

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 176**

51 Int. Cl.:

C07C 227/02 (2006.01)

C07C 229/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2005 E 12194058 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.12.2014 EP 2573068**

54 Título: **Proceso para preparar intermedios de compuestos útiles como moduladores de receptores opioides**

30 Prioridad:

15.03.2004 US 553342 P

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

08.04.2015

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**CAI, CHAOZHONG;
HE,, WEI;
KAVASH, ROBERT W. y
BRESLIN, HENRY J.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 533 176 T3

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

DESCRIPCIÓN

Proceso para preparar intermedios de compuestos útiles como moduladores de receptores opioidesCAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a un método para preparar un compuesto de fórmula D-9. El compuesto de fórmula D-9 puede ser útil para hacer nuevos moduladores de receptores opioides de la Fórmula (I).

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Los receptores opioides se identificaron a mediados de los años 70 y se categorizaron rápidamente en tres subconjuntos de receptores (μ , δ y κ). Más recientemente los tres tipos originales de receptores se han dividido adicionalmente en subtipos. También se sabe que la familia de los receptores opioides son miembros de la superfamilia de receptores acoplados a proteína (GPCR). Son más pertinentes fisiológicamente los hechos bien
 15 establecidos de que los receptores opioides se encuentran a lo largo del sistema nervioso periférico y central de muchas especies de mamífero, incluyendo seres humanos, y que la modulación de los receptores respectivos pueden inducir numerosos, aunque diferentes, efectos biológicos, tanto deseables como indeseables (D. S. Fries, "Analgesics", en Principles of Medicinal Chemistry, 4ª ed.; W. O. Foye, T. L. Lemke, y D. A. Williams, Eds.; Williams y Wilkins: Baltimore, Md., 1995; pág. 247-269; J. V. Aldrich, "Analgesics", Burger's Medicinal Chemistry and Drug
 20 Discovery, 5ª Edición, Volumen 3: Therapeutic Agents, John Wiley & Sons, Inc., 1996, pág. 321-441). En la mayor parte de la bibliografía actual, se ha indicado la probabilidad de heterodimerización de las subclases de receptores opioides, con respuestas fisiológicas respectivas aún indeterminadas (Pierre J. M. Riviere y Jean-Louis Junien, "Opioid receptors: Targets for new gastrointestinal drug development", Drug Development 2000, pág. 203-238).

25 Un par de efectos biológicos identificados para moduladores opioides han conducido a muchos agentes medicinales útiles. Son más significativos los muchos moduladores agonistas de opioides μ que actúan de forma central comercializados como agentes analgésicos para atenuar el dolor (por ejemplo, morfina), así como agonistas de μ que actúan de forma periférica para regular la motilidad (por ejemplo, loperamida). Actualmente, se continúan estudios clínicos para evaluar la utilidad medicinal de moduladores de δ , μ y κ selectivos, así como compuestos que poseen modulación subtipo combinada. Se prevé que tales exploraciones pueden conducir a
 30 agentes con nuevas utilidades o agentes con efectos secundarios adversos minimizados en relación con agentes actualmente disponibles (los ejemplos de efectos secundarios para la morfina incluyen estreñimiento, depresión respiratoria y potencial adicción). Algunas nuevas áreas GI en las que se evalúan actualmente moduladores opioides mixtos o selectivos incluyen tratamiento potencial para diversos síndromes diarreicos, trastornos de motilidad (íleo post-operatorio, estreñimiento) y dolor visceral (dolor post-operatorio, síndrome del intestino irritable y trastornos inflamatorios del intestino) (Pierre J. M. Riviere y Jean-Louis Junien, "Opioid receptors: Targets for new
 35 gastrointestinal drug development" Drug Development, 2000, pág. 203-238).

Aproximadamente a la vez que se identificaron los receptores opioides, se identificaron las encefalinas como un conjunto de ligandos opioides endógenos (D. S. Fries, "Analgesics", en Principles of Medicinal Chemistry, 4ª ed.; W. O. Foye; T. L. Lemke, y D. A. Williams, Eds.; Williams y Wilkins: Baltimore, Md., 1995; pág. 247-269). Schiller descubrió que truncar las encefalinas pentapeptídicas originales a dipéptidos simplificados producía una serie de compuestos que mantenían la actividad opioide (Schiller, P. documento WO 96/06855). Sin embargo un inconveniente potencial citado para tales compuestos es la probabilidad de su inestabilidad inherente (P. W. Schiller y col., Int. J. Pept. Protein Res. 1993, 41 (3), pág. 313-316).
 45

Más recientemente, se desveló una serie de seudopéptidos opioides que contienen núcleos heteroaromáticos o heteroalifáticos, sin embargo se ha indicado que esta serie muestra un perfil funcional diferente al descrito en los trabajos de Schiller (L. H. Lazarus y col., Peptides 2000, 21, pág. 1663-1671)

50 Más recientemente, se han presentado trabajos en torno a estructuras relacionadas con la morfina por Wentland, y col., en los que se prepararon derivados carboxamido de morfina y sus análogos (M. P. Wentland y col., Biorg. Med. Chem. Letters 2001, 11, pág. 1717-1721; M. P. Wentland y col., Biorg. Med. Chem. Letters 2001, 11, pág. 623-626). Wentland descubrió que una sustitución del resto fenol de estructuras relacionadas con morfina con una carboxamida primaria conducía a desde actividades iguales hasta actividades reducidas 40 veces, dependiendo del receptor opioide y la carboxamida. También se reveló que cualquier N-sustitución adicional en la carboxamida disminuía significativamente la actividad de unión deseada.

La US 4.879.398 A describe un proceso para hacer tirosinas 2,6-disustituidas.

60 Proudfoot y col, J of Med. Chem., vol 44, no 15, páginas 2421-2431, describe un proceso para hacer ácido 2 (R,S) ¹-butoxicarbonilamino-3-[4'-(¹-butoxicarbonil-1" metil)etil]benceno propanoico.

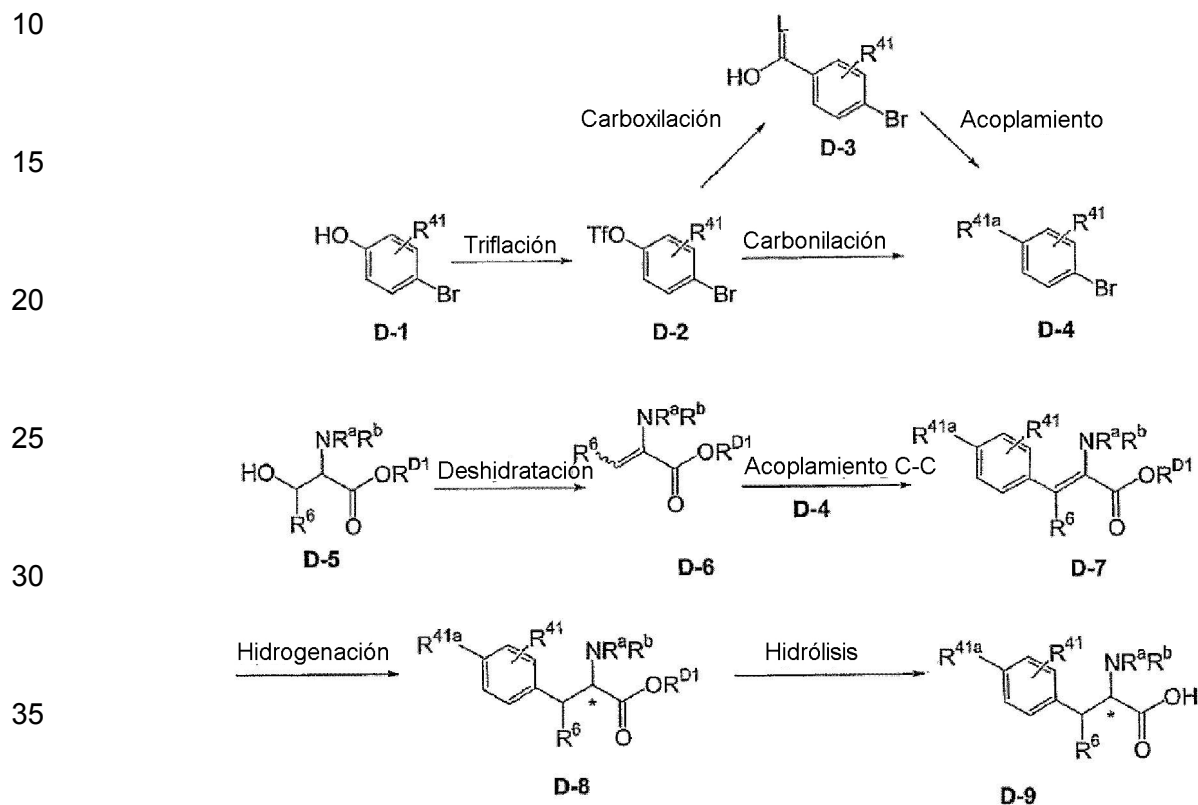
La WO 03/092688 describe compuestos moduladores de receptores opioides y procesos para hacer tales compuestos.

65

Es un objeto de la presente invención proporcionar un proceso para hacer ciertos compuestos instantaneos que pueden ser útiles como intermedios al preparar nuevos moduladores de receptores opioides.

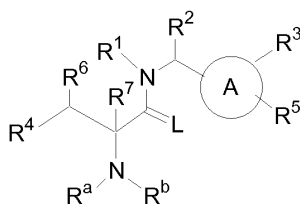
5 SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a un proceso para producir un compuesto de fórmula D-9 de un compuesto de fórmula D-1, que comprende los pasos de:



en el que R^{41a} es aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, o aminocarbonilo (C₁₋₆alquilo)₂; R^{D1}= alquilo C₁₋₆, o arilalquilo (C₁₋₆); R⁴¹ se selecciona de alquilo (C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆), arilalcoxi (C₁₋₆), arilalquilcarboniloxi (C₁₋₆), heteroaril(C₁₋₆)alquil-carboniloxi, heteroarilo, hidroxilo, halógeno, aminosulfonilo, formilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)₂ aminocarbonilo, heterociclicarbonilo, carboxi o cuano; y en el que el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con amino, alquilamino C₁₋₆, o amino (alquil C₁₋₆)₂; y en el que la porción de arilo del arilalquilcarboniloxi (C₁₋₆) está opcionalmente sustituida con uno o a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), halógeno, ciano, amino e hidroxilo; R⁶ es seleccionado del grupo consistente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; R^a y R^b son seleccionados independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y alcóxicarbonilo C₁₋₆; o en el que R^a y R^b son distintos de hidrógeno, R^a y R^b se toman opcionalmente juntos con el nitrógeno al que ambos están unidos para formar un anillo monocíclico de cinco a ocho miembros; y L es seleccionado del grupo consistente de O, S, y N(R^d), en el que R^d es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o arilo.

También se describen compuestos de Fórmula (I)



Formula (I)

en el que:

R¹ es seleccionado del grupo consistente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilalquilo (C₁₋₆) y heteroarilalquilo (C₁₋₆); en el que el arilo del arilalquilo (C₁₋₆) está opcionalmente fusionado a un heterociclilo o cicloalquilo;

5 y en el que el cicloalquilo y heterociclilo de R¹ están opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano, amino, alquilamino C₁₋₆, amino(alquiloC₁₋₆)₂, halógeno, carboxi, alcocarbonil arilo (C₁₋₆), alcocarbonil C₁₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, aminocarbonilo (alquilo C₁₋₆)₂, o aminosulfonilo;

10 y, en el que el alquilo C₁₋₆ de R¹ está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de alcoxi C₁₋₆, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, hidroxilo, ciano, amino alquilamino C₁₋₆, amino alquilo (C₁₋₆)₂, halógeno, y carboxi;

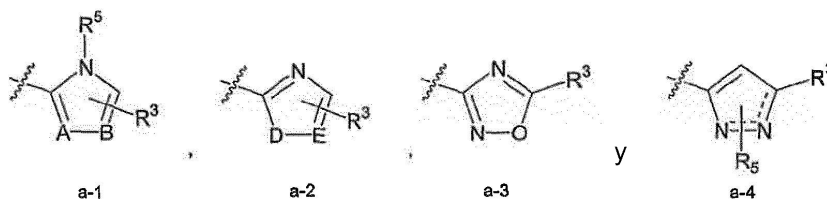
15 y en el que la porción arilo y heteroarilo del alquilo arilo (C₁₋₆) y alquilo heteroarilo(C₁₋₆) están opcionalmente sustituidas con uno a tres sustituyentes de R¹¹ seleccionados independientemente del grupo consistente de alquilo C₁₋₆; alquilo hidroxilo (C₁₋₆); alcoxi C₁₋₆, alquilo arilo (C₁₋₆); alcoxi arilo (C₁₋₆), arilo; heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo₁₋₄; cicloalquilo; heterociclilo; heteroariloxi; cicloalquilo, heterociclilo; amino; alquilamino C₁₋₆; amino (alquilo C₁₋₆)₂; cicloalquilaminocarbonil C₃₋₆; alquilaminocarbonilo hidroxilo (C₁₋₆); arilaminocarbonilo en el que el arilo está opcionalmente sustituido con carboxi o alcocarbonilo C₁₋₄; heterociclilcarbonilo; carboxi; alquilcarboniloxi C₁₋₆; alcocarbonilo C₁₋₆; alquilcarbonilo C₁₋₆; alquilcarbonilamino C₁₋₆; aminocarbonilo; alquilaminocarbonilo C₁₋₆; aminocarbonilo (alquilo C₁₋₆)₂; ciano, halógeno; trifluorometilo; trifluorometoxi o hidroxilo;

20 **R²** es seleccionado del grupo consistente de hidrógeno, alquilo C₁₋₈, hidroxilo (C₁₋₈) alquilo, aril C₆₋₁₀(C₁₋₆)alcoxi(C₁₋₆) alquilo, o aril C₆₋₁₀(C₁₋₈)alquilo;

25 en el que la porción de arilo de los sustituyentes que contienen arilos de R² están opcionalmente sustituidos con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)₂amino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)₂aminocarbonilo, ciano, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, y trifluorometoxi; y, en el que los sustituyentes alquilo y alcox del arilo están opcionalmente sustituidos con hidroxilo, amino alquilamino C₁₋₆, (C₁₋₆alquilo)₂amino, o arilo;

30 **A** es seleccionado del grupo consistente del sistema de anillos a-1, a-2, a-3, y a-4, opcionalmente sustituido con R³ y R⁵;

35



40

en el que

45

A-B es seleccionado del grupo consistente de N-C, C-N, N-N y C-C;

D-E es seleccionado del grupo consistente de O-C, S-C y O-N;

50 **R³** es de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo (C₁₋₆), arilalqueno (C₂₋₆), arilalquino (C₂₋₆), heteroarilo, heteroarilalquilo (C₁₋₆), heteroarilalqueno (C₂₋₆), heteroarilalquino (C₂₋₆), amino, alquilamino C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)₂amino, arilamino, heteroarilamino, ariloxi, heteroariloxi y halógeno;

55 en el que el arilo la porción de heteroarilo de R³ están opcionalmente sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, aril (C₁₋₆)alquilo, aril (C₁₋₆)alcoxi, arilo, ariloxi, heteroarilalquilo (C₁₋₆), heteroarilalcoxi (C₁₋₆), heteroarilo, heteroariloxi, arilamino, heteroarilamino, amino, alquilamino C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)₂amino, carboxialquilamino (C₁₋₆), carboxi, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcocarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)₂aminocarbonilo, carboxialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), ciano, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, y alquilsulfonilamino C₁₋₆, -C(O)-NH-CH(-R^C)-C(O)-NH₂ y alquilo C₁₋₆;

60 en el que el alquilo C₁₋₆ de R³ está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo consistente de hidroxilo, carboxi, alcocarbonilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₆, (C₁₋₆ alquil)₂amino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo (C₁₋₄), di(C₁₋₄)alquilaminocarbonilo, arilo, heteroarilo, arilamino, heteroarilamino, ariloxi, heteroariloxi, arilalcoxi (C₁₋₄), y heteroarilalcoxi (C₁₋₄);

65 **R^c** es seleccionado del grupo consistente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcocarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilamino C₁₋₆, arilalquilo (C₁₋₆), heteroarilalquilo (C₁₋₆), arilo y heteroarilo;

R⁴ es arilo o heteroarilo; en el que R⁴ está opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente del grupo R⁴¹; en el que R⁴¹ es alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆) arilalcoxi (C₁₋₆), arilalquilcarboniloxi (C₁₋₆), heteroaril alquilcarboniloxi (C₁₋₆), heteroarilo, hidroxilo, halógeno, aminosulfonilo, formilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, aminocarbonilo (alquilo C₁₋₆)₂, heterociclilcarbonilo, carboxi o ciano; y en el que el alquilo

C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con amino, alquilamino C₁₋₆, o amino (alquilo C₁₋₆)₂; y en el que la porción de arilo del arilalquilcarboniloxi (C₁₋₆) está opcionalmente sustituida con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), halógeno, ciano, amino e hidroxilo;

5 **R⁵** es un sustituyente en un átomo de nitrógeno contenido en el anillo A seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y arilo;

R⁶ es seleccionado del grupo consistente de hidrógeno o alquilo C₁₋₆

10 **R⁷** es seleccionado del grupo consistente de hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R^a y **R^b** son seleccionados independientemente del grupo consistente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; o, cuando **R^a** y **R^b** son cada uno distinto a hidrógeno, **R^a** y **R^b** son opcionalmente tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos para formar un anillo monocíclico de cinco a ocho miembros;

15 **L** es seleccionado del grupo consistente de O, S, y N(R^d) en el que R^d es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o arilo;

y enantiómeros, diastereómeros, racematos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 También se describen compuestos de Fórmula (I)



Fórmula (I)

en el que:

35 **R¹** es seleccionado del grupo consistente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterociclilo, arilalquilo (C₁₋₆) y heteroarilalquilo (C₁₋₆); en el que cuando **R¹** es fenilalquilo(C₁₋₆), el fenilo está opcionalmente fusionado a un heterociclilo o cicloalquilo;

en el que cuando **R¹** es alquilo C₁₋₂, dicho alquilo C₁₋₂ está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de alcoxi C₁₋₆, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, hidroxilo, ciano, amino alquilamino C₁₋₆, amino alquilo (C₁₋₆)₂, trifluorometilo, y carboxi;

40 y además, en el que cuando **R¹** es alquilo C₃₋₆, dicho alquilo C₃₋₆, está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de alcoxi C₁₋₆, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, hidroxilo, ciano, amino, alquilamino C₁₋₆, amino (alquilo C₁₋₆)₂, trifluorometilo, y carboxi;

45 en el que el cicloalquilo y el heterociclilo del alquilo C₁₋₂ y el alquilo C₃₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano, amino, alquilamino C₁₋₆, amino(alquilo C₁₋₆)₂, trifluorometilo, carboxi, alcóxicarbonil arilo (C₁₋₆), alcóxicarbonil C₁₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, aminocarbonilo (alquilo C₁₋₆)₂, y aminosulfonilo;

50 además, en el que el cicloalquilo y el heterociclilo del **R¹** están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de alquilo C₁₋₆, alquilo hidroxilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciano, amino, alquilamino C₁₋₆, amino (alquilo C₁₋₆)₂, trifluorometilo, carboxi, alcóxicarbonil arilo (C₁₋₆), alcóxicarbonil C₁₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonil C₁₋₆, aminocarbonil (alquilo C₁₋₆)₂, y aminosulfonilo;

