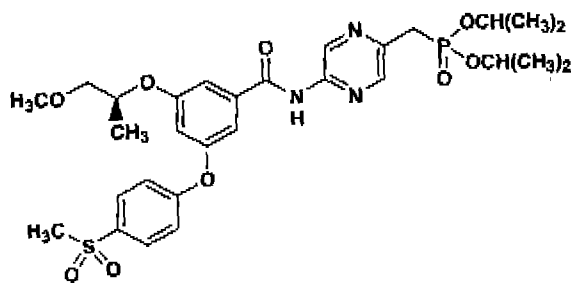
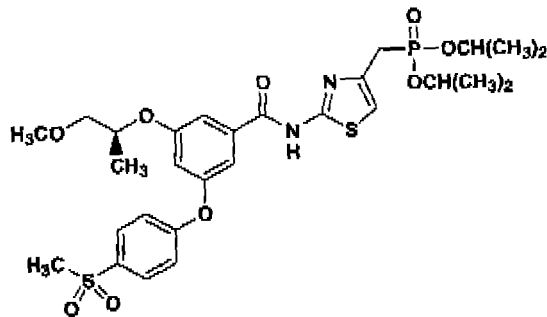
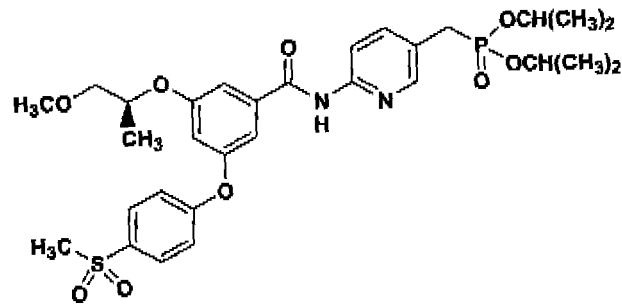
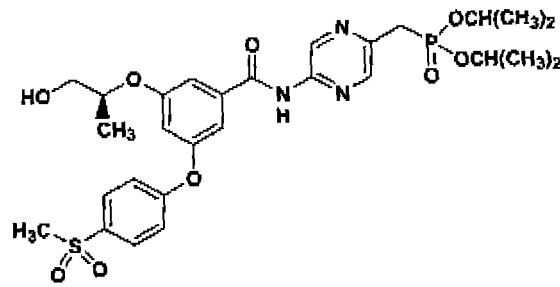
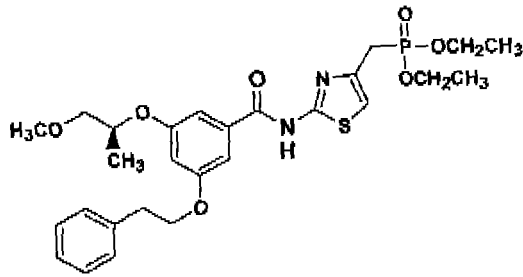


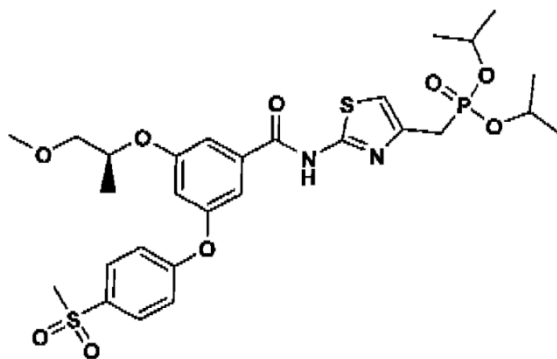
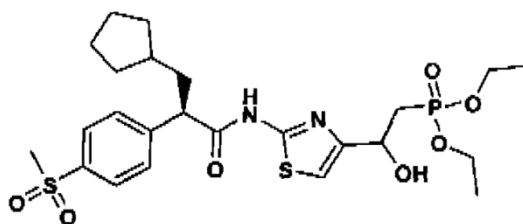
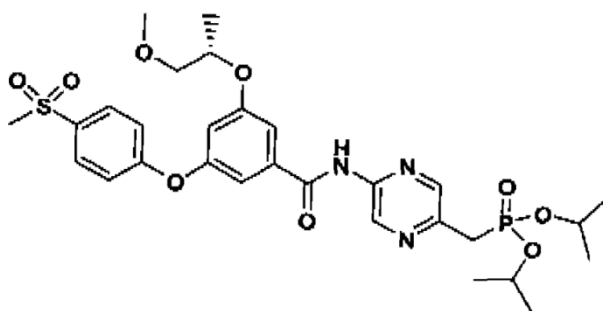
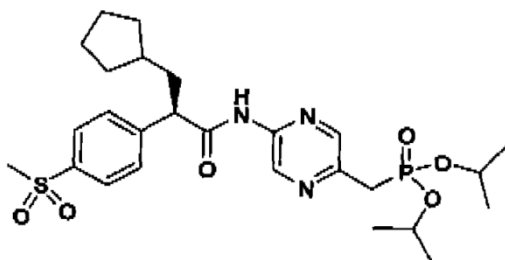
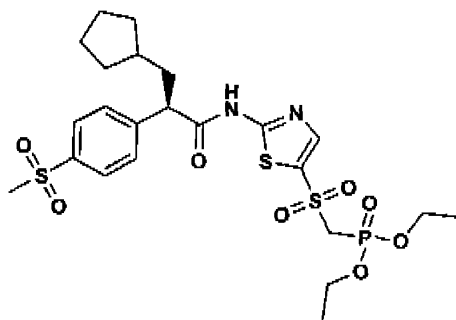
(aa)