55 además, en el que la porción de arilo y heteroarilo de los sustituyentes de **R¹** alquilo arilo (C₁₋₆) y alquilo heteroarilo (C₁₋₆), está opcionalmente sustituida con uno a tres sustituyentes de **R¹¹** seleccionados independientemente del grupo consistente de alquilo C₁₋₆; alquilo hidroxilo (C₁₋₆); alcoxi C₁₋₆, alquilo C₆₋₁₀ arilo (C₁₋₆); alcoxi C₆₋₁₀ arilo (C₁₋₆), arilo C₆₋₁₀; heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, y carboxi; cicloalquilo; heterociclilo; ariloxi C₆₋₁₀; heteroariloxi; cicloalquiloxi, heterociciloxi; amino; alquilamino C₁₋₆; amino (alquilo C₁₋₆)₂; cicloalquilaminocarbonil C₃₋₆; alquilaminocarbonil hidroxilo (C₁₋₆); arilaminocarbonil C₆₋₁₀ en el que el arilo C₆₋₁₀ está opcionalmente sustituido con carboxi o alcóxicarbonil C₁₋₄; heterocicilcarbonil; carboxi; alquilcarboniloxi C₁₋₆; alcóxicarbonil C₁₋₆;

60 alquilcarboniloxi C₁₋₆; alquilcarbonilamino C₁₋₆; aminocarbonil; alquilaminocarbonil C₁₋₆; aminocarbonil (alquilo C₁₋₆)₂; ciano, halógeno; trifluorometilo; trifluorometoxi; e hidroxilo;

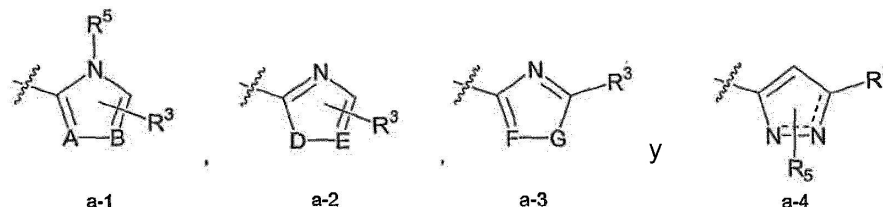
siempre que no más de un sustituyente de **R¹¹** sea seleccionado del grupo consistente de C₆₋₁₀ arilo (C₁₋₆) alquilo; C₆₋₁₀ arilo (C₁₋₆)alcoxi; arilo C₆₋₁₀; heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, y carboxi; cicloalquilo; heterociclilo; ariloxi C₆₋₁₀; heteroariloxi; cicloalquiloxi; arilaminocarbonil C₆₋₁₀, heterocicilcarbonil; y heterociciloxi;

65 **R²** es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, hidroxilo (C₁₋₈) alquilo, aril C₆₋₁₀(C₁₋₆)alcoxi(C₁₋₆) alquilo, o aril C₆₋₁₀(C₁₋₈)alquilo;

5 en el que el grupo arilo C_{6-10} en los sustituyentes que contienen arilo C_{6-10} de R^2 están opcionalmente sustituidos con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, amino, alquilamino C_{1-6} , (alquil C_{1-6})₂amino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})₂aminocarbonilo, ciano, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, y trifluorometoxi; y, en el que los sustituyentes alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} del arilo están opcionalmente sustituidos con hidroxilo, amino alquilamino C_{1-6} , (C_{1-6} alquilo)₂amino, o arilo C_{1-6} ;

A es seleccionado del grupo consistente del sistema de anillos a-1, a-2, a-3, y a-4, opcionalmente sustituido con R^5 y R^6 ;

10



15

en el que

20 A-B es seleccionado del grupo consistente de N-C, C-N, N-N y C-C;

D-E es seleccionado del grupo consistente de O-C, S-C y O-N;

F-G es seleccionado del grupo consistente de N-O y C-O;

25 R^3 es de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo (C_{1-6}), arilalqueno (C_{2-6}), arilalquino (C_{2-6}), heteroarilo, heteroarilalquilo (C_{1-6}), heteroarilalqueno (C_{2-6}), heteroarilalquino (C_{2-6}), amino, alquilamino C_{1-6} , (alquil C_{1-6})₂amino, arilamino, heteroarilamino, ariloxi, heteroariloxi y halógeno;

30 en el que el arilo, heteroarilo y el arilo y heteroarilo de arilalquilo (C_{1-6}), arilalqueno (C_{2-6}), arilalquino (C_{2-6}), heteroarilalquilo (C_{1-6}), heteroarilalqueno (C_{2-6}), heteroarilalquino (C_{2-6}), arilamino, heteroarilamino, ariloxi, y heteroariloxi, están opcionalmente sustituidos con uno a cinco sustituyentes de flúor o uno a tres sustituyentes seleccionado independientemente del grupo consistente de alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo (C_{1-6}), alcoxi C_{1-6} , C_{6-10} aril (C_{1-6})alquilo, C_{6-10} aril (C_{1-6})alcoxi, arilo C_{6-10} , ariloxi C_{6-10} , heteroarilalquilo (C_{1-6}), heteroarilalcoxi (C_{1-6}), heteroarilo, heteroariloxi, arilamino C_{6-10} , heteroariloamino, amino, alquilamino C_{1-6} , (alquil C_{1-6})₂amino, carboxialquilamino (C_{1-6}), carboxi, alquilcarbonilo C_{1-6} , alcoxycarbonilo C_{1-6} , alquilcarbonilamino C_{1-6} , aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})₂aminocarbonilo, carboxialquilaminocarbonilo (C_{1-6}), ciano, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxilo, alquilosulfonilo C_{1-6} , y alquilosulfonilamino C_{1-6} ; siempre que no más de uno de dichos sustituyentes en la porción arila o heteroarila de R^3 sea seleccionado del grupo consistente de C_{6-10} aril(C_{1-6})alquilo, C_{6-10} aril(C_{1-6})alcoxi, arilo C_{6-10} , ariloxi C_{6-10} , heteroarilalquilo (C_{1-6}), heteroarilalcoxi (C_{1-6}), heteroarilo, heteroariloxi, arilamino C_{6-10} , y heteroarilamino;

40 y en el que alquilo C_{1-6} , y alquilo C_{1-6} del arilalquilo (C_{1-6}) y heteroarilalquilo (C_{1-6}) está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo consistente de hidroxilo, carboxi, alcoxycarbonilo C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-6} , (C_{1-6} alquil)₂amino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo (C_{1-4}), di(C_{1-4})alquilaminocarbonilo, arilo, heteroarilo, arilamino, heteroarilamino, ariloxi, heteroariloxi, arilalcoxi (C_{1-4}), y heteroarilalcoxi (C_{1-4});

45 R^4 es arilo C_{6-10} o un heteroarilo seleccionado del grupo consistente de furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, pridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzofurilo, benzotienilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinilizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo y quinazolinilo;

50 en el que R^4 está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes de R^{41} seleccionados independientemente del grupo consistente de (C_{1-6})alquilo opcionalmente sustituido con amino, alquilamino C_{1-6} , o (alquil C_{1-6})₂amino; alcoxi (C_{1-6}); fenilalcoxi (C_{1-6}); fenilalquilcarboniloxi (C_{1-6}) en el que el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con amino; un heteroarilalquilcarboniloxi (C_{1-6}) de 5 miembros no fusionado; un heteroarilo de 5 miembros no fusionado; hidroxilo; halógeno; aminosulfonilo; formilamino; aminocarbonilo; alquilaminocarbonilo C_{1-6} en el que el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con amino, alquilamino C_{1-6} , o (alquil C_{1-6})₂amino; (alquil C_{1-6})₂aminocarbonilo en el que cada alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con amino, alquilamino C_{1-6} , o (alquil C_{1-6})₂amino; heterociclilcarbonilo en donde el heterociclilo es un anillo que contiene nitrógeno de 5-7 miembros y dicho heterociclilo está unido al carbono del carbonilo por un átomo de nitrógeno; carboxi; o ciano; y en el que la porción fenila del fenilalquilcarboniloxi (C_{1-6}) está opcionalmente sustituida con (C_{1-6})alquilo (C_{1-6})alcoxi, halógeno, ciano, amino, o hidroxilo;

55 siempre que no más de un R^{41} sea alquilo (C_{1-6}) sustituido con alquilamino C_{1-6} o (alquil C_{1-6})₂amino; aminosulfonilo; formilamino; aminocarbonilo; alquilaminocarbonilo C_{1-6} ; (alquil C_{1-6})₂aminocarbonilo; heterociclilcarbonilo; hidroxilo; carboxi; o un sustituyente que contenga fenilo- o heteroarilo;

60 R^5 es un sustituyente en un átomo de nitrógeno contenido en el anillo A seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} y arilo;

65 R^6 es hidrógeno o alquilo C_{1-6}

R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^a y R^b son seleccionados independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , y alcóxicarbonilo C_{1-6} ; alternativamente, cuando R^a y R^b son cada uno distinto a hidrógeno, R^a y R^b son opcionalmente tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos para formar un anillo monocíclico de cinco a ocho miembros;

L es seleccionado del grupo consistente de O, S, y N(R^d) en el que R^d es hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

y enantiómeros, diastereómeros, racematos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra una vista esquemática del protocolo para determinar hiperalgesia visceral en ratas.

La Figura 2 y la Figura 3 muestran cada una el efecto en una rata del Comp. 18 en la respuesta hiperalérgica a la distensión por globo colorrectal tras el empleo de zimosan

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Se describen aquellos compuestos en los que R^4 es arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes de R^{41} seleccionados independientemente del grupo consistente de alquilo (C_{1-3}), alcoxi (C_{1-6}), fenilalcoxi (C_{1-6}); hidroxilo; halógeno; formilamino; aminocarbonilo; alquilaminocarbonilo C_{1-6} ; aminocarbonilo; (alquilo C_{1-6})₂; heterociclicarbonilo en lo que el heterociclo es un anillo que contiene nitrógeno de 5-7 miembros y dicho heterociclo está unido al carbono del carbonilo por un átomo de nitrógeno; carboxi y ciano; siempre que no más de un sustituyente de R^{41} sea formilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-6} , aminocarbonilo (alquilo C_{1-6})₂, heterociclicarbonilo, hidroxilo, carboxi o un sustituyente que contenga fenilo.

Se describen aquellos compuestos en los que R^4 es fenilo sustituido con uno a tres sustituyentes de R^{41} seleccionados independientemente del grupo consistente de alquilo (C_{1-3}), alcoxi (C_{1-6}), fenilalcoxi (C_{1-6}), hidroxilo, alquilaminocarbonilo C_{1-6} y aminocarbonilo; siempre que no más de un sustituyente de R^{41} sea aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-6} , hidroxilo o un sustituyente que contenga fenilo.

Se describen aquellos compuestos en donde R^4 es fenilo sustituido en la posición 4 con hidroxilo, alquilaminocarbonilo C_{1-3} o aminocarbonilo, y sustituido opcionalmente con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de metilo, metoxi y benciloxi.

Se describen aquellos compuestos en los que R^4 es fenilo sustituido en la posición 4 con hidroxilo, alquilaminocarbonilo C_{1-3} o aminocarbonilo, y sustituido opcionalmente con uno a dos sustituyentes de metilo.

Se describen aquellos compuestos en los que R^4 es fenilo sustituido en la posición 4 con hidroxilo, alquilaminocarbonilo C_{1-3} o aminocarbonilo, y sustituido opcionalmente en las posiciones 2- y 6- con sustituyentes de metilo.

Se describen aquellos compuestos en los que R^6 es hidrógeno o metilo.

Se describen aquellos compuestos en los que R^6 es hidrógeno.

Se describen aquellos compuestos en los que R^a y R^b son seleccionados independientemente del grupo consistente de hidrógeno y alquilo C_{1-3} ; o cuando R^a y R^b son cada uno distintos de hidrógeno o alcóxicarbonilo C_{1-6} , R^a y R^b son opcionalmente tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos para formar un anillo monocíclico de cinco a siete miembros.

Se describen aquellos compuestos en los que R^a y R^b son independientemente hidrógeno o metilo.

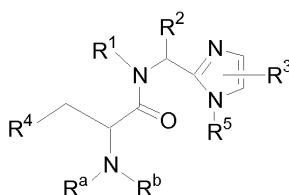
Se describen aquellos compuestos en los que R^o y R^b son cada uno hidrógeno.

Se describen aquellos compuestos en los que L es O.

Se describen aquellos compuestos que están presentes en su configuración RR, SS, RS o SR.

Se describen aquellos compuestos que están presentes en su configuración S,S.

También se describen compuestos de Fórmula (Ia):



Formula (Ia)

en la que:

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilalquilo (C_{1-4}) y heteroarilalquilo (C_{1-4}); en la que la porción de arilo y heteroarilo de arilalquilo (C_{1-4}) y heteroarilalquilo (C_{1-4}) están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes R^{11} seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C_{1-6} ; heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y carboxi; carboxi; alcoxicarbonilo C_{1-4} ; aminocarbonilo; alquilaminocarbonilo C_{1-4} ; cicloalquilaminocarbonilo C_{3-6} ; hidroxialquilaminocarbonilo (C_{1-6}); arilaminocarbonilo C_{5-10} en la que arilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con carboxi o alcoxicarbonilo C_{1-4} ; heterociclilcarbonilo; ciano; halógeno; trifluorometoxi; e hidroxil; con la condición de que no más de un R^{11} sea heteroarilo (opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes alquilo C_{1-4}); arilaminocarbonilo C_{6-10} en la que arilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con carboxi o alcoxicarbonilo C_{1-4} ; o heterociclilcarbonilo;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo (C_{1-4}) y fenilalcoxi (C_{1-6})-alquilo (C_{1-4}); en la que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , hidroxil, ciano, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo y trifluorometoxi;

R^3 es de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halógeno y arilo; en la que arilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, carboxi, aminocarbonilo, alquilsulfonilamino C_{1-3} , ciano, hidroxil, amino, alquilamino C_{1-3} y (alquil C_{1-3})₂amino;

R^4 es arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes R^{41} seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C_{1-3}), alcoxi (C_{1-6}), fenilalcoxi (C_{1-6}); hidroxil; halógeno; formilamino; aminocarbonilo; alquilaminocarbonilo C_{1-6} ; (alquil C_{1-6})₂aminocarbonilo; heterociclilcarbonilo en la que heterociclilo es un anillo que contiene nitrógeno de 5-7 miembros y dicho heterociclilo está unido al carbono carbonilo a través de un átomo de nitrógeno; carboxi; y ciano; con la condición de que no más de un sustituyente R^{41} sea formilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})₂aminocarbonilo, heterociclilcarbonilo, hidroxil, carboxi o un sustituyente que contiene fenilo.

R^5 es hidrógeno o metilo;

R^a y R^b son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; o, cuando cada uno de R^a y R^b es distinto de hidrógeno, R^a y R^b se toman opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos para formar un anillo monocíclico de cinco a siete miembros;

y enantiómeros, diastereómeros, racematos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (Ia) en la que:

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en aril C_{6-10} -alquilo (C_{1-4}), piridinilalquilo (C_{1-4}) y furanilalquilo (C_{1-4}); en la que arilo C_{6-10} , piridinilo y furanilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes R^{11} seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C_{1-3} ; tetrazolilo; carboxi; alcoxicarbonilo C_{1-3} ; aminocarbonilo; alquilaminocarbonilo C_{1-4} ; alquilaminocarbonilo C_{1-3} ; cicloalquilaminocarbonilo C_{3-6} ; hidroxialquilaminocarbonilo (C_{1-4}); arilaminocarbonilo C_{6-10} en la que arilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con carboxi o alcoxicarbonilo C_{1-4} ; morfolin-4-ilcarbonilo; ciano; halógeno; y trifluorometoxi; con la condición de que no más de un R^{11} sea arilaminocarbonilo C_{6-10} ;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^3 es de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-3} , bromo y fenilo;

en la que fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en cloro, flúor, carboxi, aminocarbonilo y ciano;

R⁴ es fenilo sustituido con uno a tres sustituyentes R⁴¹ seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₃), alcoxi (C₁₋₃), fenilalcoxi (C₁₋₃), hidroxilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆ y aminocarbonilo; con la condición de que no más de un R⁴¹ sea aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, hidroxilo o un sustituyente que contenga fenilo;

5 R⁵ es hidrógeno;

R^a y R^b son independientemente hidrógeno o metilo;

10 y enantiómeros, diastereómeros, racematos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Se describe un un compuesto de Fórmula (Ia) en la que:

15 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en fenilalquilo (C₁₋₃), piridinilalquilo (C₁₋₃) y furanilalquilo (C₁₋₃); en la que fenilo, piridinilo y furanilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes R¹¹ seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C₁₋₃; tetrazolilo, cicloalquilaminocarbonilo C₃₋₆; hidroxialquilaminocarbonilo (C₁₋₄); arilaminocarbonilo C₆₋₁₀ en la que arilo C₆₋₁₀ está opcionalmente sustituido con carboxi o alcocarbonilo C₁₋₄; morfolin-4-ilcarbonilo; cloro; flúor; trifluorometoxi; y carboxi;

20 R² es hidrógeno o metilo;

R³ es de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo y fenilo; en la que fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en cloro y carboxi;

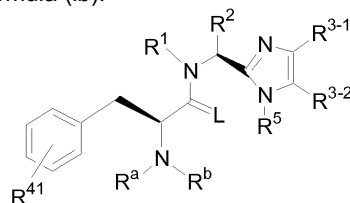
25 R⁴ es fenilo sustituido en la posición 4 con hidroxilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₃ o aminocarbonilo, y opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo, metoxi y benciloxi;

30 R⁵ es hidrógeno;

cada uno de R^a y R^b es hidrógeno;

y enantiómeros, diastereómeros, racematos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 Se describen compuestos de Fórmula (Ib):



45 Fórmula (Ib)

en la que en una realización de esta invención las variables son como se han definido anteriormente. En otra realización de la presente invención L es oxígeno y R¹, R², R³⁻¹, R³⁻², R⁵, R^a, R^b y R⁴¹ se seleccionan dependientemente entre el grupo que consiste en:

50 Tabla I

Comp.	R ¹	R ²	R ³⁻¹	R ³⁻²	R ⁵	R ⁴¹	R ^a /R ^b
55 1	2-Aminocarbonil-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
60 2	2-Ciano-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
65 3	2-Bromo-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
65 4	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	4-aminocarbonilo	H

ES 2 533 176 T3

	Comp.	R ¹	R ²	R ³⁻¹	(cont.) R ³⁻²	R ⁵	R ⁴¹	R ^a /R ^b
5	5	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	H	fenilo	H	H	4-aminocarbonilo	H
10	6	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
15	7	3-Metoxycarbonil-4-metoxi-fenilmetilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
20	8	3-(1H-tetrazol-5-il)-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
25	9	3-Metoxycarbonil-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
30	10	3-Metoxycarbonil-fenilmetilo	metilo	naftalen-1-ilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
35	11	3-Carboxi-fenilmetilo	metilo	naftalen-1-ilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
40	12	3-Carboxi-fenilmetilo	metilo	4-cloro fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
45	13	4-Carboxi-fenilmetilo	metilo	naftalen-1-ilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
50	14	3-Metoxi-4-carboxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
55	15	3,4-Dihidroxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
60	16	Piperidin-4-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
65	17	3-Metoxycarbonil-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
	18	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
	19	3,4-Dimetoxi-fenilmetilo	metilo	3-bromo fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
	20	3,4-Dimetoxi-fenilmetilo	metilo	3-carboxi fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H