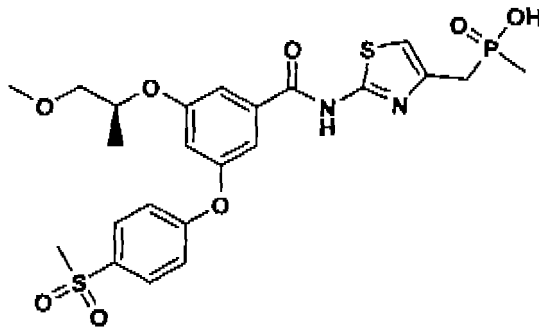
5 o

un compuesto seleccionado de

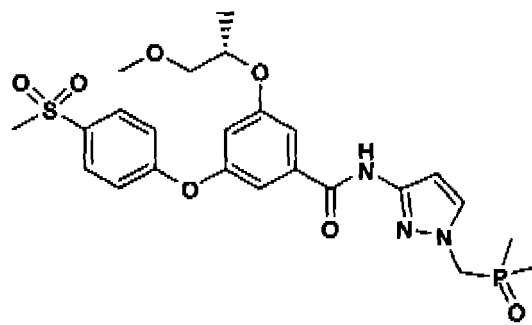






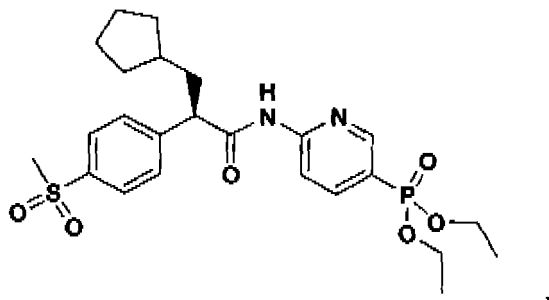
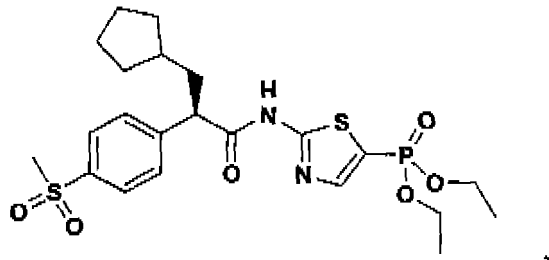