ES 2 533 176 T3

5	21	3,4-Dimetoxi-fenilmetilo	bencilo oximetilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	23	3,4-Dimetoxi-fenilmetilo	metilo	3-amino carbonil fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
10	24	3,4-Dimetoxi-fenilmetilo	metilo	3-ciano fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
15	25	Isopropilo	H	quinoxalin-8-ilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	26	3,4-Dimetoxi-fenilmetilo	metilo	2-bromo fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
20	27	3,4-Dimetoxi-fenilmetilo	metilo	2-ciano fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
25	28	3,4-Dimetoxi-fenilmetilo	metilo	2-amino carbonil fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
30	29	3,4-Dimetoxi-fenilmetilo	metilo	2-carboxi fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
	30	3,4-Dibenciloxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
35	31	[1,3]benzodioxal-5-il	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
40	32	4-Metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	33	3-Metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
45	34	2,4-Dimetoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	35	3,4-Dimetoxi-fenilmetilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
50	36	Isopropilo	H	4-metil carbonil fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
55	37	Isopropilo	H	3-fluoro, 4-carboxi-fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	38	Isopropilo	H	2-fenil-etil en-1-ilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
60	39	Isopropilo	H	4-hidroxi metil fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
65	40	Benzhidrilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H

ES 2 533 176 T3

	41	Isopropilo	H	4-ciano fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
5	42	Bencilo	metilo	4-trifluoro metil fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarb onilo	H
	43	Isopropilo	H	3-trifluoro metoxi fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
10	44	Isopropilo	H	4-trifluoro metoxi fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
	45	Isopropilo	H	3-metano sulfonil amino fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
15	46	Isopropilo	H	4-(2-carboxi etil) fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
	47	Isopropilo	H	3-amino-5-carboxi fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
	48	3-Carboxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
25	49	4-Carboxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-carboxi	H
	50	4-Carboxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarb onilo	H
30	51	4-Metoxi carbonil-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarb onilo	H
35	52	4-Metoxi carbonil-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
	53	1-Benciloxi carbonil-piperadin-4-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
40	54	Furan-2-il metilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
45	55	Furan-3-il metilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
	56	Ciclohexil metilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
50	57	Piridin-4-il metilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
55	58	Bencilo	metilo	4-cloro fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-aminocarb onilo	H
	59	Bencilo	metilo	3-fluoro fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarb onilo	H
60	60	Isopropilo	H	3-ciano fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
65								

ES 2 533 176 T3

5	61	Isopropilo	H	2,5-difluoro fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	62	Isopropilo	H	4-metano sulfonil fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
10	64	Bencilo	bencilo oxi metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarb onilo	H
	65	Isopropilo	H	Br	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
15	66	Isopropilo	H	4-dimetil amino fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
20	67	Isopropilo	H	3-dimetil aminocarbonil fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	68	Isopropilo	H	3-hidroxi fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
25	69	Isopropilo	H	4-amino carbonil fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
30	70	Isopropilo	H	3-cloro fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	71	Isopropilo	H	2,4-difluoro fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
35	72	Isopropilo	H	3-metano sulfonil fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	73	Isopropilo	H	3-amino carbonil fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
40	74	Bencilo	metilo	4-trifluoro metil fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-aminocarb onilo	H
45	75	3,4-Dimetoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarb onilo	H
50	76	Bencilo	metilo	4-fluoro fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarb onilo	H
	77	4-Dimetilamino-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	Me	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
55	78	4-Metilamino-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
60	79	4-Metilcarbonil amino-fenil metilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	80	4-Carboxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
65	81	4-Hidroxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H

ES 2 533 176 T3

	83	Bencilo	metilo	4-fluoro fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
5	84	Isopropilo	metilo	4-fluoro fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
10	85	Isopropilo	idroxi metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
	86	Isopropilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
15	87	3,4-Dicloro-fenilmetilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
20	88	4-Metilcarbonil-oxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
	89	4-Metoxi-carbonil-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
25	90	3-Aminocarbonil-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
30	91	3-Ciano-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
	92	Piridin-3-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
35	93	Piridin-2-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
40	94	1-(R)-Feniletilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
	95	1-(S)-Feniletilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
45	96	2-Metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
50	97	2,6-Dicloro-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
	98	3-Fenossi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
55	99	Naftalen-1-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
	100	Naftalen-2-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
60	101	3-Bromo-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
65	102	3,4-Dimetossi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H

ES 2 533 176 T3

	103	2,4-Dicloro-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
5	104	Bencilo	isobutilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	105	Bencilo	bencilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
10	106	Bencilo	isopropilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
15	107	Bencilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
	108	3-Fenil-prop-1-ilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
20	109	2-Feniletilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
25	111	1-Feniletilo Diastereómero A	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
30	112	1-Feniletilo Diastereómero B	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
35	114	Bencilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
	115	Isopropilo	H	4-bifenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
40	116	Isopropilo	H	3-fluoro fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	117	Isopropilo	H	2-fluoro fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	118	Isopropilo	hidroxi metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
50	119	H	hidroxi metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	120	Isopropilo	3-(amino metilo) fenil metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
55	121	Isopropilo	3-amino carbonil fenil metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	122	Isopropilo	3-ciano fenil metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
60	123	Isopropilo	H	4-carboxi fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
65	124	Isopropilo	H	piridin-3-ilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H

ES 2 533 176 T3

	125	Isopropilo	H	4-metoxi fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
5	126	Isopropilo	H	3,5-difluoro fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	127	Ciclohexilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
10	129	Carboximetil o	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
15	130	Isopropilo	H	3-hidroxi metil fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	131	Isopropilo	H	pirimidin-5-ilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
20	132	Isopropilo	H	pirimidin-5-ilo	Me	H	4-hidroxi	H
	133	Isopropilo	H	3-carboxi fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
25	134	Isopropilo	H	3-bifenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	135	Isopropilo	H	2-metoxi fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
30	136	Isopropilo	bencilo	fenilo	H	H	3-aminocarbonilo	H
	137	Isopropilo	isopropilo	fenilo	H	H	3-aminocarbonilo	H
35	138	Isopropilo	bencilo oximetil	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
40							2,6-dimetil-4-[2-(2,6-dimetil-4-hidroxi	
	139	Isopropilo	isobutilo	fenilo	H	H	fenil)-1-aminoetilcarboniloxi] fenilo	H
45							2,6-dimetil-4-hidroxi	
50	140	Isopropilo	isobutilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	141	Isopropilo	H	3,5-dicloro fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
55	142	Isopropilo	H	3-metoxi fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	143	Isopropilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
60	145	Isopropilo	H	2-bifenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
65	146	Isopropilo	H	tiofen-3-ilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H

ES 2 533 176 T3

	147	Isopropilo	H	4-cloro fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
5	148	Isopropilo	H	3-metil carbonilamino fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	149	Isopropilo	H	4-trifluoro metil fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
10	150	Isopropilo	H	naftalen-2-ilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	151	Isopropilo	H	2-trifluoro metil fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
15	152	Isopropilo	H	tiofen-3-ilo	Me	H	4-hidroxi	H
	153	Isopropilo	H	piridin-3-ilo	Me	H	4-hidroxi	H
	154	Isopropilo	H	fenilo	Me	H	4-hidroxi	H
20	155	Isopropilo	H	2-cloro fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	156	Isopropilo	H	naftalen-1-ilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
25	157	Isopropilo	bencilo	fenilo	H	H	3-ciano	H
	158	Isopropilo	bencilo	fenilo	H	H	4-hidroxi	H
	159	Isopropilo	bencilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
30	160	Isopropilo	isopropilo	fenilo	H	H	3-ciano	H
	161	Isopropilo	isopropilo	fenilo	H	H	4-hidroxi	H
35	162	Isopropilo	isopropilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	163	Isopropilo	H	4-fluoro fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
40	164	Isopropilo	H	3,5-bis-trifluoro metil fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	165	Isopropilo	H	2-metil fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
45	166	Isopropilo	H	fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
50	167	2-Dimetilamino -1-metil-et-1-ilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
55	168	Metilo	isobutilo	fenilo	H	H	3-aminocarbonilo	H
	169	Metilo	isobutilo	fenilo	H	H	3-ciano	H
	170	Etilo	isopropilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
60	171	Metilo	isopropilo	fenilo	H	H	4-hidroxi	H
	172	H	3-amino carbonil fenil metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
65	173	H	3-ciano fenil metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H

ES 2 533 176 T3

	174	Metilo	isobutilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	175	H	bencilo oxi metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
5	176	H	isobutilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	177	H	bencilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
10	178	Isopropilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
	179	Metilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-morfolin-1-ilcarbonilo	H
20	181	Metilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-etilamino carbonilo	H
	183	Metilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-metilamino carbonilo	H
30	185	H	isopropilo	fenilo	H	H	3-aminocarbonilo	H
	186	H	isopropilo	fenilo	H	H	3-ciano	H
	187	H	isopropilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
35	188	H	isopropilo	fenilo	H	H	4-hidroxi	H
	189	Metilo	metilo	fenilo	H	H	4-aminosulfonilo	H
40	190	Ciclohexilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	191	Ciclohexilo	H	fenilo	H	H	4-hidroxi	H
45	192	Ciclopropil metilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	193	Ciclopropil metilo	H	fenilo	H	H	4-hidroxi	H
50	194	Isopropilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	195	Isopropilo	H	fenilo	H	H	4-hidroxi	H
55	196	Metilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
	197	Etilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
60	198	Metilo	H	fenilo	H	H	4-hidroxi	H
	199	Metilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H

ES 2 533 176 T3

5	202	Metilo	metilo	fenilo	H	H	4-aminocarbonilo	H
	204	Metilo	metilo	bencilo	H	H	4-hidroxi	H
10	205	Metilo	metilo	bencilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	207	Metilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
15	209	H	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	211	Metilo	metilo	fenilo	H	H	4-hidroxi	H
	213	H	metilo	fenilo	H	H	4-hidroxi	H
20	215	Etilo	metilo	fenilo	H	H	4-hidroxi	H
	216	Etilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
25	218	Bencilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	219	Bencilo	metilo	fenilo	H	H	4-hidroxi	H
30	224	Isopropilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	225	Isopropilo	metilo	fenilo	H	H	4-hidroxi	H
35	226	2-Carboxifenil metilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
40	227	3-Carboxifenil metilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
	229	2-Bromo-4,5-dimetoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
45	230	2-Carboxi-4,5-dimetoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
50	231	3-Carboxi-4-metoxifenil metilo	metilo	fenilo	H	H	H	H
	232	3-Carboxi-4-metoxifenil metilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetilo	H
55	233	3-Metoxicarbonil-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetilo	H
60	234	3,4-Dimetoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-imidazol-2-ilo	H
65	236	3,4-Dimetoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetilo	H

5	237	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	4-cloro fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
	238	3-Carboxi, 4-metoxi-fenilmetilo	metilo	4-fluoro fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
10	239	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	4-cloro fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
15	240	4-Carboxi-fenilmetilo	metilo	4-cloro fenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
20	241	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	4-cloro fenilo	Cl	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
25	242	3-(1H-tetrazol-5-il)-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
	243	3-Carboxi-4-trifluorometoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
30	244	Bis-3,4-trifluorometoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
35	245	3-Carboxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
40	246	Quinolin-4-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
	247	4-Metoxinaftalen-1-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
45	248	Trifluorometoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
	249	Trifluorometil-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
50	250	Isopropilooxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
55	251	3-Etoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
	252	5-Metoxicarbonil-piridin-2-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
60	253	5-Carboxipiridin-2-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
65	254	6-Carboxipiridin-3-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H

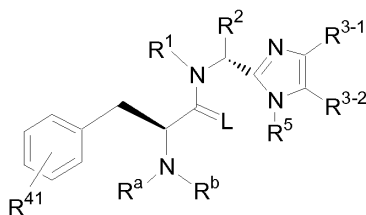
ES 2 533 176 T3

	255	6-Metoxicarbonil-piridin-3-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
5	256	5-Carboxifuran-2-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
10	257	5-Metoxicarbonil-furan-2-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
15	258	3,4-Dimetoxifenilmetilo	hidroxi metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
	259	Bencilo	hidroxi metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
20	260	3-Carboxi-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
25	261	3-Carboxi-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	4-hidroxi	H
	262	3-Carboxi-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	4-hidroxi	H/Me
30	263	3-Carboxi-4-metoxifenilmetilo	H	fenilo	H	H	4-hidroxi	H
	264	3-Carboxi-4-metoxifenilmetilo	H	fenilo	H	H	4-hidroxi	H/Me
35	265	3-Carboxi-4-metoxifenilmetilo	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
40	266	3-Metoxicarbonil-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	H	H
45	267	3-(1H-tetrazol-5-il)-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	4-aminocarbonilo	H
	268	3-Metoxicarbonil-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
50	269	3-Metoxicarbonilo	metilo	fenilo	H	H	4-aminocarbonilo	H
55	270	3-Carboxi	metilo	fenilo	H	H	4-aminocarbonilo	H
	271	3-Metoxicarbonil	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
60	272	3-Carboxi	H	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
65	274	3-Carboxi-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	4-benciloxifenilo	H/Me

5	275	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	4-aminocarb onilo	H
	277	3-Carboxi-fenilo	metilo	4-cloro fenilo	Me	H	4-aminocarb onilo	H
10	279	3-Metoxicarbon il-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	4-hidroxi	H
15	286	5-Metoxicarbon il-furan-2-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
	287	5-Carboxi-furan-2-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
20	288	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	3-bromo fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarb onilo	H
25	289	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	4-yodo fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarb onilo	H
30	290	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	2-bromo fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarb onilo	H
35	291	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	4-bromo fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarb onilo	H
	292	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil	H
40	293	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	4-cloro fenilo	metilo	H	4-hidroxi	H
45	295	3-Aminocarbon il-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarb onilo	H
	296	3-(Morfolin-4-ilcarbonil)-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarb onilo	H
50	297	3-Aminocarbon il-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	4-hidroxi	H
55	298	3-(Morfolin-4-ilcarbonil)-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	4-hidroxi	H
60	299	3-(2-Hidroxi-et-1-il-aminocarboni l)-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarb onilo	H
65	300	3-(Ciclopropil aminocarboni l)-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarb onilo	H

5	301	3-(Fenilamino carbonil)-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
10	303	5-Metoxicarbonil-furan-2-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	4-aminocarbonilo	H
15	304	5-Carboxifuran-2-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	4-aminocarbonilo	H
20	305	3-(Fenilamino carbonil)-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
25	306	3-(3-carboxifenilaminocarbonil)-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
30	307	3-(1H-Tetrazol-5-il)-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
35	308	3-(4-Carboxifenilaminocarbonil)-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-idroxi	H
40	309	3-(2-t-Butiltetrazol-5-il)-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
45	310	3-Metoxicarbonil-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	Metoxicarbonilo
50	311	2-Metoxicarbonil-piridin-4-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
55	312	4-Metoxicarbonil-piridin-2-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
60	313	6-Metoxicarbonil-piridin-2-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
65	315	3-Metoxicarbonil-4-metoxifenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	Metoxicarbonilo
	316	2-Carboxipiridin-4-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
	317	6-Carboxipiridin-2-ilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H

Los compuestos ilustrados de la presente invención incluyen compuestos de Fórmula (Ic)



Formula (Ic)

en la que en una realización de esta invención las variables son como se han definido previamente. En otra realización de la presente invención L es O y R¹, R², R³⁻¹, R³⁻², R⁵, R^a, R^b, y R⁴¹ son seleccionados independientemente del grupo consistente de:

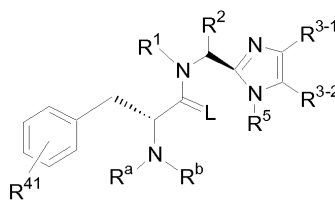
Tabla II

Comp.	R ¹	R ²	R ³⁻¹	R ³⁻²	R ⁵	R ⁴¹	R ^a /R ^b
22	3,4-Dimetoxi-fenilmetilo	benciloxi metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
63	Isopropilo	hidroxi metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
82	Isopropilo	metilo	4-fluorofenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
110	2-Feniletilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
113	Bencilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
128	Ciclohexilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
144	Metilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
180	Metilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-(morfolin-4-ilcarbonilo)	H
182	metilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-etilamino carbonilo	H
184	Metilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-metilamino carbonilo	H
203	Metilo	metilo	fenilo	H	H	4-aminocarbonilo	H
206	Metilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
208	H	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
210	Metilo	metilo	fenilo	H	H	4-hidroxi	H
212	H	metilo	fenilo	H	H	4-hidroxi	H
214	Etilo	metilo	fenilo	H	H	4-hidroxi	H
217	Etilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
220	Bencilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
221	Bencilo	metilo	fenilo	H	H	4-hidroxi	H
222	Isopropilo	metilo	fenilo	H	H	4-hidroxi	H
223	Isopropilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-hidroxi	H
228	3-Carboxi-fenil metilo	metilo	4-clorofenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
276	3-Carboxi-fenilo	metilo	4-clorofenilo	Me	H	4-aminocarbonilo	H
278	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	4-clorofenilo	Me	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
280	3-Metoxicarbonil-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H

(cont.)

Comp.	R ¹	R ²	R ³⁻¹	R ³⁻²	R ⁵	R ⁴¹	R ^a /R ^b
281	3-Metoxicarbonil-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	4-aminocarbonilo	H
282	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
283	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	4-aminocarbonilo	H
294	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	4-clorofenilo	Me	H	4-hidroxi	H
314	6-Metoxicarbonil-piridin-2-il metilo	metilo	fenilo	H	H	2,6-dimetil-4-aminocarbonilo	H
318	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	4-clorofenilo	H	H	4-aminocarbonilo	H

También se describen composiciones compuestas por un compuesto de Fórmula (Id)



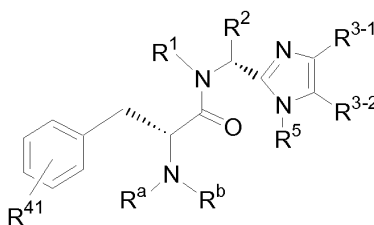
Formula (Id)

en la que en una realización de esta invención las variables son como se han definido previamente. En otra realización de la presente invención L es oxígeno y R¹, R², R³⁻¹, R³⁻², R⁵, R^a, R^b y R⁴¹ se seleccionan dependientemente entre el grupo que consiste en:

Tabla III

Comp.	R ¹	R ²	R ³⁻¹	R ³⁻²	R ⁵	R ⁴¹	R ^a /R ^b
273	3-Carboxi-4-metoxifenil metilo	metilo	fenilo	H	H	4-aminocarbonilo	H

Los ejemplos ilustrados de la presente invención incluyen compuestos de Fórmula (Ie):



Formula (Ie)

en la que en una realización de esta invención las variables son como se han definido previamente. En otra realización de la presente invención L es O y R¹, R², R³⁻¹, R³⁻², R⁵, R^a, R^b y R⁴¹ se seleccionan dependientemente entre el grupo que consiste en:

5

Tabla IV

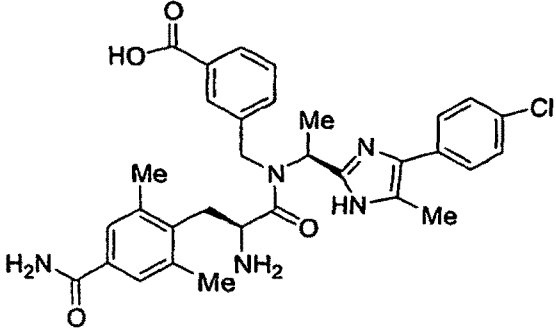
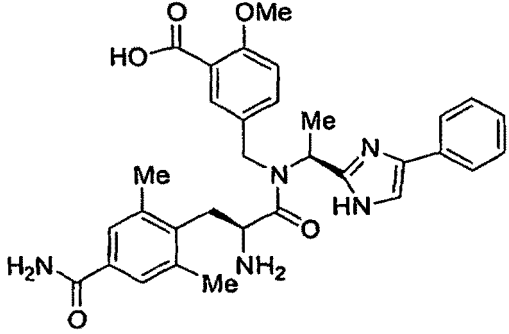
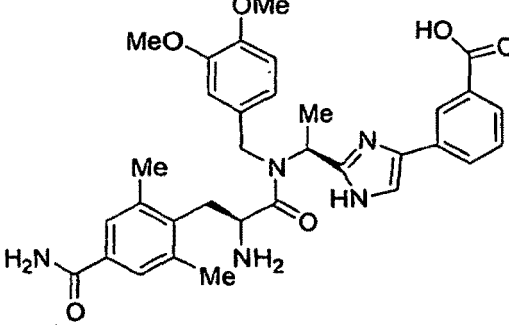
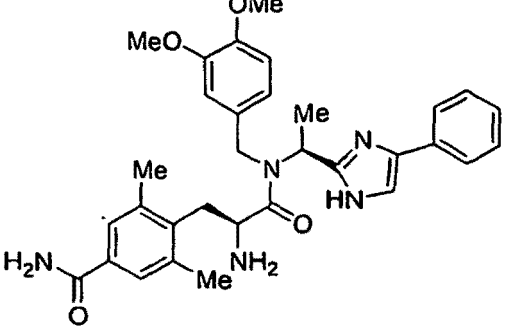
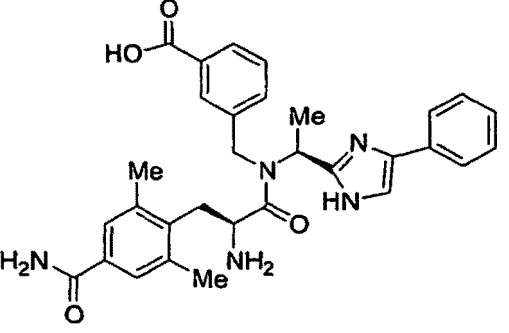
Comp.	R ¹	R ²	R ³⁻¹	R ³⁻²	R ⁵	R ⁴¹	R ^a /R ^b
284	3-Metoxicarbonil-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	4-aminocarbonilo	H
285	3-Carboxi-4-metoxi-fenilmetilo	metilo	fenilo	H	H	4-aminocarbonilo	H

10

Otra realización de la presente invención incluye los compuestos representativos mostrados en la Tabla V:

Tabla V

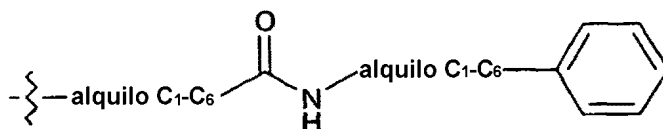
Comp.	
4	
6	
8	

12	
18	
20	
75	
227	

5 Cuando los compuestos de acuerdo con esta invención tienen al menos un centro quiral, por consiguiente pueden existir como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan origen a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales, tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica o como enantiómeros o diastereómeros individuales mediante síntesis estereoespecífica o por resolución. Por ejemplo, los compuestos pueden resolverse en sus componentes de enantiómeros o diastereómeros mediante técnicas convencionales, tales como la formación de pares estereoisoméricos mediante la formación de sales con un ácido ópticamente activo, tal como (-)-ácido di-p-toluoil-D-tartárico y/o (+)-ácido di-p-toluoil-L-tartárico seguido de cristalización fraccional y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse por formación de ésteres o amidas estereoisoméricas seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Como alternativa, los compuestos pueden resolverse usando una columna HPLC quiral. Debe apreciarse que todos los estereoisómeros, mezclas racémicas, diastereómeros y enantiómeros de los mismos se incluyen dentro del alcance de la presente divulgación.

15 Durante cualquiera de los procedimientos para preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moleculares de interés. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente usando procedimientos conocidos en la técnica.

20 En general, en las normas de nomenclatura convencionales usadas a lo largo de esta divulgación, la porción terminal de la cadena lateral designada se describe en primer lugar seguido de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por lo tanto, por ejemplo, un sustituyente "fenilalquilamido C₁-C₆-alquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo de la fórmula:



35 Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en una ubicación particular en una molécula sea independiente de sus definiciones en otra parte de esta molécula. Se aprecia que los sustituyentes y los patrones de sustitución en los compuestos de esta invención pueden seleccionarse por un experto en la técnica para proporcionar compuestos que son químicamente estables y que pueden sintetizarse fácilmente mediante técnicas conocidas en la técnica, así como los procedimientos expuestos en el presente documento.

40 Un sustituyente seleccionado "independientemente" se refiere a un grupo de sustituyentes, en el que los sustituyentes pueden ser diferentes. Por lo tanto, los números de átomos de carbono designados (por ejemplo, C₁₋₈) se referirán independientemente al número de átomos de carbono en un resto alquilo o cicloalquilo o a la porción alquilo de un sustituyente mayor en el que alquilo aparece como su raíz prefijo.

45 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, "alquilo" ya se use solo o como parte de un grupo sustituyente se refiere a cadenas de carbono lineales o ramificadas que tienen de 1 a 8 átomos de carbono o cualquier número dentro de este intervalo. El término "alcoxi" se refiere a un grupo sustituyente -Oalquilo, en el que alquilo es como se ha definido anteriormente. De forma análoga, los términos "alqueno" y "alquino" se refieren a cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen de 2 a 8 átomos de carbono o cualquier número dentro de este intervalo, en las que una cadena alqueno tiene al menos un doble enlace en la cadena y una cadena alquino tiene al menos un triple enlace en la cadena. Una cadena alquilo y alcoxi puede estar sustituida en un átomo de carbono. En los grupos de sustituyentes con múltiples grupos alquilo, tales como (alquil C₁₋₆)₂amino- los grupos alquilo C₁₋₆ del dialquilamino pueden ser iguales o diferentes.

50 El término "cicloalquilo" se refiere a anillos de hidrocarburo monocíclicos o policíclicos, saturados o parcialmente insaturados de 3 a 14 miembros de átomos de carbono. Los ejemplos de dichos anillos incluyen, y sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y adamantilo. Como alternativa, el anillo cicloalquilo puede estar condensado a un anillo benceno (cicloalquilo benzo-condensado), un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros (que contiene uno de O, S o N y, opcionalmente, un nitrógeno más) para formar un cicloalquilo heteroarilo-condensado.

65 El término "heterociclilo" se refiere a un anillo cíclico no aromático de 5 a 7 miembros en el que de 1 a 2 miembros son nitrógeno, o un anillo cíclico no aromático de 5 a 7 miembros, en el que cero, uno o dos miembros son

5 nitrógeno y hasta dos miembros son oxígeno o azufre, en el que, opcionalmente, el anillo contiene de cero a un
 10 enlaces insaturados, y, opcionalmente, cuando el anillo es de 6 ó 7 miembros, contiene hasta dos enlaces
 15 insaturados. El término "heterociclilo" incluye un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros condensado a un
 anillo benceno (heterociclilo benzo-condensado), un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros (que contiene uno de O, S
 o N y, opcionalmente, un nitrógeno más), un anillo cicloalquilo o cicloalquenilo de 5 a 7 miembros, un anillo
 heterociclilo de 5 a 7 miembros (de la misma definición que anteriormente pero ausente la opción de un anillo
 condensado adicional) o condensado con el carbono de unión de un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo
 para formar un resto espiro. Para los presentes compuestos de la invención, los miembros del anillo de átomos de
 carbono que forman el anillo heterociclilo están completamente saturados. Otros compuestos de la invención pueden
 tener un anillo heterociclilo parcialmente saturado. El término "heterociclilo" también incluye un heterociclo
 monocíclico de 5 a 7 miembros puenteado para formar anillos bicíclicos. Dichos compuestos no se considera que
 sean completamente aromáticos y no se denominan como compuestos heteroarilo. Los ejemplos de grupo
 heterociclilo incluyen, y sin limitación, pirrolinilo (incluyendo 2H-pirrol, 2-pirrolinilo o 3-pirrolinilo), pirrolidinilo, 2-
 imidazolinilo, imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y piperazinilo.

20 El término "arilo" se refiere a un anillo monocíclico insaturado aromático de 6 miembros carbono o a un
 anillo policíclico insaturado y aromático de 10 a 14 miembros de carbono. Los ejemplos de dichos anillos arilo
 incluyen, y sin limitación, fenilo, naftalenilo o antraceno. Los grupos arilo preferidos para la práctica de esta
 invención son fenilo y naftalenilo.

25 El término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático de 5 ó 6 miembros en el que el anillo consiste en
 átomos de carbono y tiene al menos un miembro heteroátomo. Los heteroátomos adecuados incluyen nitrógeno,
 oxígeno o azufre. En el caso de anillos de 5 miembros, el anillo heteroarilo contiene un miembro de nitrógeno,
 oxígeno o azufre y, además, puede contener hasta tres átomos de nitrógeno más. En el caso de anillos de 6
 30 miembros, el anillo heteroarilo puede contener de uno a tres átomos de nitrógeno. Para el caso en el que el anillo de
 6 miembros tiene tres átomos de nitrógeno, como mucho dos átomos de nitrógeno son adyacentes. Opcionalmente,
 el anillo heteroarilo esta condensado a un anillo benceno (heteroarilo benzo-condensado), un anillo heteroarilo de 5
 ó 6 miembros (que contiene uno de O, S o N y, opcionalmente, un nitrógeno más), un anillo cicloalquilo de 5 a 7
 miembros o un anillo heterociclo de 5 a 7 miembros (como se ha definido anteriormente pero ausente la opción de
 un anillo condensado más). Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, y sin limitación, furilo, tienilo, pirrolilo,
 oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo,
 piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo; los grupos heteroarilo condensados incluyen indolilo, isoindolilo, indolinilo,
 benzofurilo, benzotienilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo; bencisoxazolilo, benzotiadiazolilo,
 benzotriazolilo, quinolizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo o quinazolinilo.

35 El término "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo (por ejemplo, bencilo,
 fenetilo). De forma análoga, el término "arilalcoxi" indica un grupo alcoxi sustituido con un grupo arilo (por ejemplo,
 benciloxi).

40 El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. Los sustituyentes que están sustituidos con
 múltiples halógenos están sustituidos de manera que proporcionen compuestos que son estables.

45 Siempre que el término "alquilo" o "arilo" o cualquier de sus raíces de prefijos aparezcan en un nombre de
 un sustituyente (por ejemplo, arilalquilo, alquilamino) se interpretará como que incluye las limitaciones que se han
 dado anteriormente para "alquilo" y "arilo". Los números de átomos de carbono designados (por ejemplo, C₁-C₆) se
 referirán independientemente al número de átomos de carbono en un resto alquilo o a la porción alquilo de un
 sustituyente mayor en el que alquilo aparece como su raíz prefijo. Para los sustituyentes alquilo y alcoxi, en número
 50 de átomos de carbono designado incluye todos los miembros independientes incluidos en el intervalo especificado
 individualmente y todas las combinaciones de intervalos dentro del intervalo especificado. Por ejemplo, alquilo C₁₋₆
 incluirá metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo individualmente, así como subcombinaciones de los mismos (por
 ejemplo, C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅, C₂₋₆, C₃₋₆, C₄₋₆, C₅₋₆, C₂₋₅, etc.).

55 Los nombres de IUPAC representativos para los compuestos de la presente invención se derivaron usando
 el programa informático de nomenclatura AutoNom versión 2.1 proporcionado por Beilstein Informationssysteme.

Las abreviaturas usadas en la presente memoria descriptiva, particularmente los Esquemas y Ejemplos,
 son los que se indican a continuación:

60

65

5	BOC	= terc-butoxicarbonilo
	BuLi	= n-butil litio
	CBZ	= benciloxicarbonilo
	Comp. o Compuesto	= compuesto
10	d	= día/días
	DIPEA	= diisopropiletilamina
	DPPF	= 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
	DPPP	= 1,3-Bis(difenilfosfino)propano
	EDCI o EDC	= clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida
15	EtOAc	= acetato de etilo
	EtOH	= etanol
20	h	= hora/horas
	HMDS	= 1,1,3,3-Hexametildisilazano
	HOBt/HOBT	= hidroxibenzotiazol
	M	= molar
25	MeCN	= acetonitrilo
	MeOH	= metanol
	min	= minutos
	PyBOP	= Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidinofosfonio
	ta/TA	= temperatura ambiente
30	TFA	= ácido trifluoroacético
	OTf	= triflato
	Ts	= tosilo

35 PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS

Los compuestos representativos de la presente invención pueden sintetizarse de acuerdo con los procedimientos sintéticos generales descritos a continuación y se ilustran más particularmente en los esquemas que se indican a continuación. Ya que los esquemas son una ilustración, la invención debe interpretarse como limitante por las reacciones químicas y condiciones expresadas. La preparación de los diversos materiales de partida usados en los esquemas es bien conocida por los expertos en la técnica.

Los siguientes esquemas describen los procedimientos sintéticos generales por los que el intermedio y los compuestos diana de la presente invención pueden prepararse. Los compuestos representativos adicionales y los estereoisómeros, mezclas racémicas, diastereómeros y enantiómeros de los mismos pueden sintetizarse usando los intermedios preparados de acuerdo con los esquemas generales y otros materiales, compuestos y reactivos conocidos por los expertos en la técnica. Todos estos compuestos, estereoisómeros, mezclas racémicas, diastereómeros y enantiómeros de los mismos pretenden incluirse dentro del alcance de la presente invención.

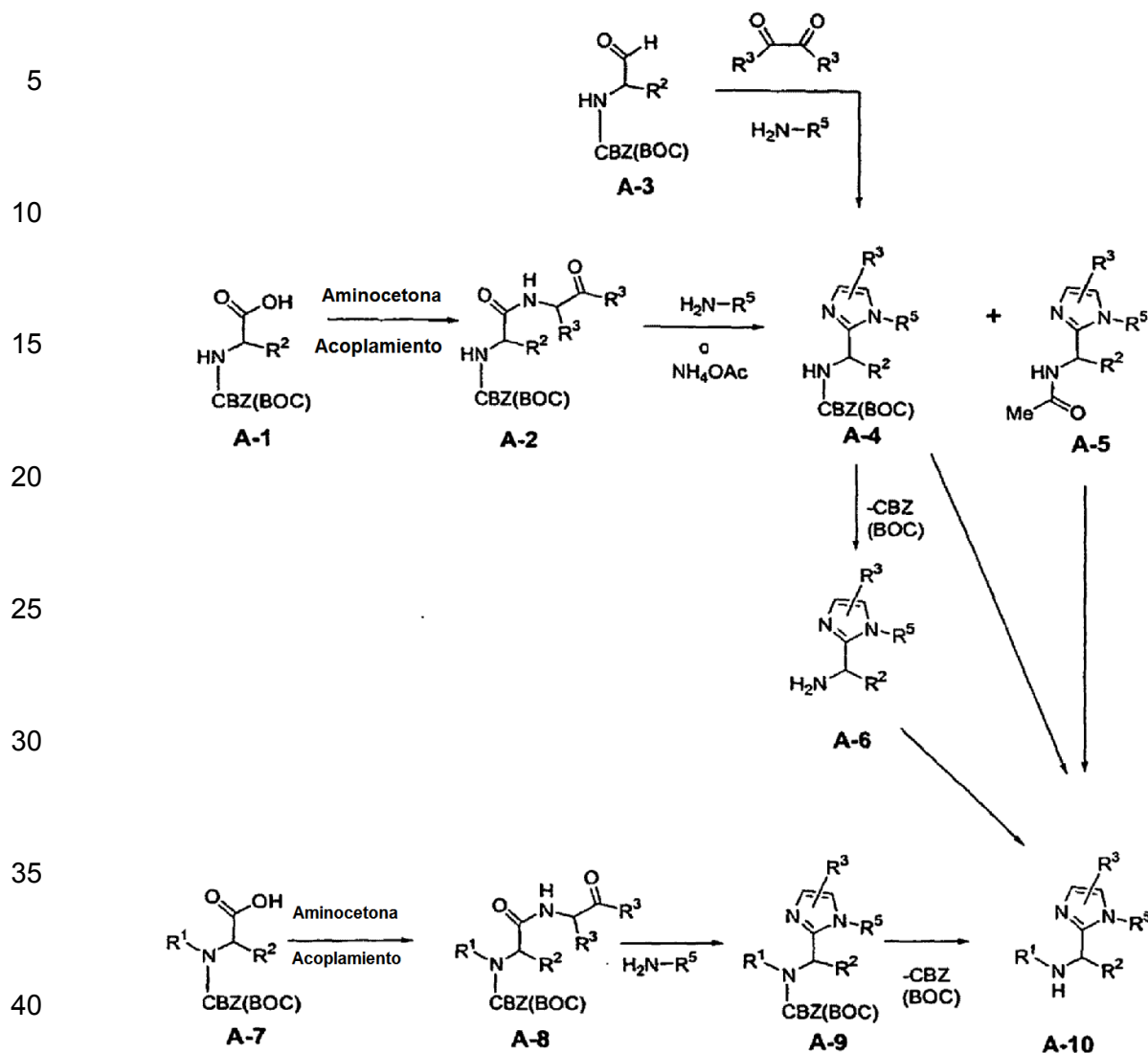
Ciertos intermedios y compuesto de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema A que se indica a continuación.

55

60

65

Esquema A



45 Un ácido carboxílico de fórmula **A-1**, disponible en el mercado o preparado mediante los protocolos indicados en la bibliografía científica, puede acoplarse a una α -aminocetona usando condiciones de acoplamiento de péptidos convencionales con un agente de acoplamiento, tal como EDCI y un aditivo, tal como HOBT para proporcionar un compuesto de fórmula **A-2**. El Compuesto **A-2** puede condensarse con una amina de la fórmula H₂N-R₅ o acetato amónico y ciclarse tras el calentamiento en ácido acético para dar un compuesto de fórmula **A-4**.

50 El grupo protector del compuesto **A-4** puede eliminarse usando las condiciones conocidas por los expertos en la técnica que son apropiadas por el grupo protector particular para proporcionar un compuesto de la fórmula **A-6**. Por ejemplo, la hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio es un procedimiento para la eliminación de un grupo protector CBZ, mientras que el tratamiento con un ácido tal como TFA es eficaz para un grupo de desprotección BOC.