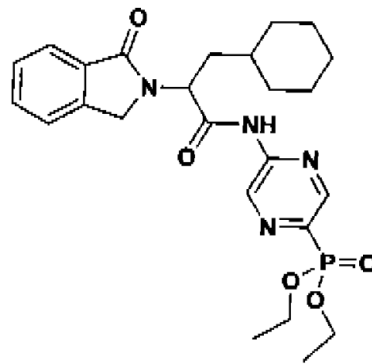
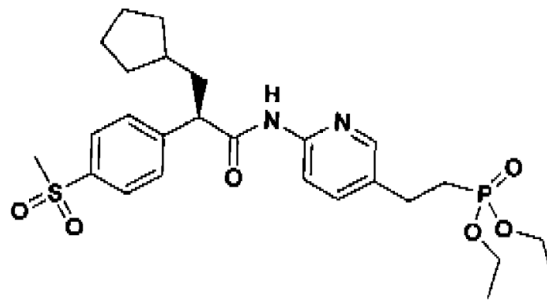
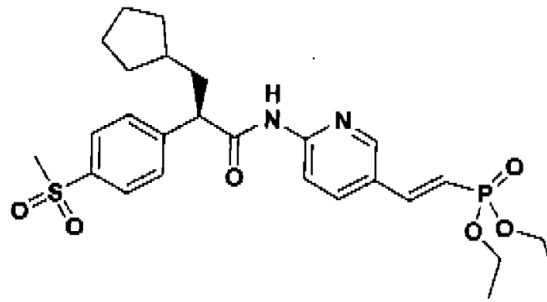
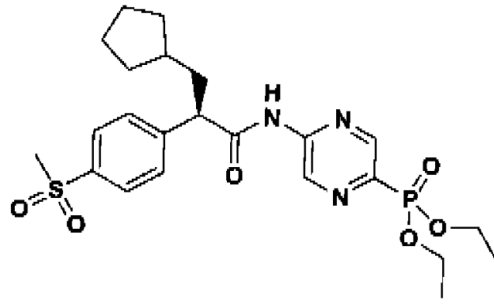
o

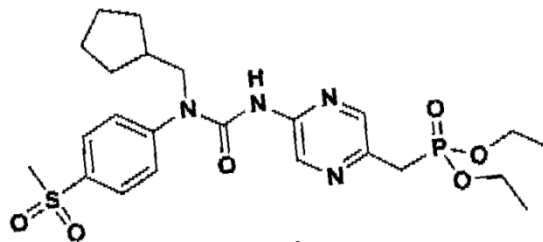
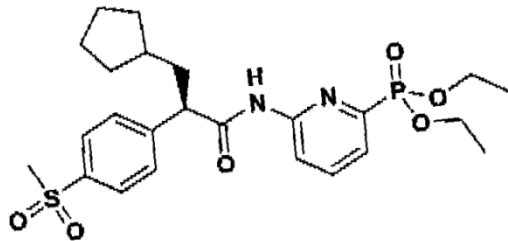
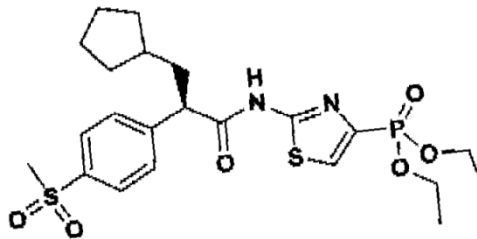
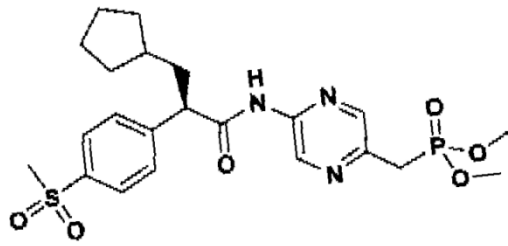
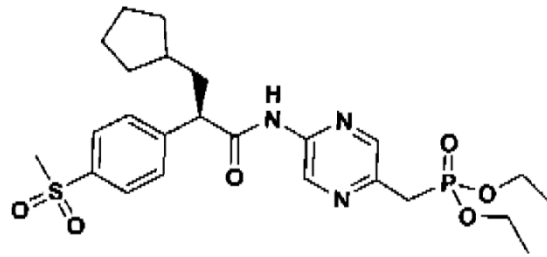