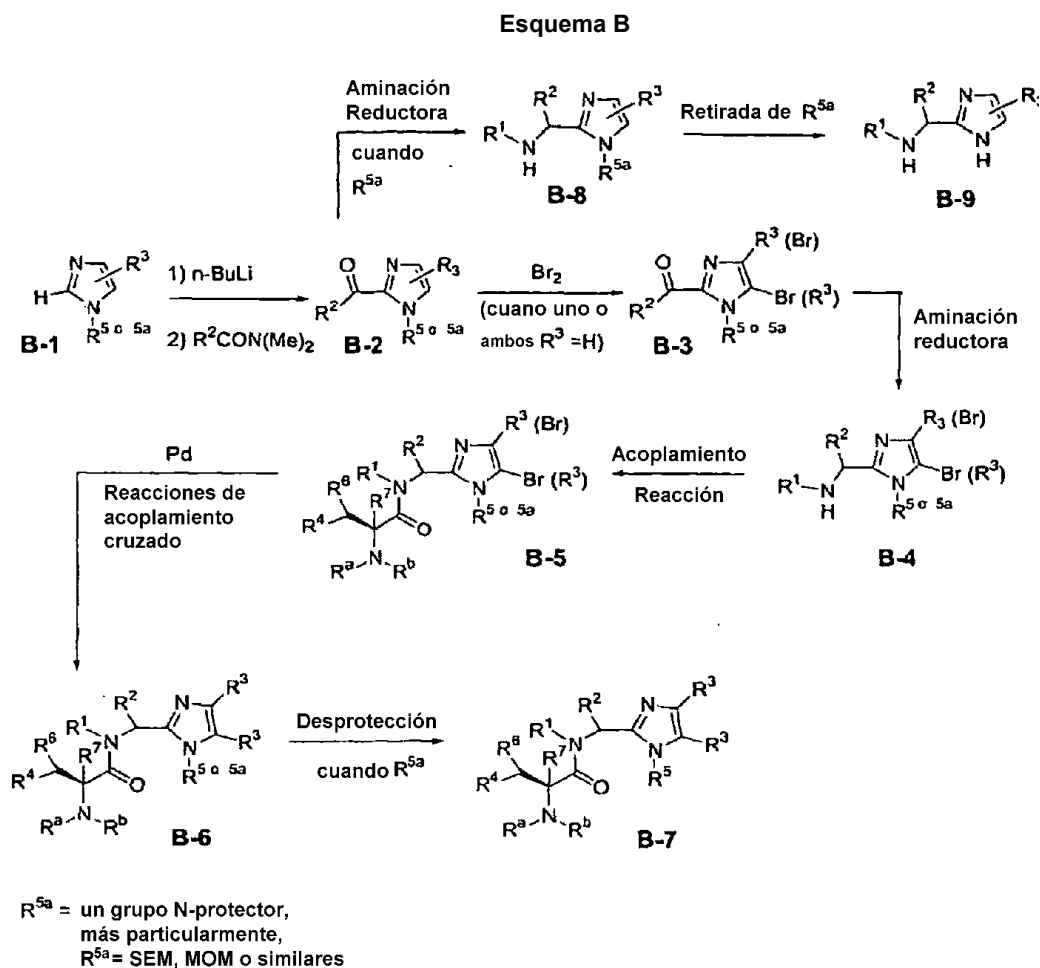
55 Un compuesto de fórmula **A-6** puede sustituirse usando aminación reductora con un aldehído o cetona sustituido apropiadamente en presencia de una fuente de hidruro, tal como borohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico que proporcionan compuestos de fórmula **A-10**.

60 Como alternativa, un compuesto de fórmula **A-3** puede condensarse con un compuesto dicarbonilo de la fórmula R₃(C=O)₂R₃ y una amina de la fórmula H₂N-R₅ tras el calentamiento en ácido acético para proporcionar un compuesto de la fórmula **A-4**. Cuando el compuesto **A-3** se protege con un grupo BOC, puede producirse un subproducto de fórmula **A-5**. Los compuestos de fórmula **A-4** o **A-5** pueden tratarse con una fuente de hidruro, tal como hidruro de litio y aluminio para dar ciertos compuestos de fórmula **A-10**.

65

De forma análoga, un compuesto de fórmula **A-7** puede acoplarse a una α -aminocetona como se ha descrito anteriormente para los compuestos de fórmula **A-1** para producir los compuestos de fórmula **A-8** correspondientes. Después, un compuesto de fórmula **A-8** puede ciclarse en presencia de una amina de fórmula H_2N-R_5 o acetato amónico y posteriormente desprotegerse como se ha descrito anteriormente para llegar a compuestos de fórmula **A-10**.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema B que se indica a continuación.



Más específicamente, un compuesto de fórmula **B-1** (en el que el imidazol nitrógeno está sustituido con R^5 , como se define en el presente documento, o R^{5a} , un grupo protector de nitrógeno, tal como SEM, MOM o similares) puede desprotonarse con una base organometálica, tal como n-butil litio y después tratarse con un amida sustituida adecuadamente para producir un compuesto de fórmula **B-2**.

El Compuesto **B-2** puede bromarse para producir una mezcla de regioisómeros de fórmula **B-3**. Un compuesto de fórmula **B-3** puede elaborarse adicionalmente a través de una aminación reductora con una amina de la fórmula H_2N-R^1 en presencia de una fuente de hidruro como se ha descrito en el Esquema A para proporcionar un compuesto de fórmula **B-4**.

La amina de un compuesto de fórmula **B-4** puede acoplarse con un ácido carboxílico adecuado en condiciones de acoplamiento de péptidos convencionales con un agente de acoplamiento, tal como EDCI y un aditivo, tal como HOBt para producir compuestos de fórmula **B-5**.

Ciertos sustituyentes R^3 de la presente invención en los que un átomo de carbono es el punto de unión pueden introducirse en un compuesto de fórmula **B-5** a través de una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metales de transición para proporcionar compuestos de fórmula **B-6**. Los catalizadores de paladio adecuados incluyen *tetraquis* trifenilfosfina paladio y similares. Los ácidos de Lewis adecuados para la reacción incluyen ácidos borónicos y similares. Los compuestos protegidos con R^{5a} pueden desprotegerse en condiciones ácidas para

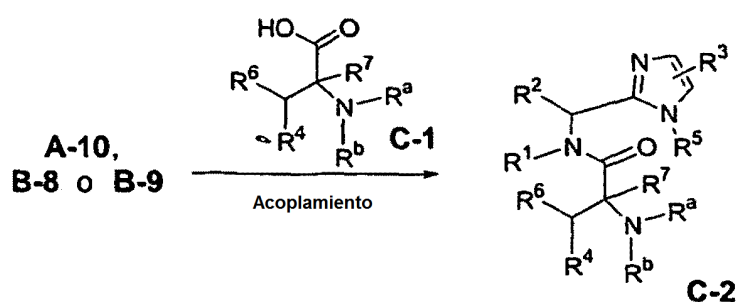
producir compuestos de fórmula **B-7**.

De una manera similar, un intermedio **B-2** cuando se protege opcionalmente con R^{5a} puede alquilarse de forma reductora usando los procedimientos que se han descrito anteriormente para dar un compuesto de fórmula **B-8** seguido de la eliminación del grupo protector R^{5a} usando las condiciones descritas en el presente documento para producir un compuesto de fórmula **B-9**.

Un experto en la técnica reconocerá que el sustituyente L (representado como O en las fórmulas del Esquema B) puede elaborarse adicionalmente para dar S o $N(R^d)$ de la presente invención usando procedimientos químicos convencionales conocidos.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema C que se indica a continuación.

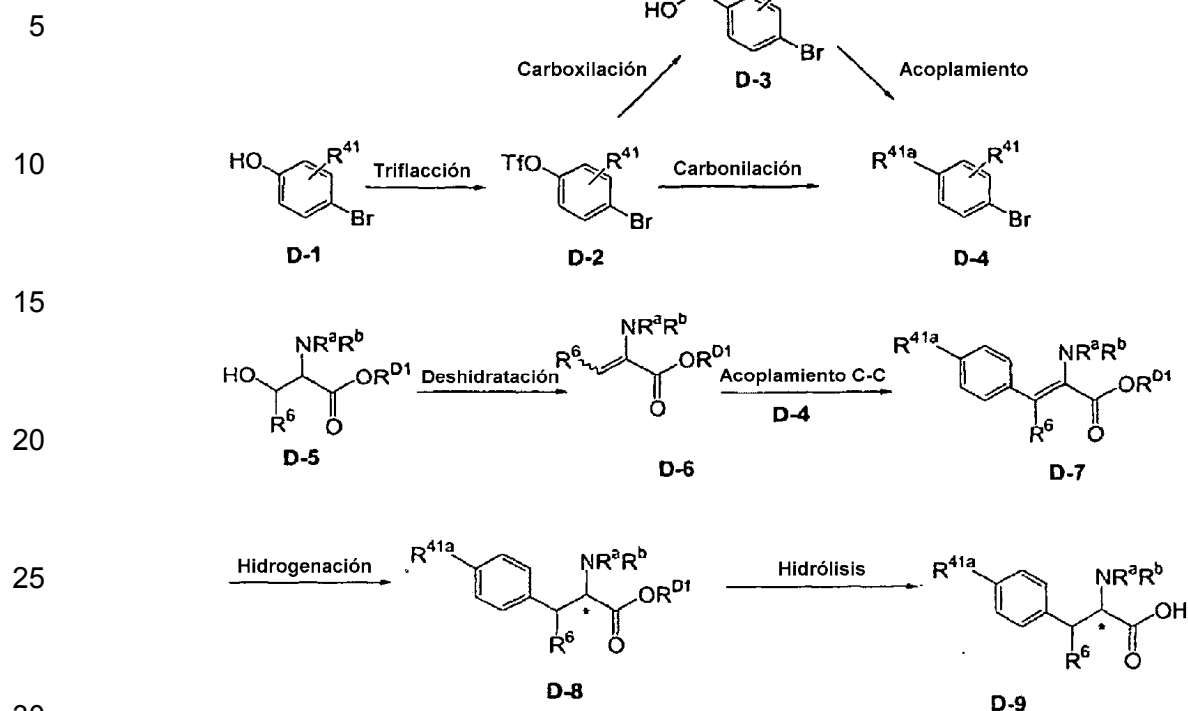
Esquema C



Más específicamente, un compuesto de fórmula **A-10**, **B-8** o **B-9** puede elaborarse para dar un compuesto de fórmula **C-2** a través del acoplamiento con un ácido carboxílico adecuado en condiciones de acoplamiento de péptidos convencionales como se ha descrito anteriormente. Un experto en la técnica reconocerá que el sustituyente L en un compuesto de fórmula **C-2** (representado como O) puede convertirse en S o $N(R^d)$ de la presente invención usando procedimientos químicos convencionales conocidos.

Los ácidos carboxílicos sustituidos adecuadamente de la presente invención pueden estar disponibles en el mercado o prepararse mediante protocolos indicados en la bibliografía científica. A continuación se representan varias rutas químicas para preparar ciertos compuestos de fórmula **C-1** en los Esquemas D y E.

Esquema D



R^{41a} = aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo C_{1-6} o (alquil C_{1-6})₂aminocarbonilo;
 R^{D1} = H, alquilo C_{1-6} o arilalquilo (C_{1-6})

Específicamente, un compuesto de fórmula **D-1** puede tratarse con anhídrido trifluorometanosulfónico para proporcionar el compuesto triflato de fórmula **D-2**. Un compuesto de fórmula **D-2** puede convertirse en un compuesto de fórmula **D-4** mediante una diversidad de rutas químicas que utilizan procedimientos químicos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el grupo bromo de un compuesto de fórmula **D-2** puede experimentar una reacción de carboxilación a través de una carbonilación inicial en una atmósfera de monóxido de carbono en presencia de un catalizador de paladio apropiado y DPPF seguido de un tratamiento acuoso básico para proporcionar un compuesto de fórmula **D-3**. Posteriormente, el grupo carboxilo puede convertirse en un sustituyente de R^{41a} de fórmula **D-4** usando condiciones de acoplamiento de péptidos convencionales. Como alternativa, un compuesto de fórmula **D-2** puede prepararse directamente a través de la carbonilación de un compuesto de fórmula **D-2** seguido de tratamiento con HMDS, o una amina primaria o secundaria.

El compuesto de fórmula **D-5**, conocido o preparado mediante procedimientos conocidos, puede tratarse con EDC en presencia de cloruro de cobre (I) para proporcionar el alqueno correspondiente de fórmula **D6**. Después, un compuesto de fórmula **D-6** puede experimentar una reacción de Heck con un compuesto de fórmula **D-4** en presencia de un catalizador de paladio apropiado y un ligando fosfato para proporcionar un compuesto de fórmula **D7**. La hidrogenación posterior del sustituyente alqueno usando procedimientos de reducción de hidrógeno convencionales proporciona un compuesto de fórmula **D-8**.

El Esquema E demuestra un procedimiento alternativo para preparar el intermedio **D-7** de la presente invención. Un compuesto de fórmula **E-1** puede elaborarse para dar un compuesto de fórmula **E-4** usando las etapas sintéticas adaptadas apropiadamente que se han descrito en el Esquema D. Un experto en la técnica reconocerá que esta transformación puede conseguirse mediante la manipulación de la secuencia de reacción. Un compuesto de fórmula **E-4** puede convertirse en su nitrilo correspondiente a través de una reacción de desplazamiento nucleófila aromática con un anión de cianuro. Un experto en la técnica reconocerá que un sustituyente de nitrilo es un síntón para un sustituyente de R^{41a} .

Un compuesto de fórmula **E-4** puede participar en una reacción de Homer Wadsworth-Emmons con un compuesto de fórmula **E-7** en presencia de una base organometálica, tal como n-butil litio para proporcionar un compuesto de fórmula **D-7**. Este intermedio puede seleccionarse como se ha descrito en el Esquema D, en el presente documento.

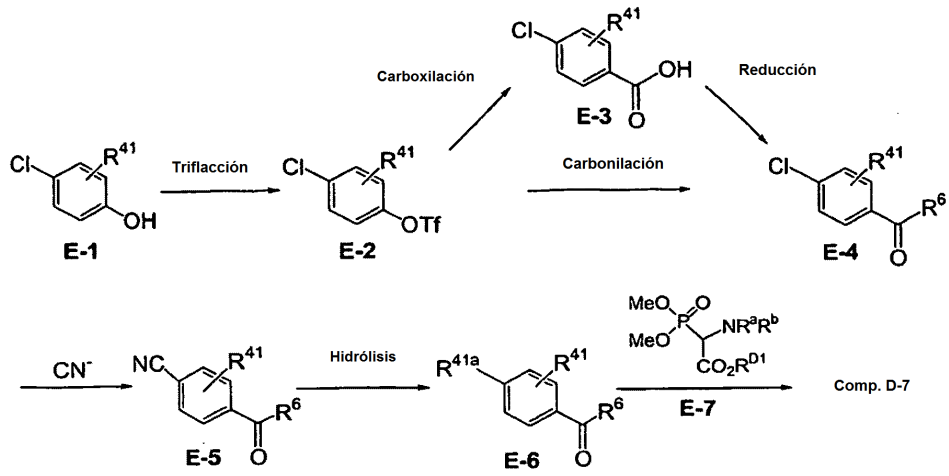
Esquema E

5

10

15

20



Ciertos compuestos de la presente invenci3n pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema F que se indica a continuaci3n.

25

Esquema F

30

35

40

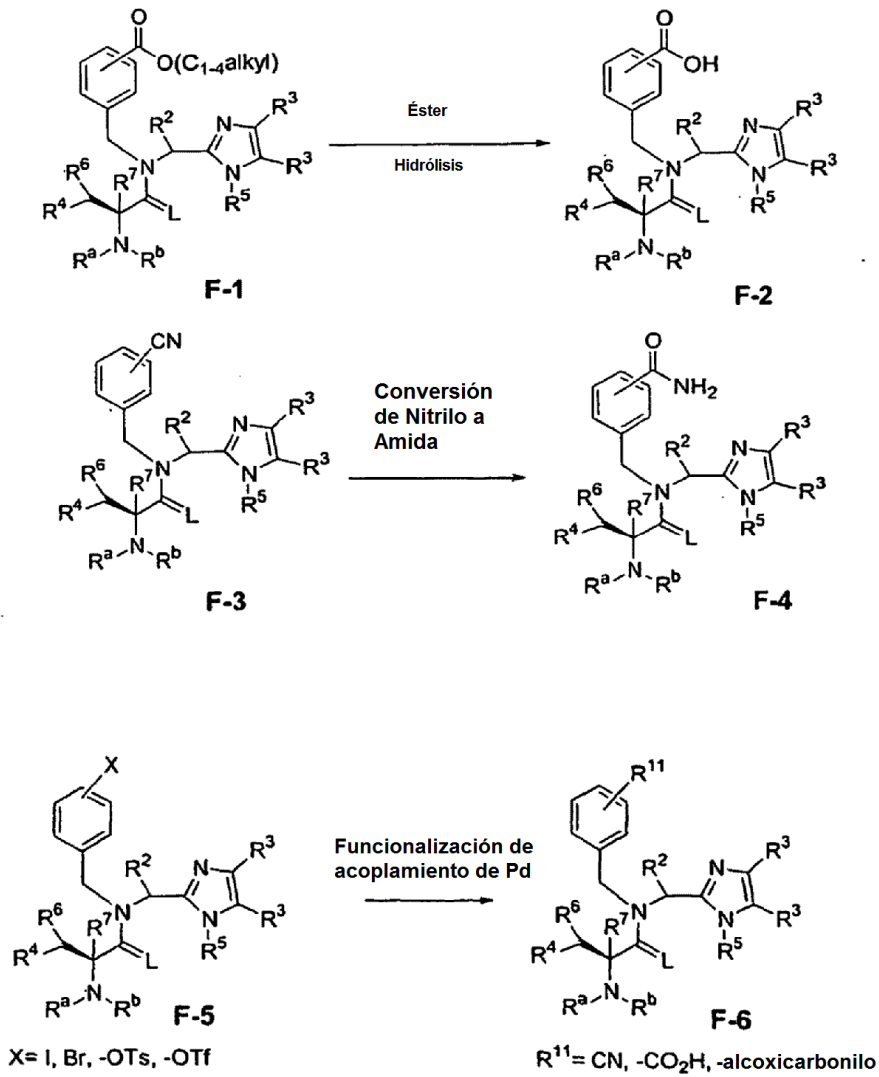
45

50

55

60

65



Más específicamente, un compuesto de fórmula **F-1**, en la que R^{11} es un alcóxicarbonilo como se ha definido anteriormente, puede saponificarse para dar su ácido correspondiente, un compuesto de fórmula **F-2**.

5 Un compuesto de fórmula **F-3**, en la que R^{11} es un sustituyente ciano puede elaborarse para dar su aminocarbonilo correspondiente, el compuesto **F-4**, por tratamiento con peróxido de hidrógeno en presencia de un anión de hidróxido. De forma análoga, cuando R^3 es un anillo arilo sustituido con ciano, puede tratarse como se ha descrito anteriormente para formar un anillo arilo sustituido con aminocarbonilo.

10 Ciertos sustituyentes de R^{11} pueden instalarse a través de una reacción de acoplamiento catalizado por paladio con un precursor X-sustituido. Por ejemplo, un compuesto de fórmula **F-5**, en la que X es yoduro, bromuro, tosilato, triflato o similares puede tratarse con $Zn(CN)_2$ en presencia de *tetraquis* trifenilfosfina paladio para dar un compuesto de fórmula **F-6** en la que R^{11} es ciano.

15 El tratamiento de un compuesto de fórmula **F-5** con $Pd(OAc)_2$ y un ligando, tal como 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno en una atmósfera de monóxido de carbono proporciona un compuesto de fórmula **F-6**, en la que R^{11} es un sustituyente carboxi.

20 Los acoplamiento catalizados por paladio que se han descrito anteriormente pueden usarse para instalar sustituyentes ciano, carboxi y alcóxicarbonilo en un anillo arilo en R^3 .

Ejemplos Específicos

25 Los compuestos específicos que son representativos de esta invención se prepararon por los siguientes ejemplos y secuencias de reacción; los ejemplos y los diagramas que representan las secuencias de reacción se ofrecen a modo de ilustración para ayudar en el entendimiento de la invención y no deben interpretarse como limitantes en ningún modo de la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen en lo sucesivo. Los presentes compuestos también pueden usarse como intermedios en ejemplos posteriores para producir más compuestos de la presente invención. No se ha tratado de optimizar los rendimientos obtenidos en ninguna de las reacciones. Un experto en la técnica sabrá cómo aumentar dichos rendimientos a través de variaciones de rutina en los tiempos de reacción, temperaturas, disolventes y/o reactivos.