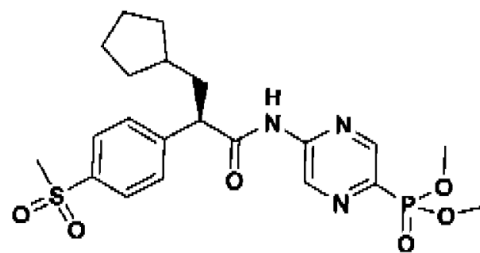
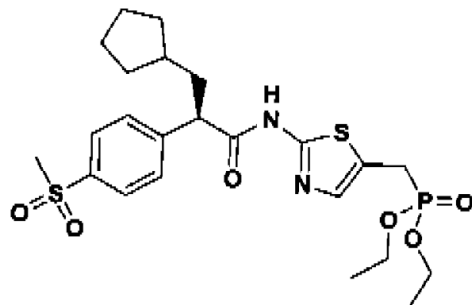
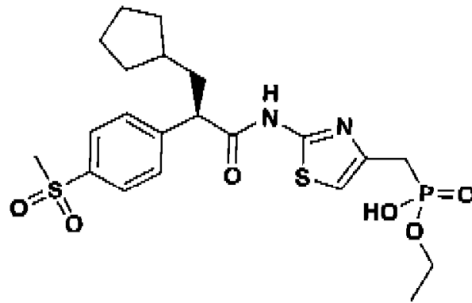
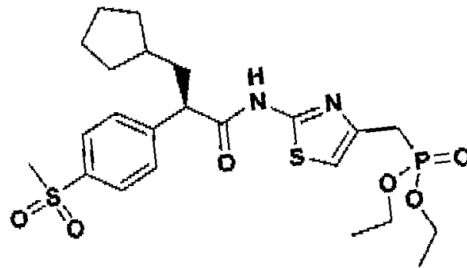
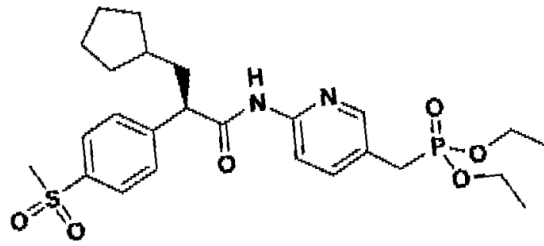
todos los estereoisómeros del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

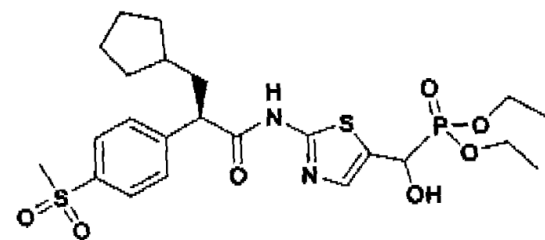
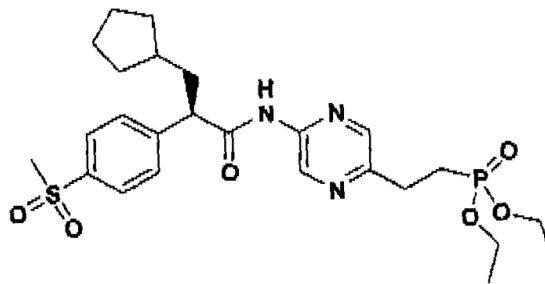
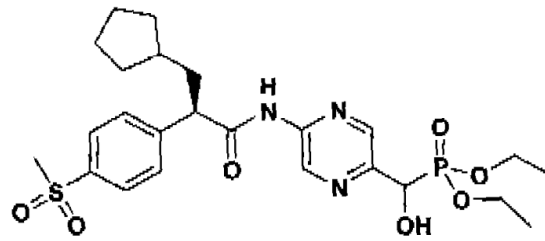
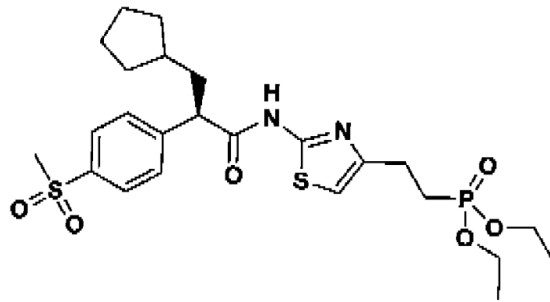
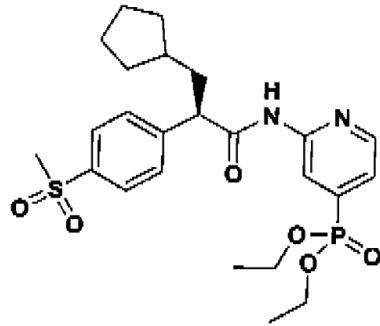
- 5 2. El compuesto definido en la reivindicación 1, en el que cada uno de R₅ y R₆ es H.
3. El compuesto definido en la reivindicación 1, en el que el compuesto es