35 Los reactivos se adquirieron a partir de fuentes comerciales. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) para los átomos de hidrógeno se midieron en el disolvente indicado con (TMS) como patrón interno en un espectrómetro Bruker Biospin, Inc. DPX-300 (300 MHz). Los valores se expresan en partes por millón campo abajo de TMS. Los espectros de masas (EM) se determinaron en un espectrómetro Micromass Platform LC o un espectrómetro Agilent LC usando técnicas de electronebulización. Las reacciones aceleradas por microondas se realizaron usando un instrumento de microondas CEM Discover o un Personal Chemistry Smith Synthesizer. Los compuestos estereoisoméricos pueden caracterizarse en forma de mezclas racémicas o como diastereómeros y enantiómeros separados de las mismas usando cristalografía por rayos X y otros procedimientos conocidos por un experto en la técnica. A menos que se indique otra cosa, los materiales usados en los ejemplos se obtuvieron a partir de proveedores comerciales fácilmente disponibles o se sintetizaron mediante procedimientos convencionales conocidos por un experto en la técnica de la síntesis química. Los grupos sustituyentes, que varían entre los ejemplos, son hidrógeno a menos que se indique otra cosa.

45 Ejemplo 1

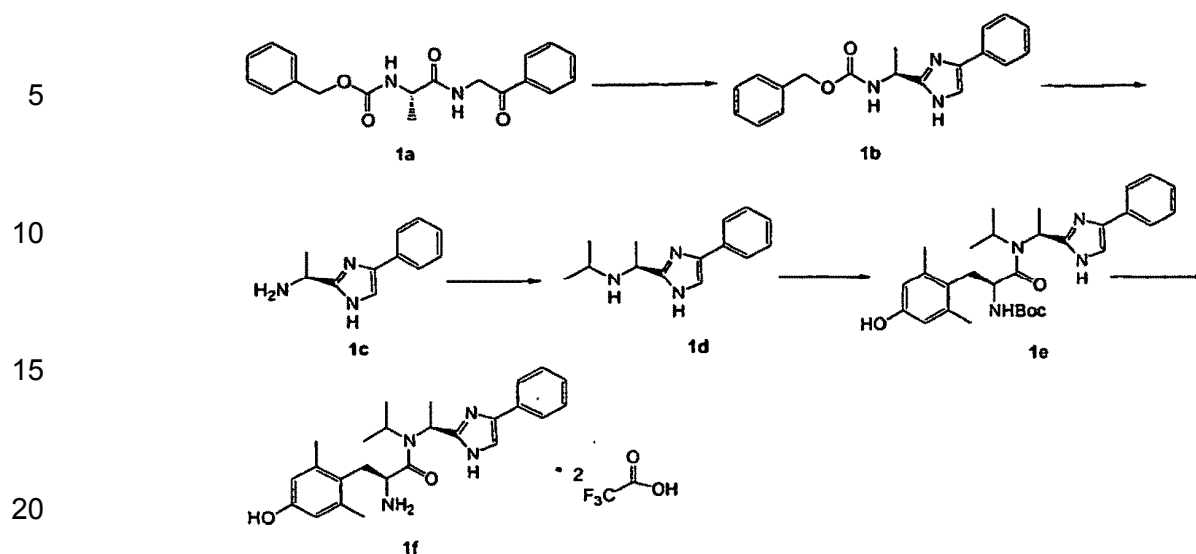
2-Amino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-N-isopropil-N-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-propionamida

50

55

60

65



A. Éster bencílico del ácido [1-(2-oxo-2-fenil-etilcarbamoil)-etil]-carbámico. A una solución de N- α -CBZ-L-alanina (2,11 g, 9,5 mmol) disponible en el mercado en diclorometano (50 ml) se le añadió clorhidrato de 2-aminoacetofenona (1,62 g, 9,5 mmol). La solución resultante se enfrió a 0 °C y se añadieron N-metilmorfolina (1,15 g, 11 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (2,55 g, 18,9 mmol) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (2,35 g, 12,3 mmol) en este orden en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃; la fase orgánica separada se lavó con ácido cítrico 2 N, una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera y después se secó sobre MgSO₄ durante una noche. Después de la filtración y la concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, EtOAc:hexano-1:1), dando el producto puro: éster bencílico del ácido [1-(2-oxo-2-fenil-etilcarbamoil)-etil]-carbámico (2,68 g, 83%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,46 (3H, d), 4,39 (1H, m), 4,75 (2H, d), 5,13 (2H, d), 5,40 (1H, m), 7,03 (1H, m), 7,36 (5H, m), 7,50 (2H, m), 7,63 (1H, m), 7,97 (2H, m). EM(EN⁺): 341,1 (100%).

B. Éster bencílico del ácido [1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-carbámico. A una suspensión de éster bencílico del ácido [1-(2-oxo-2-fenil-etilcarbamoil)-etil]-carbámico (2,60 g, 7,64 mmol) en xileno (60 ml) se le añadieron NH₄OAc (10,3 g, 134 mmol) y HOAc (5 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 7 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadió salmuera y la mezcla se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ durante una noche. Después de la filtración y la concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente, EtOAc:hexano-1:1), dando el compuesto del título (2,33 g, 95%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,65 (3H, d), 5,06 (1H, m), 5,14 (2H, c), 5,94 (1H, d), 7,32 (10H, m), 7,59 (2H, d). EM(EN⁺): 322,2 (100%).

C. 1-(4-Fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamina. A una solución de éster bencílico del ácido [1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-carbámico (1,5 g, 4,67 mmol) en metanol (25 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (0,16 g). La mezcla se agitó en un aparato de hidrogenación a ta en una atmósfera de hidrógeno (68,95 Kpa (10 psi)) durante 8 h. La filtración seguida de la evaporación a sequedad a presión reducida dio el producto en bruto 1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamina (0,88 g, 100%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,53 (3H, d), 4,33 (1H, c), 7,23 (3H, m), 7,37 (2H, m), 7,67 (2H, m). EM(EN⁺): 188,1 (38%).

D. Isopropil-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amina. Se mezclaron 1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamina (0,20 g, 1,07 mmol) y acetona (0,062 g, 1,07 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 ml) seguido de la adición de NaBH(OAc)₃ (0,34 g, 1,61 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 3 h. La reacción se interrumpió con una solución saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄. La filtración seguida de la evaporación a sequedad a presión reducida dio la isopropil-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amina en bruto (0,23 g, 100%) que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,10 (3H, d), 1,18 (3H, d), 1,57 (3H, d), 2,86 (1H, m), 4,32 (1H, m), 7,24 (2H, m), 7,36 (2H, m), 7,69 (2H, m). EM(EN⁺): 230,2 (100%).

E. Éster terc-butílico del ácido (2-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-1-[isopropil-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-carbamoil]-etil)-carbámico. A una solución de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-propiónico (0,18 g, 0,6 mmol) en DMF (7 ml) se le añadieron isopropil-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amina (0,11 g, 0,5 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,22 g, 1,6 mmol) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,12

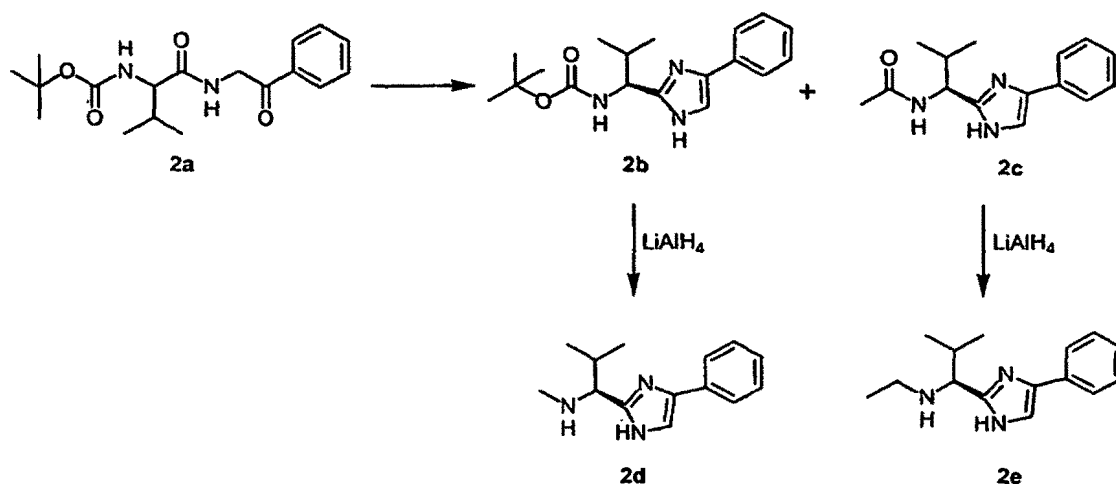
g, 0,6 mmol). La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de argón a ta durante una noche. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, HCl 1 N, una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. Después, la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: EtOAc), proporcionando el producto éster terc-butílico del ácido (2-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-1-[isopropil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-carbamoil)-etil)-carbámico (0,13 g, 50%). EM(EN⁺): 521,5 (100%).

F. 2-Amino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-N-isopropil-N-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-propionamida.

Una solución de éster terc-butílico del ácido (2-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-1-[isopropil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-carbamoil)-etil)-carbámico (0,13 g, 0,25 mmol) en ácido trifluoroacético (5 ml) se agitó a ta durante 2 h. Tras la eliminación de los disolventes, el residuo se purificó por CL preparativa y se liofilizó, dando la sal TFA del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (0,042 g). RMN ¹H (300 MHz, EDCl₃): δ 0,48 (3H, d), 1,17 (3H, d), 1,76 (3H, d), 2,28 (6H, s), 3,19 (2H, m), 3,74 (1H, m), 4,70 (1H, m), 4,82 (1H, c), 6,56 (2H, s), 7,45 (4H, m), 7,74 (2H, m). EM (EN⁺): 421,2 (100%).

Ejemplo 2

Metil-[2-metil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-propil]-amina y Etil-[2-metil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-propil]-amina



A. Éster terc-butílico del ácido [2-metil-1-(2-oxo-2-fenil-etilcarbamoil)-propil]-carbámico. El Compuesto **2a** se preparó de acuerdo con Ejemplo 1 usando los reactivos, materiales de partida y procedimientos adecuados conocidos por los expertos en la técnica.

B. Éster terc-butílico del ácido [2-metil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-propil]-carbámico. Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para la conversión del Compuesto **1a** en el Compuesto **1b**, y usando los reactivos y procedimientos adecuados conocidos por los expertos en la técnica, se preparó el éster terc-butílico del ácido [2-metil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-propil]-carbámico, Comp. **2b**.

Posterior al tratamiento, la mezcla de producto en bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyentes: CH₂Cl₂, seguido de 4:1 de CH₂Cl₂/Et₂O, después EtOAc). El procesamiento de las fracciones proporcionó 1,08 g (27%) de éster terc-butílico del ácido [2-metil-1-(2-oxo-2-fenil-etilcarbamoil)-propil]-carbámico recuperado (Comp. **2a**), 1,89 g (50%) de éster terc-butílico del ácido [2-metil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-propil]-carbámico (Comp. **2b**), y 0,60 g de una mezcla de N-[2-metil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-propil]-acetamida (Comp. **2c**) y acetamida.

El Comp. **2c** se purificó disolviéndolo en CH₃CN caliente y refrigerándolo a 0 °C. La recolección del precipitado mediante filtración por succión proporcionó 0,21 g (7%) de N-[2-metil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-propil]-acetamida, Comp. **2c**, en forma de un polvo de color blanco (HPLC: 100% @ 254 nm y 214 nm). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,63 (2H, s a), 7,33 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,25 - 7,18 (2H, m), 4,78 (1H, s a), 2,35 (1H, m a), 2,02 (3H, s), 1,03 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,7 Hz); EM (EN⁺) (intensidad relativa): 258,3 (100) (M+1).

C. Metil-[2-metil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-propil]-amina. Se añadió gota a gota una solución de éster terc-butílico del ácido [2-metil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-propil]-carbámico (0,095 g, 0,30 mmol) en THF (2,0 ml)

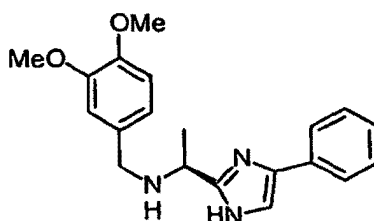
5 durante 10 min a una solución 1,0 M a reflujo de LiAlH₄ en THF (3,0 ml). La reacción se mantuvo a reflujo durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se interrumpió por tratamiento secuencial con 0,11 ml de agua fría (5 °C), 0,11 ml de NaOH al 15% en una solución acuosa y 0,33 ml de agua fría (5 °C). El sólido resultante se retiró mediante filtración por succión y el filtrado (pH 8-9) se extrajo tres veces con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, proporcionando 0,58 g (84%) de metil-[2-metil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-propil]-amina en forma de un aceite de color amarillo claro (HPLC: 97% @ 254 nm y 214 nm). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,69 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,36 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,26 (1H, s), 7,25 - 7,20 (1H, m), 3,62 (1H, d, J = 6,3 Hz), 2,35 (3H, s), 2,06 (1H, m), 0,99 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,89 (3H, d, J = 6,7 Hz); EM (EN⁺) (intensidad relativa): 230,2 (100) (M+1).

10 D. **Etil-[2-metil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-propil]-amina**. Se añadió gota a gota una solución de N-[2-metil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-propil]-acetamida (0,077 g, 0,30 mmol) en THF (2,0 ml) durante 10 min a una solución 1,0 M a reflujo de LiAlH₄ en THF (3,0 ml). La reacción se mantuvo a reflujo durante 11 h, se enfrió a ta y se interrumpió mediante tratamiento secuencial con 0,11 ml de agua fría (5 °C), 0,11 ml de NaOH al 15% en una solución acuosa y 0,33 ml de agua fría (5 °C). El sólido resultante se retiró por filtración por succión y el filtrado (pH 8-9) se extrajo tres veces con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, proporcionando 0,069 g de una mezcla 5:1 (determinada por RMN ¹H) de etil-[2-metil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-propil]-amina y el Comp. **2c** recuperado en forma de un aceite incoloro (HPLC: solapamiento de picos). RMN ¹H (300 MHz, EDCI₃): δ 7,67 (2H, s a), 7,35 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,26-7,17 (2H, m), 3,72 (1H, d, J = 6,0 Hz), 2,56 (2H, dc, J = 13,0, 7,1 Hz), 2,05 (1H, m), 1,08 (3H, t, J = 7,1 Hz), 0,97 (3H,d, J = 6,7 Hz), 0,89 (3H, d, J = 6,7 Hz); EM (EN⁺) (intensidad relativa): 244,2 (100) (M+1). Esta muestra era una cantidad suficiente para usar en la siguiente reacción sin purificación adicional.

25 Metil-[2-metil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-propil]-amina y etil-[2-metil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-propil]-amina pueden sustituirse con el Comp. **1d** del Ejemplo 1 y elaborarse, dando compuestos de la presente invención con los reactivos, materiales de partida y procedimientos de purificación adecuados conocidos por los expertos en la técnica.

30 Ejemplo 3

35 **(3,4-Dimetoxi-bencil)-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amina**



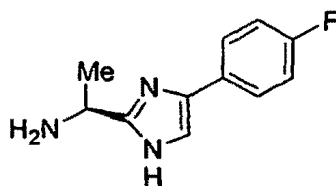
45 Una solución de 1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamina (0,061 g, 0,33 mmol) del Ejemplo 1 y 0,55 g (0,33 mmol) de 3,4-dimetoxibenzaldehído en 5 ml de metanol anhidro se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se enfrió a aproximadamente 0-10 °C en un baño de hielo durante 1 h. La reacción se trató cuidadosamente con 0,019 g (0,49 mmol) de borohidruro sódico en una porción y se mantuvo a aproximadamente 0-10 °C durante 21 h. Se añadió gota a gota HCl acuoso 2 M frío (30 gotas), la mezcla se agitó durante 5 min y después se concentró parcialmente al vacío sin calentar. El material residual se recogió en EtOAc, produciendo una suspensión que se trató con 5 ml de NaOH acuoso 3 M frío y se agitó vigorosamente hasta que se volvió transparente. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces más con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, proporcionando 0,11 g de (3,4-dimetoxi-bencil)-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amina en forma de un aceite de color amarillo claro (HPLC: 87% @ 254nm y 66% @ 214 nm). EM(EN⁺) (intensidad relativa): 338,1 (100) (M+1). Esta muestra era de una cantidad suficiente para su uso en la siguiente reacción sin purificación adicional. El compuesto del título puede sustituirse con el Comp. **1d** del Ejemplo 1 y elaborarse, dando compuestos de la presente invención con los reactivos, materiales de partida y procedimientos de purificación adecuados conocidos por los expertos en la técnica.

50 Ejemplo 4

55 **1-[4-(4-Fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etilamina**

60

65



5

10

15

20

25

A. **Éster terc-butílico del ácido {1-[4-(4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil}-carbámico.** Una mezcla de acetato amónico (19,3 g, 250 mmol) y HOAc glacial (35 ml) se agitó mecánicamente y se calentó a aproximadamente 100 °C, dando una solución incolora en 5-10 min. Después de enfriar a ta, se añadió en porciones una mezcla sólida de N-*t*-BOC-*L*-alanina (disponible en el mercado en Aldrich) y 4-fluorofenil gloxal hidrato mientras se agitaba, dando una mezcla de color amarillo. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante aproximadamente 2 h antes de enfriarse a ta. La mezcla se enfrió a 0-5 °C, después se basificó mediante la adición gota a gota de NH₄OH conc. (25 ml), H₂O (25 ml) y EtOAc (40 ml), y más cantidad de NH₄OH conc. (50 ml) para convertir la mezcla alcalina. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de dicalite para retirar un sólido de color naranja y se lavaron con NaCl acuoso saturado. Después, la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, dando 4,27 g de un residuo de color naranja-pardo. El residuo se disolvió en una solución de MeCN (22 ml) y DMSO (3 ml) y después se purificó por HPLC preparativa en una columna Kromasil 10 u C18 250 x 50 mm, eluyendo con un gradiente 35:65 de MeCN:H₂O. Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron, dando 1,77 g del producto en forma de un polvo de color amarillo-blanco (42%; sal TFA). EM: *m/z* 306,1 (MH⁺).

30

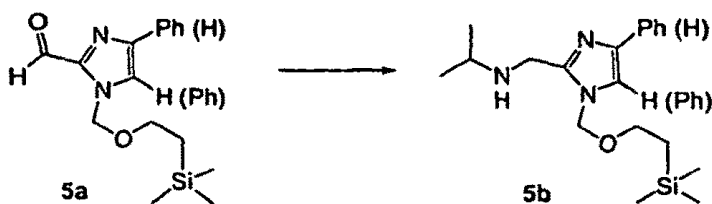
B. **1-[4-(4-Fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etilamina.** El éster terc-butílico del ácido {1-[4-(4-Fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil}-carbámico Puede desprotegerse con BOC usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para la conversión del Comp. **1e** en el Comp. **1f**. Tras la finalización de la desprotección con BOC, la amina resultante puede sustituirse con el Comp. **1c** del Ejemplo 1 y elaborarse, dando los compuestos de la presente invención con los reactivos, materiales de partida y procedimientos de purificación adecuados conocidos por los expertos en la técnica.

Ejemplo 5

35

Isopropil-[4(5)-fenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-ilmetil]-amina (mezcla de regioisómeros)

40



45

Mezcla de regioisómeros

50

55

60

A. **Regioisómeros del Comp. 5a.** A una solución enfriada de 4(5)-fenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol (Tet. Lett. 1986, 27(35), 4095-8) (7,70 g, 28,1 mmol) en THF seco (60 ml) se le añadió *n*-butil litio (2,5 M en hexano, 22,5 ml, 56,2 mmol) a -78 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h seguido de la adición de DMF (4,35 ml, 56,2 mmol). Después de agitar a -78 °C durante una hora más, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y la evaporación, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: EtOAc:hexano, 1:9), dando 4(5)-fenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbaldehído (5,11 g, 60%) en forma de una mezcla de regioisómeros. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,00 (9H, s), 2,98 (2H, t), 3,62 (2H, t), 5,83 (2H, s), 7,36 (1H, m), 7,44 (2H, m), 7,65 (1H, s), 7,86 (2H, m). EM(EN⁺): 303,0 (42%).

65

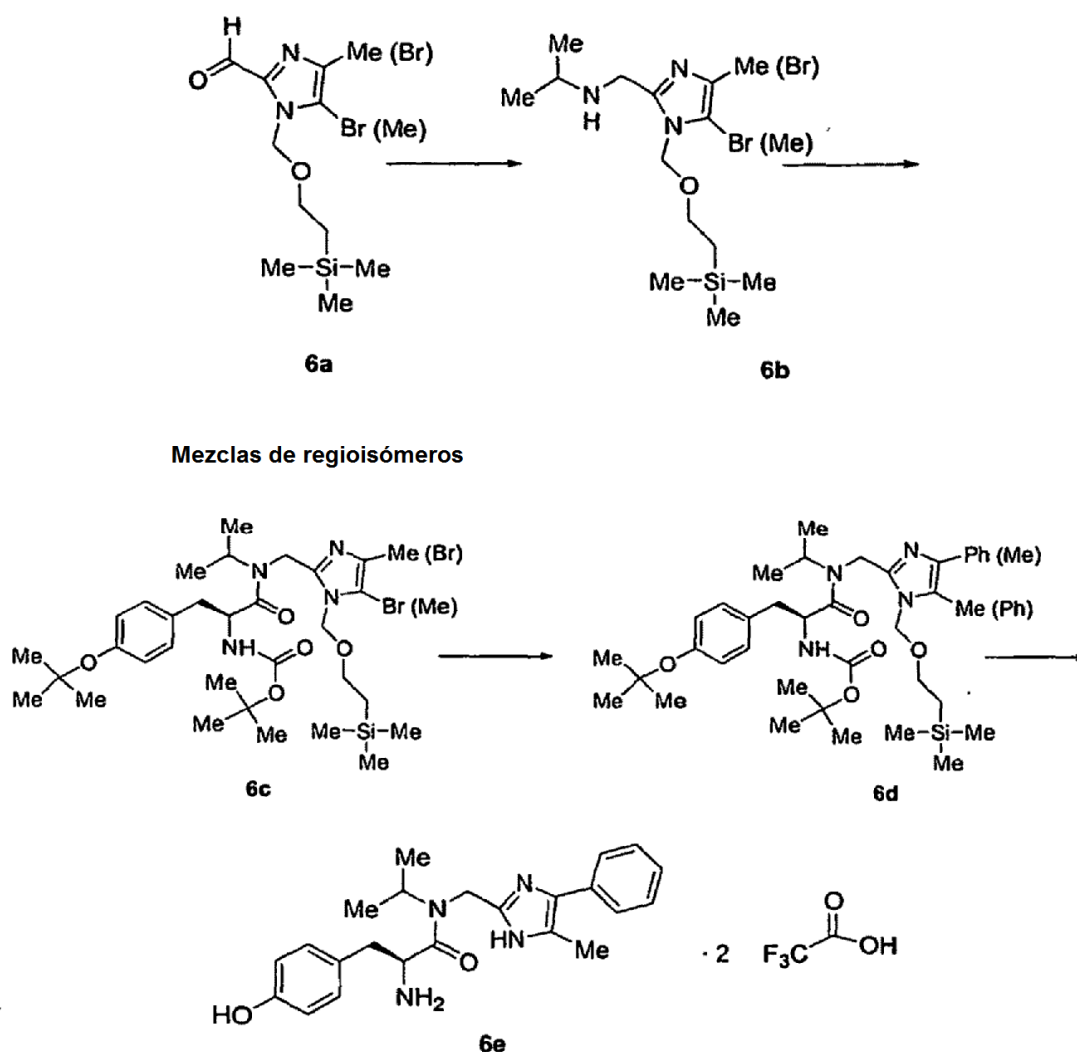
B. **Regioisómeros del Comp. 5b.** Se mezclaron isopropilamina (0,18 g, 3 mmol) y una mezcla regioisomérica de 4(5)-fenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbaldehído (0,91 g, 3 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) seguido de la adición de triacetoxiborohidruro sódico (0,95 g, 4,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de

NaHCO₃. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y la concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: CH₂Cl₂:CH₃OH, 7:3), dando isopropil-[4(5)-fenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-ilmetil]-amina (0,70 g, 68%) en forma de una mezcla de regioisómeros. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,00 (9H, s), 0,94 (2H, t), 1,11 (6H, d), 2,89 (1H, m), 3,56 (2H, t), 3,94 (2H, s), 5,39 (2H, s), 7,25 (2H, m), 7,37 (2H, m), 7,76 (2H, d). EM(EN⁺): 346,6 (75%).

El Compuesto **5b** puede sustituirse con el Comp. **1d** del Ejemplo 1 y elaborarse, dando los compuestos de la presente invención con los reactivos, materiales de partida y procedimientos de purificación adecuados conocidos por los expertos en la técnica.

Ejemplo 6

Trifluoroacetato de 2-amino-3-(4-hidroxi-fenil)-H-isopropil-H-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetil)-propionamida (1:2)



A. Regioisómeros del Comp. 6a. Se añadió lentamente bromo (1,17 ml, 22,76 mmol) a una mezcla regioisomérica enfriada con hielo de 4(5)-metil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbaldehído (5,47 g, 22,76 mmol; JOC, 1986, 51(10), 1891-4) en CHCl₃ (75 ml). La reacción se calentó a ta después de 1,5 h y después se agitó durante 1 h más. Después, la mezcla de reacción se extrajo con NaHCO₃ acuoso saturado, después la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, dando 7,46 g de material en bruto. Este material se destiló al vacío (p.e. 127-135 °C; 1 mm de Hg), produciendo 3,16 g (43%) de una mezcla regioisomérica, Comp. **6a**, en forma de un líquido amarillo, que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃) δ 0 (s, 9H), 0,9-1,0 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 3,5-3,6 (t, 2H), 5,8 (s, 2H), 9,75 (s, 1H).

B. **Regioisómeros del Comp. 6b.** Se añadió isopropil amina (0,30 g, 5 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml) a una solución a 5 °C de regioisómeros del Comp. **6a** (0,96 g, 3 mmol) en 1,2-dicloroetano (70 ml). Después de agitar durante 5 min, a la mezcla de reacción se le añadió triacetoxiborohidruro sódico puro (1,80 g, 8,5 mmol). La mezcla se calentó gradualmente a T_a y se agitó durante 24 h. En este momento, se añadió una porción más de triacetoxiborohidruro sódico (0,60 g, 2,8 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h más. Después, la reacción se enfrió a aproximadamente 10 °C y se trató mientras se agitaba con NaHCO_3 acuoso saturado. Después de agitar durante 15 min, las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida, dando 1,20 g (T.W. 1,09 g) de una mezcla regioisomérica, Comp. **6b**, en forma de un aceite de color amarillo que se usó directamente sin purificación adicional.

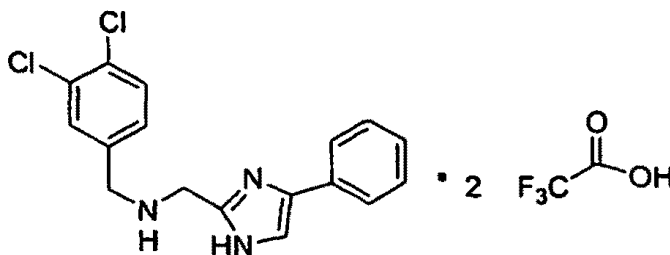
C. **Regioisómeros del Comp. 6c.** Se añadió cloroformiato de isobutilo puro (0,43 g, 3,15 mmol) a una solución a 0 °C que contenía ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-terc-butoxi-fenil)-propiónico (1,21 g, 3,6 mmol; Advanced Chem Tech), N-metilmorfolina (362 μl , 3,3 mmol) y CH_2Cl_2 (60 ml). Después de agitar durante 1,5 h, a la mezcla de reacción se le añadió el Comp. **6b** (1,09 g, 3 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se adsorbió sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 25%/hexano. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron a presión reducida, dando 715 mg (35%) de regioisómeros del Comp. **6c** en forma de un aceite transparente (TLC: EtOAc al 25%/hexano $F_r = 0,3$, homogéneo; HPLC: 100% a 254 y 214 nm, 7,51 min).

D. **Regioisómeros del Comp. 6d.** A los regioisómeros del Comp. **6c** (90 mg, 0,132 mmol) en 1,2-dimetoxietano (2 ml) se les añadió ácido fenil borónico (32,2 mg, 0,26 mmol) seguido de Na_2CO_3 (ac.) 2 M (0,53 ml, 1,06 mmol). La mezcla resultante se desgasificó con N_2 durante 5 min y después se añadió *tetraquis* trifenilfosfina paladio puro (53 mg, 0,046 mmol). El recipiente de reacción se tapó y se calentó a 80 °C durante 14 h con agitación rápida. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se secó sobre MgSO_4 , se filtró a través de dicalite y se concentró en una corriente de N_2 . El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de EtOAc y se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice (Eluyente: EtOAc al 5%-25%/hexano). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida, produciendo 55 mg (61%) en forma de una mezcla regioisomérica del Comp. **6d**, que se usó sin purificación adicional (TLC: EtOAc al 25%/hexano $F_r = 0,3$; HPLC: 100% a 254 nm; 88% a 214 nm, 6,50 min).

E. **Trifluoroacetato de 2-amino-3-(4-hidroxi-fenil)-H-isopropil-H-(5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetil)-propionamida (1:2).** Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a los regioisómeros del Comp. **6d** (55 mg, 0,081 mmol) a temperatura ambiente. Después de 6 h, el exceso de TFA se retiró en una corriente de N_2 . El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa en una columna YMC C18 100 x 20 mm. Las fracciones más puras se combinaron y se liofilizaron, dando 37 mg (74%) del compuesto del título en forma de un líofilo de color blanco (TLC: 5:1 de CHCl_3 :MeOH $F_r = 0,55$, homogéneo; HPLC: 100% a 214 nm; HPLC/EM: m/z 393 (MH^+)). RMN ^1H (MeOH- d_4) δ 0,85-0,9 (d,3H), 1,2-1,25 (d, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,05-3,1 (t, 2H), 4,0-4,15 (m, 1H), 4,55-4,6 (d, 1H), 4,7-4,85 (m, 2H), 6,65-6,7 (d, 2H), 6,95-7,0 (d, 2H), 7,45-7,6 (m, 5H).

Ejemplo 7

Trifluoroacetato de (3,4-dicloro-bencil)-(4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetil)-amina (1:2)



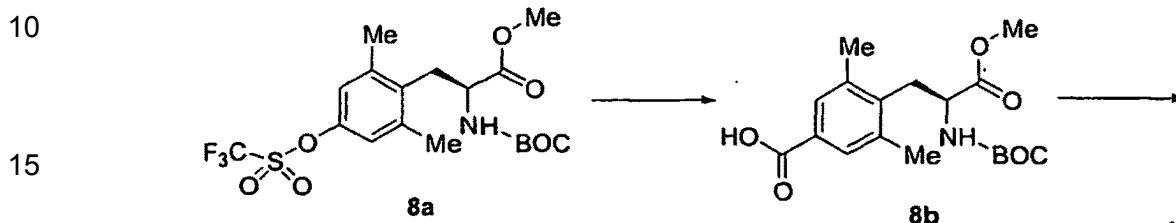
Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 5 y sustituyendo 3,4-diclorobencilamina con isopropilamina, se preparó (3,4-dicloro-bencil)-[4(5)-fenil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-ilmetil]-amina en forma de un par de regioisómeros. Una muestra (95 mg, 0,21 mmol) de este compuesto se disolvió en TFA (3 ml) a temperatura ambiente. Después de 2 h la mezcla se concentró en una corriente de nitrógeno. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa, las fracciones más puras se combinaron y se liofilizaron, produciendo el producto deseado (3,4-dicloro-bencil)-(4-fenil-1H-imidazol-2-ilmetil)-amina en forma de un líofilo de color blanquecino.

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, sustituyendo (3,4-dicloro-bencil)-(4(5)-fenil-1H-imidazol-2-ilmetil)-amina con el Comp. **1d**, los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse con los

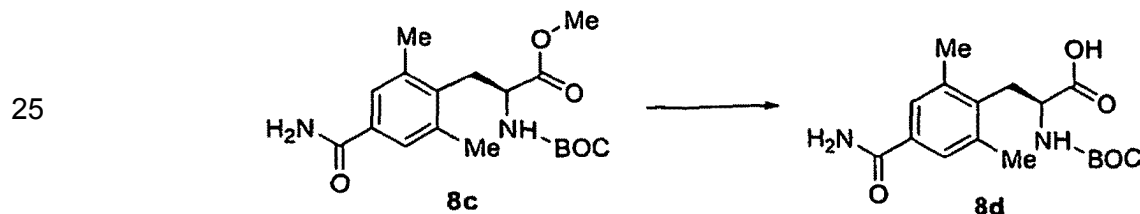
reactivos, materiales de partida y procedimientos de purificación adecuados conocidos por los expertos en la técnica.

Ejemplo 8

5 (S)-Éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(2,6-dimetil-4-trifluorometanosulfonylfenil)-propiónico



20



30

35

40

A. **(S)-éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(2,6-dimetil-4-trifluorometanosulfonylfenil)-propiónico.** A una solución fría de Boc-L-(2,6-diMe)Tyr-OMe (7,0 g, 21,6 mmol; Fuentes: Chiramer o RSP AminoAcidAnalogues) y *N*-feniltrifluorometanosulfonyl-imida (7,9 g, 22,0 mmol) en diclorometano (60 ml) se le añadió trietilamina (3,25 ml, 23,3 mmol). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 h y se calentó lentamente a ta. Tras la finalización, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua. La fase orgánica separada se lavó con una solución acuosa 1 N de NaOH, agua y se secó sobre Na₂SO₄ durante una noche. Después de la filtración y la evaporación, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: EtOAc-hexano: 3:7), dando el producto deseado (9,74 g, 99%) en forma de un aceite transparente; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,36 (9H, s), 2,39 (6H, s), 3,06 (2H, d, *J* = 7,7 Hz), 3,64 (3H, s), 4,51-4,59 (1H, m), 5,12 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 6,92 (2H, s); EM (EN⁺) (intensidad relativa): 355,8 (100) (M-Boc)+.

45

50

B. **(S)-Ácido 4-(2-terc-butoxicarbonilamino-2-metoxicarboniletíl)-3,5-dimetilbenzoico.** A una suspensión de (S)-éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(2,6-dimetil-4-trifluorometanosulfonylfenil)-propiónico (9,68 g, 21,3 mmol), K₂CO₃ (14,1 g, 0,102 mol), Pd(OAc)₂ (0,48 g, 2,13 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (2,56 g, 4,47 mmol) en DMF (48 ml) se burbujeó en CO gaseoso durante 15 min. La mezcla se calentó a 60 °C durante 8 h con un globo de CO. La mezcla fría se repartió entre NaHCO₃ y EtOAc y se filtró. La fase acuosa se separó, se acidificó con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, se extrajo con EtOAc y finalmente se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y la concentración del filtrado dieron como resultado un residuo. El residuo se recristalizó en EtOAc-hexanos, proporcionando el producto deseado (7,05 g, 94%); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,36 (9H, s), 2,42 (6H, s), 3,14 (2H, *J* = 7,4 Hz), 3,65 (3H, s), 4,57-4,59 (1H, m), 5,14 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,75 (2H, s); EM(EN⁺) (intensidad relativa): 251,9 (100) (M-Boc)+.

55

60

C. **(S)-éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenil)propiónico.** A una solución en agitación de (S)-ácido 4-(2-terc-butoxicarbonilamino-2-metoxicarboniletíl)-3,5-dimetilbenzoico (3,00 g, 8,54 mmol), PyBOP (6,68 g, 12,8 mmol) y HOBt (1,74 g, 12,8 mmol) en DMF (36 ml) se le añadieron DIPEA (5,96 ml, 34,2 mmol) y NH₄Cl (0,92 g, 17,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 40 min antes de repartirse entre la solución acuosa de NH₄Cl y EtOAc. La fase orgánica separada se lavó secuencialmente con una solución acuosa 2 N de ácido cítrico, una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄ durante una noche. Después de la filtración y la concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: EtOAc), dando el producto. (3,00 g, 100%); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,36 (9H, s), 2,39 (6H, s), 3,11 (2H, *J* = 7,2 Hz), 3,65 (3H, s), 4,53-4,56 (1H, m), 5,12 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 5,65 (1H, s a), 6,09 (1H, s a), 7,46 (2H, s); EM(EN⁺) (intensidad relativa): 250,9 (100) (M-Boc)+.

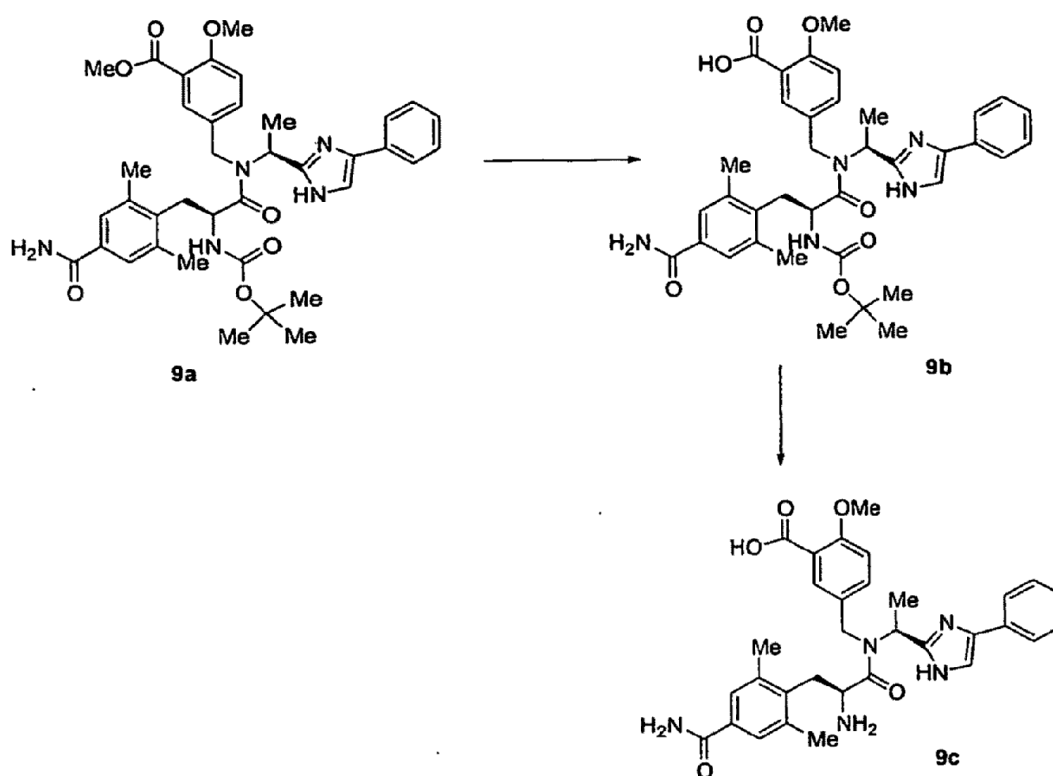
65

D. **(S)-Ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenil)-propiónico.** A una solución enfriada con hielo de éster metílico de la Etapa C (2,99 g, 8,54 mmol) en THF (50 ml) se le añadió una solución

acuosa de LiOH (1 N, 50 ml) y se agitó a 0 °C. Tras el consumo de los materiales de partida, los disolventes orgánicos se retiraron y la fase acuosa se neutralizó con HCl 1 N enfriado a 0 °C, se extrajo con EtOAc y se secó sobre Na₂SO₄ durante una noche. La filtración y la evaporación a sequedad condujeron al ácido del título, (S)-ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)propiónico (2,51 g, 87%); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,30 (9H, s), 2,32 (6H, s), 2,95 (1H, dd, J = 8,8, 13,9 Hz), 3,10 (1H, dd, J = 6,2, 14,0 Hz), 4,02-4,12 (1H, m), 7,18-7,23 (2H, m), 7,48 (2H, s), 7,80 (1H, s); EM(EN⁺) (intensidad relativa): 236,9 (6) (M-Boc)+.