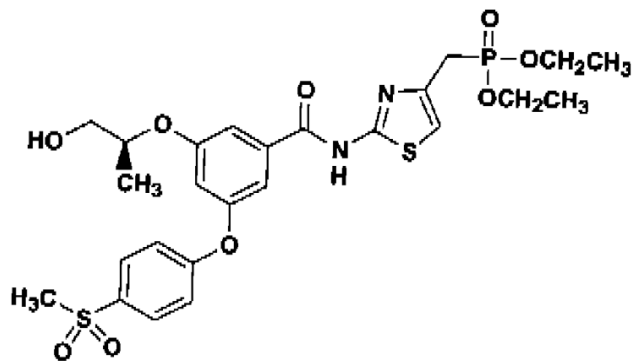
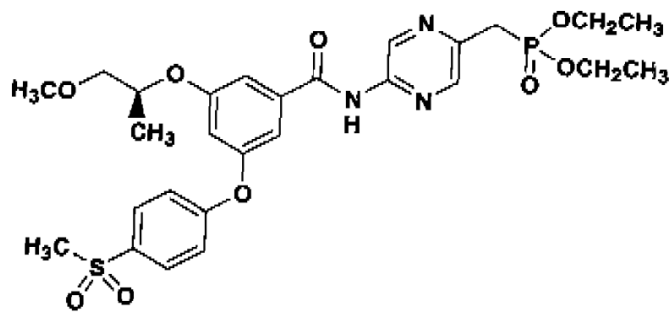
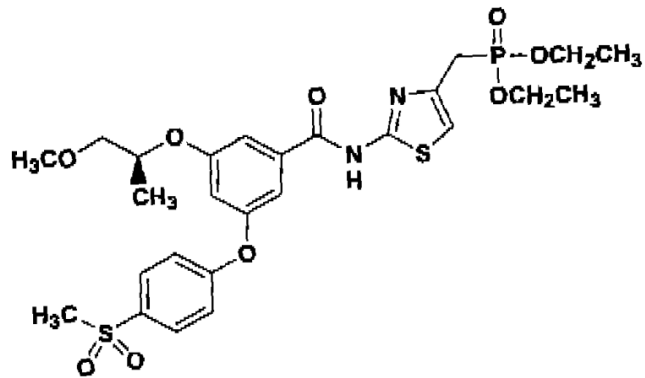
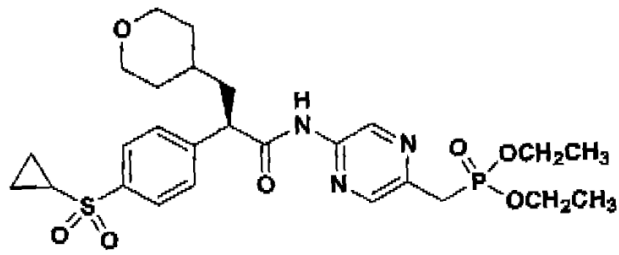


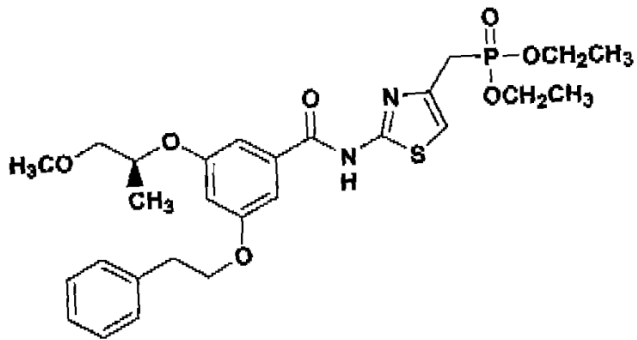
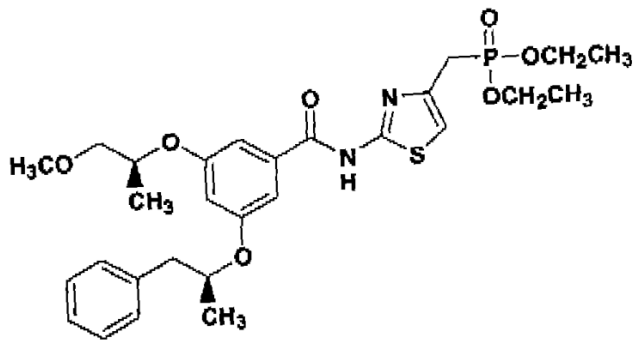
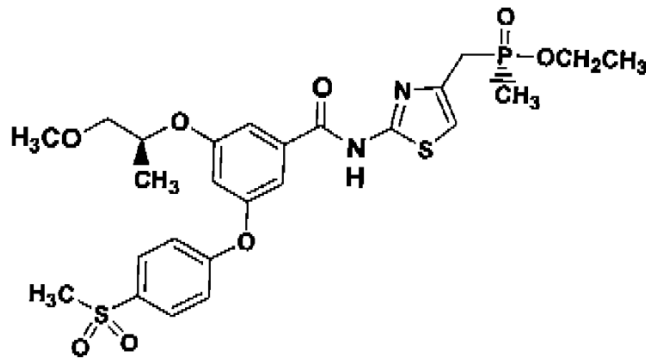
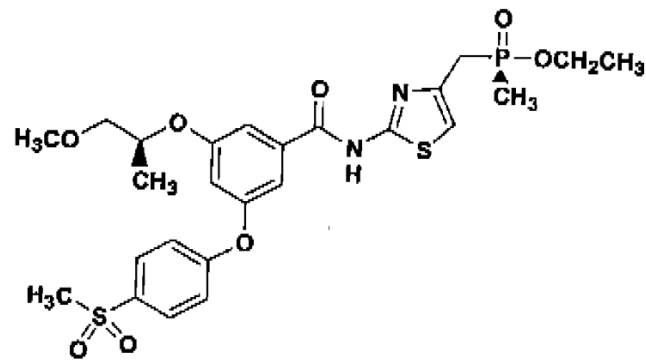


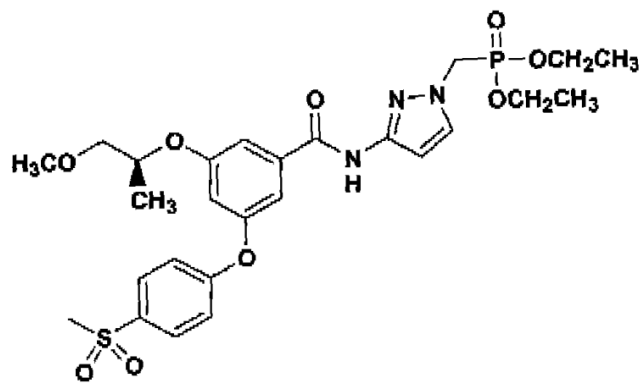
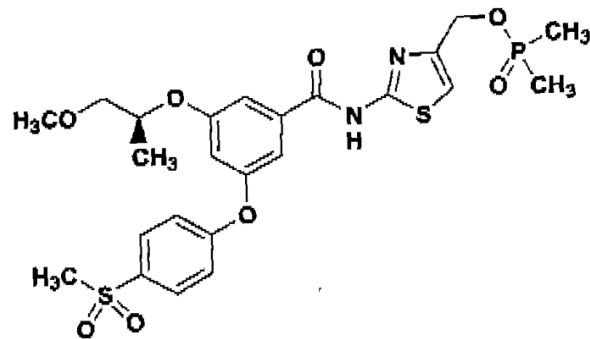
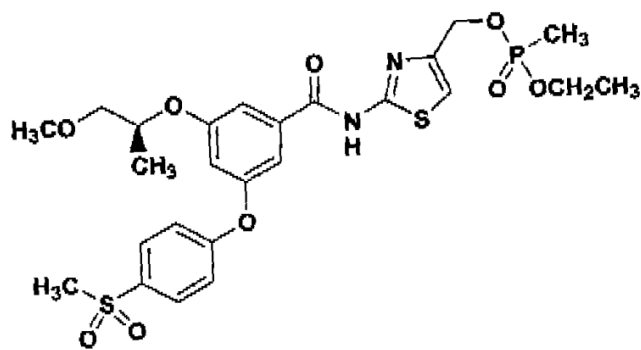
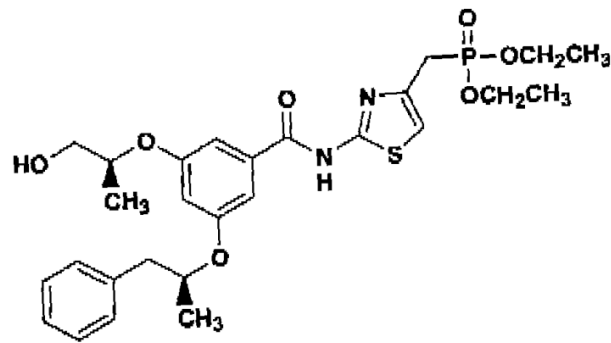


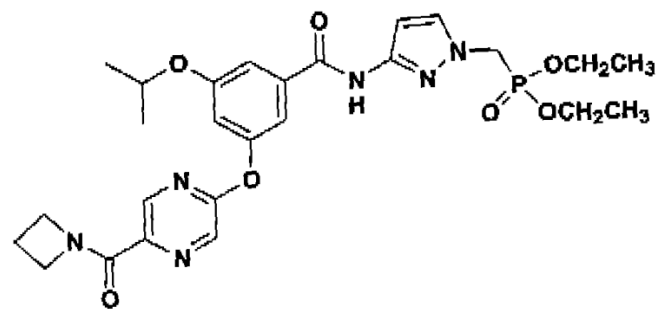
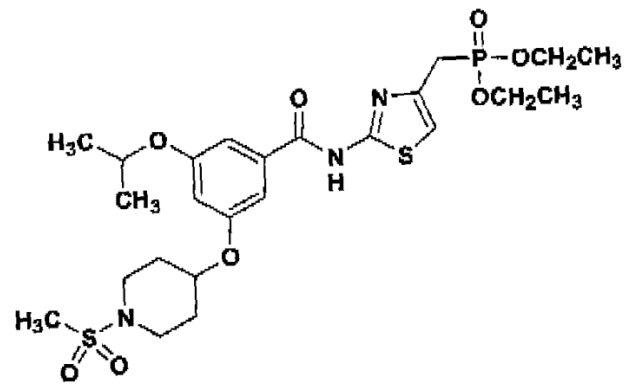
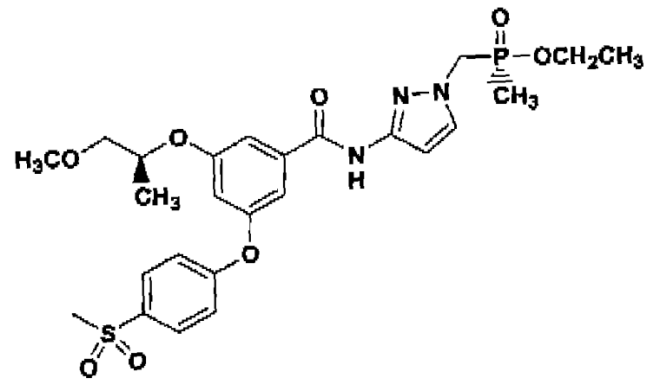
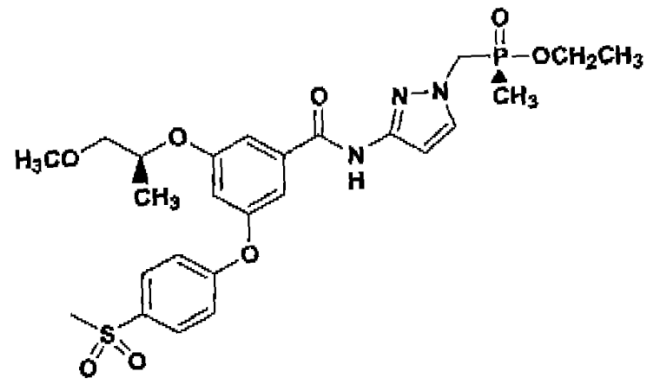


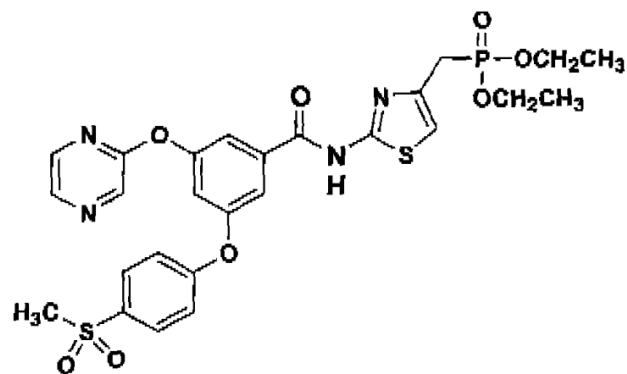
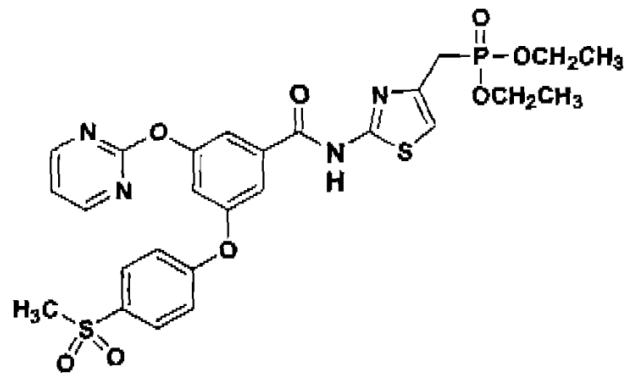
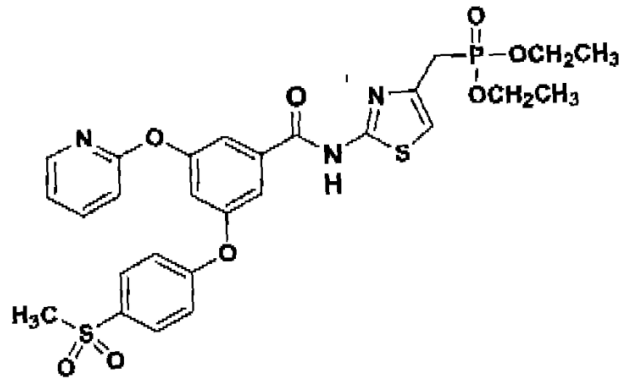
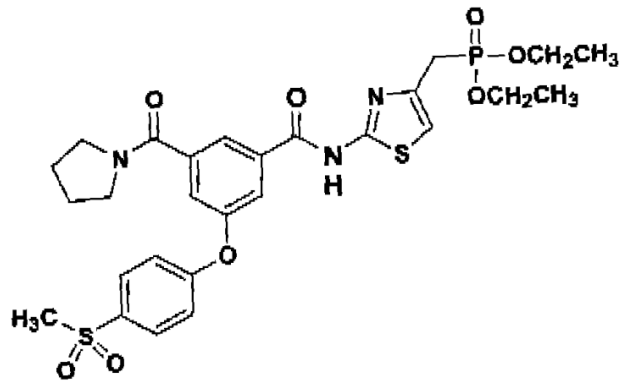


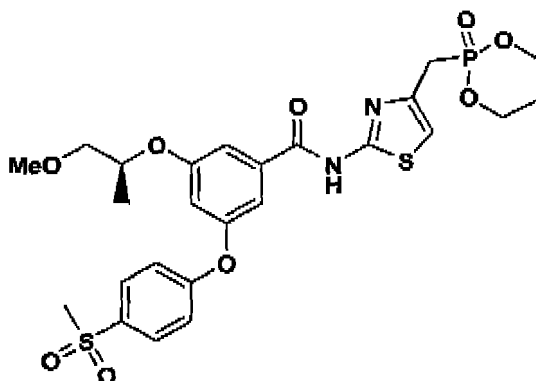












4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3
 y un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo, o que comprende un compuesto definido en cualquiera de
 5 las reivindicaciones 1 a 3 y otro agente terapéutico que es un agente antidiabético, un agente antihiper glucémico, un
 agente antihiperinsulinémico, un agente antirretinopático, un agente antineuropático, un agente antinefropático, un
 agente antiateroesclerótico, un agente antifeccioso, un agente antisquémico, un agente antihipertensor, un agente
 antiobesidad, un agente antidislipidémico, un agente antihiperlipidémico, un agente antihipertrigliceridémico, un
 agente antihipercolesterolémico, un agente antisquémico, un agente anticanceroso, un agente anticitotóxico, un
 10 agente antirrestenótico, un agente antipancreático, un agente reductor de lípidos, un supresor del apetito, un agente
 potenciador de la memoria y un agente cognitivo.

5. Un compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en terapia, preferentemente para
 su uso en el tratamiento, prevención o ralentización de la progresión de diabetes, hiperglucemia, alteración de la
 tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, cicatrización
 15 retardada, aterosclerosis y sus secuelas, funcionamiento cardíaco anormal, isquemia miocárdica, apoplejía,
 síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia,
 HDL bajo, LDL alto, isquemia no cardíaca, infección, cáncer, restenosis vascular, pancreatitis, enfermedad
 neurodegenerativa, trastornos lipídicos, deterioro cognitivo y demencia, enfermedad ósea, lipodistrofia asociada a la
 20 proteasa VIH, glaucoma, más preferentemente, para su uso en el tratamiento, prevención o ralentización de la
 progresión de diabetes tipo II.