Ejemplo 9

Ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-metoxi-benzoico



A. **Éster metílico del ácido 2-metoxi-5-([1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamino]-metil)-benzoico.** Usando los procedimientos que se han descrito para el Ejemplo 3, sustituyendo éster metílico del ácido 5-formil-2-metoxibenzoico (documento WO 02/22612) con 3,4-dimetoxibenzaldehído, se preparó éster metílico del ácido 2-metoxi-5-([1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamino]-metil)-benzoico.

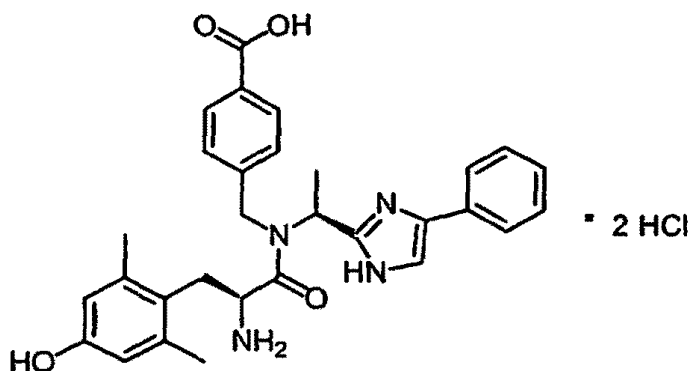
B. **Éster metílico del ácido 5-([2-terc-butoxicarbonilmetil-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-metoxi-benzoico.** Usando el procedimiento del Ejemplo 1 para la conversión del Comp. 1d en el Comp. 1e, sustituyendo éster metílico del ácido 2-metoxi-5-([1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamino]-metil)-benzoico con el Comp. 1d y sustituyendo el ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)propionico del Ejemplo 8 con el ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-propiónico, se preparó el Comp. 9a.

C. **Ácido 5-([2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-metoxi-benzoico.** Se disolvió éster metílico del ácido 5-([2-terc-butoxicarbonilmetil-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-metoxibenzoico en un sistema de disolvente mixto enfriado con hielo (0-10 °C) de THF (10 ml) y MeOH (5 ml). Se añadió gota a gota una suspensión LiOH·H₂O/agua (2,48 M; 3,77 ml), después la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo y la solución básica se neutralizó con ácido cítrico 2 N hasta que se volvió ligeramente ácida. La mezcla se concentró a presión reducida para retirar los materiales volátiles, tiempo después del cual la fase acuosa restante se extrajo con EtOAc (3 x 26 ml). Estas fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando 2,26 g (146% del valor teórico) de un sólido de color blanco amarillento pálido. Este material en bruto se disolvió en una solución al 10% de MeOH/CH₂Cl₂ y se adsorbió sobre 30 g de sílice. El material adsorbido se dividió

y se sometió a cromatografía en una columna de fase normal ISCO en dos realizaciones, usando una columna de 40 g Redi-Sep para ambas realizaciones. El sistema de disolvente era de un sistema de gradiente de MeOH/CH₂Cl₂ como se indica a continuación: Inicial CH₂Cl₂ al 100%, al 98%-92% durante 40 min; al 90% durante 12 min, y después al 88% durante 13 min. El producto deseado se eluyó limpiamente entre 44-61 min. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron a presión reducida, produciendo 1,74 g (113% del valor teórico) de ácido 5-([2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoi-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-metoxi-benzoico, Comp. **9b**, en forma de un sólido de color blanco.

D. **Ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoi-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-metoxi-benzoico.** Una porción del Comp. **9b** (0,27 g, 0,41 mmol) se disolvió en EtOAc (39 ml)/THF (5 ml), se filtró y se trató posteriormente con HCl gaseoso durante 15 min. Después de la finalización de la adición de HCl, la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se formó un precipitado sólido. Después de 5 h, la reacción apareció completa al >97% por LC (@ 214 nm; 2,56 min.). La agitación continuó durante 3 d, después el producto sólido recogió y se aclaró con una pequeña cantidad de EtOAc. El sólido resultante se secó a alto vacío a reflujo con tolueno durante 2,5 h, produciendo 0,19 g (71%) del Comp. **9c** deseado en forma de una sal di-HCl sólida de color blanco.

Ejemplo 10



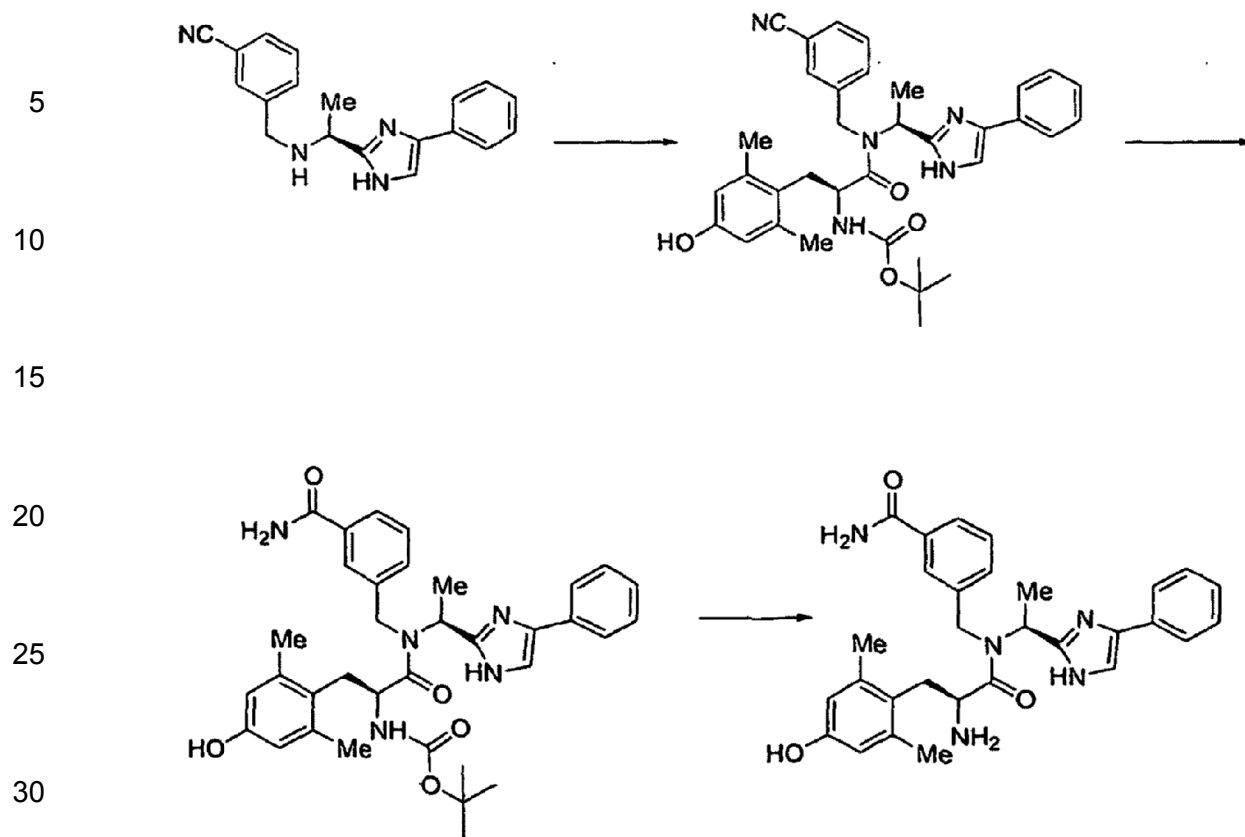
A. **Éster metílico del ácido 4-([1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamino]-metil)-benzoico.** Usando el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 3, sustituyendo el éster metílico del ácido 4-formil-benzoico con 3,4-dimetoxibenzaldehído, se preparó el éster metílico del ácido 4-([1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamino]-metil)-benzoico.

B. **Éster metílico del ácido 4-([2-amino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-benzoico.** Se sustituyó el éster metílico del ácido 4-([1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamino]-metil)-benzoico con el Comp. **1d** del Ejemplo 1 y se elaboró de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 para preparar el producto.

C. **Ácido 4-([2-amino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-benzoico.** Una solución de éster metílico del ácido 4-([2-amino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-benzoico (sal TFA), (0,043 g, 0,067 mmol) en 5 ml de THF se enfrió en un baño de hielo. Se añadió una solución acuosa fría (5-10 °C) 3 M de LiOH (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente mientras se enfriaba. Se añadió gota a gota HCl acuoso 2 M enfriado (5-10 °C) (7,5 ml) para neutralizar la mezcla se agitó durante 5 min y después se concentró parcialmente al vacío sin calentar. La suspensión acuosa resultante se extrajo siete veces con EtOAc. Los extractos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron, proporcionando 0,030 g de ácido 4-([2-amino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-benzoico en forma de un polvo de color blanco. El material se recogió en EtOH y se trató con HCl 1 M en Et₂O. La solución se concentró y el residuo se trituró con CH₃CN. Una muestra de 0,021 g (53%) de ácido 4-([2-amino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-benzoico se recogió en forma de su sal HCl. EM (EN⁺) (intensidad relativa): 513,2 (100) (M+1).

Ejemplo 11

3-([2-Amino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-benzamida



35 A. 3-[[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamino]-metil]-benzonitrilo. Usando el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 3, sustituyendo 3-formil-benzonitrilo con 3,4-dimetoxibenzaldehído, se preparó el producto.

40 B. Éster terc-butílico del ácido [1-((3-ciano-bencil)-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-carbamoil)-2-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-etil]-carbámico. Se sustituyó 3-[[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamino]-metil]-benzonitrilo con el Comp. **1d** del Ejemplo 1 y se elaboró de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 para preparar el producto.

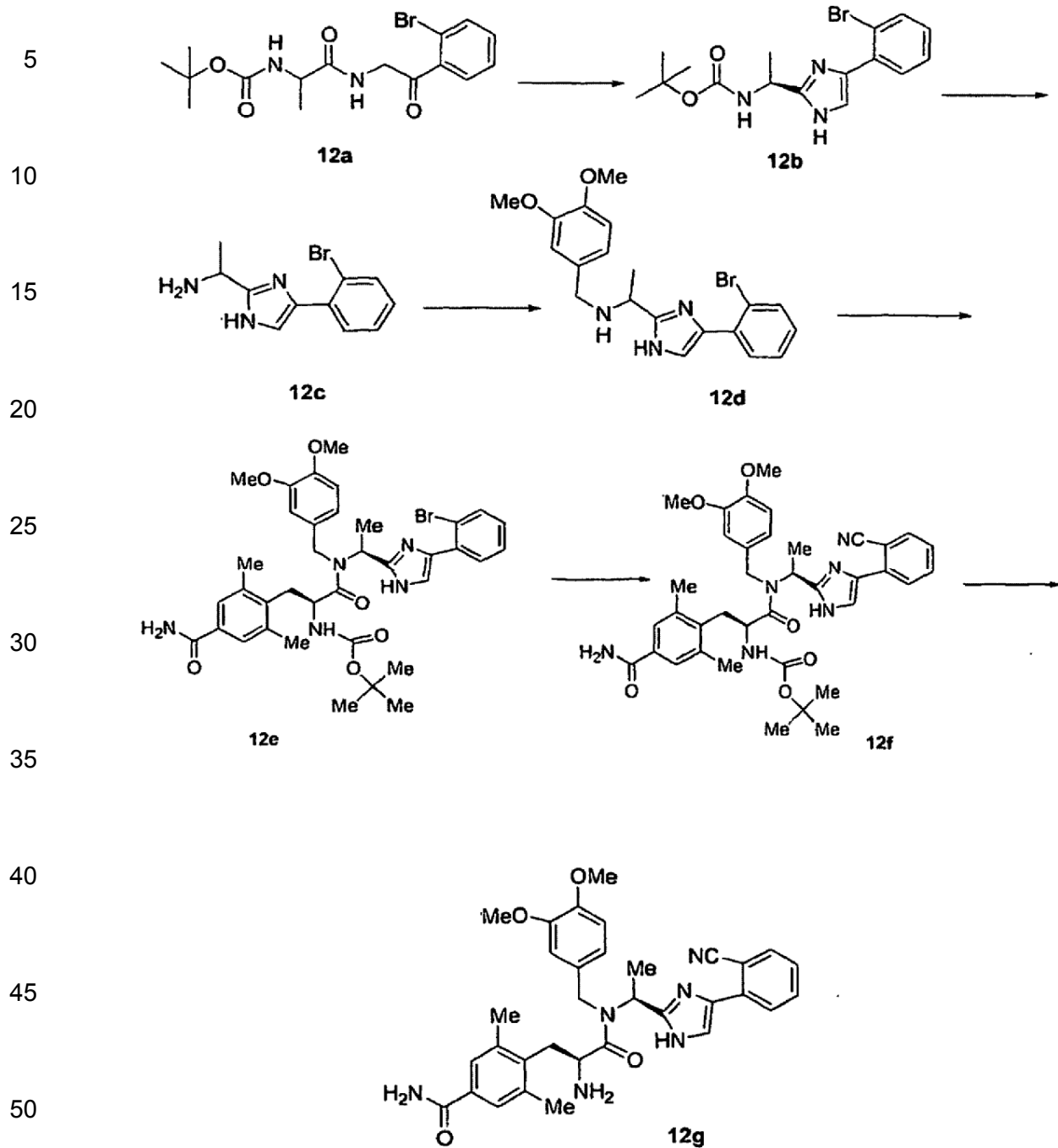
45 C. Éster terc-butílico del ácido [1-((3-carbamoil-bencil)-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-carbamoil)-2-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-etil]-carbámico. Una solución de éster terc-butílico del ácido [1-((3-ciano-bencil)-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-carbamoil)-2-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-etil]-carbámico (0,070 g, 0,12 mmol) en 3 ml de EtOH se trató con 1,0 ml de peróxido de hidrógeno al 30% seguido inmediatamente de 0,1 ml de una solución acuosa 6 M de NaOH. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 18 h y se inactivó vertiéndola en agua enfriada (5-10 °C). La solución acuosa se extrajo cinco veces con Et₂O y los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, proporcionando 0,051 g de éster terc-butílico del ácido [1-((3-carbamoil-bencil)-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-carbamoil)-2-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-etil]-carbámico en forma de un residuo incoloro (HPLC: 84% @ 254 nm y 77% @ 214 nm). EM (EN⁺) (intensidad relativa): 612,5 (100) (M+1). Esta muestra era de una cantidad suficiente para su uso en la siguiente reacción sin purificación adicional.

50 D. 3-((2-Amino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-propionil)-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-benzamida. El éster terc-butílico del ácido [1-((3-carbamoil-bencil)-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-carbamoil)-2-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-etil]-carbámico puede desprotegerse con BOC usando el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1 para la conversión del Comp. **1e** en el Comp. **1f**, proporcionando el compuesto del título.

Ejemplo 12

60 **4-{2-Amino-2-[[1-[4-(2-ciano-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil]-3,4-dimetoxi-bencil]-carbamoil]-etil}-3,5-dimetil-benzamida**

65



55 A. Éster terc-butílico del ácido {1-[2-(2-bromo-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-etil}-carbámico. El Compuesto **2a** se preparó de acuerdo con Ejemplo 1 usando los reactivos, materiales de partida y procedimientos adecuados conocidos por los expertos en la técnica.

60 B. Éster terc-butílico del ácido {1-[4-(2-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil}-carbámico. Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para la conversión del Compuesto **1a** en el Compuesto **1b**, y usando los reactivos y procedimientos adecuados conocidos por los expertos en la técnica, se preparó el Comp. **12b**.

65 C. 1-[4-(4-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etilamina. Usando el procedimiento que se ha descrito para la conversión del Comp. **1e** en **1f**, se preparó el Compuesto **12c**.

D. Éster terc-butílico del ácido [1-[[1-[4-(2-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil]-(3,4-dimetoxi-bencil)-

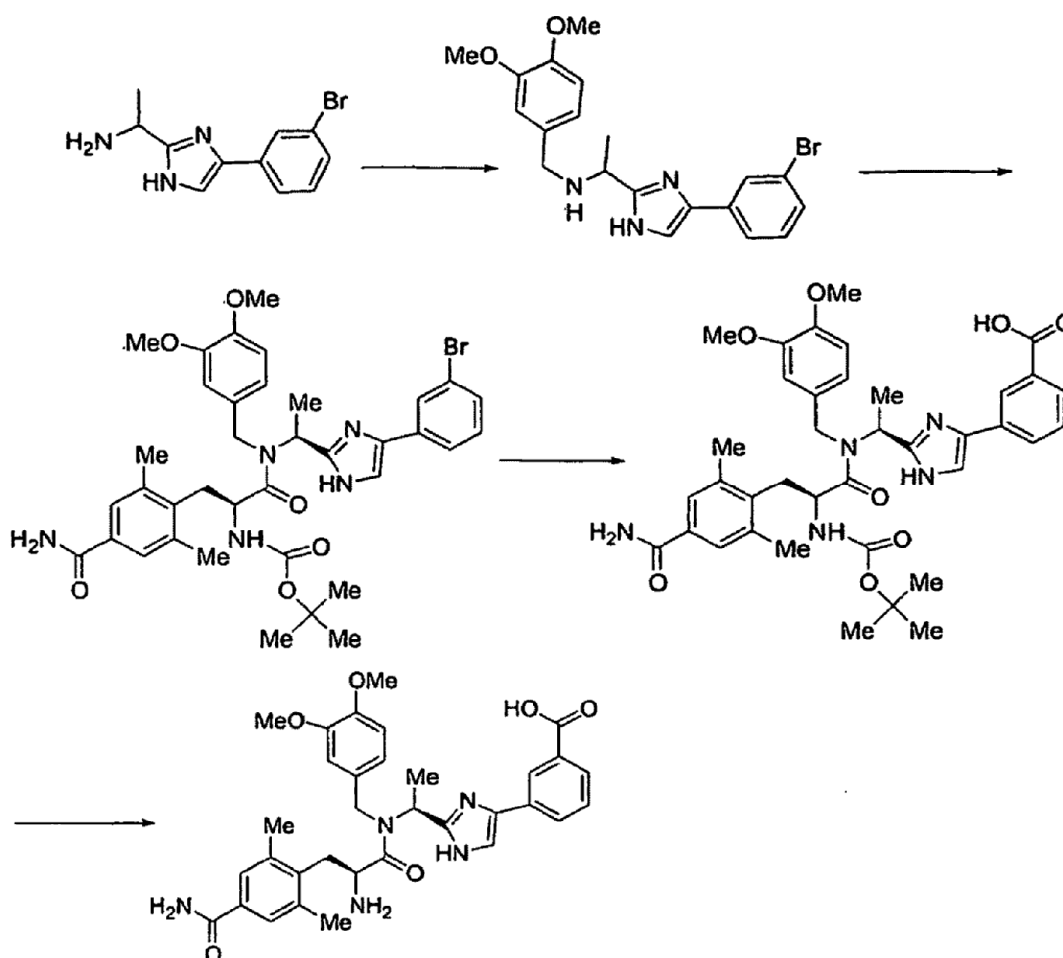
carbamoil]-2-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-etil]-carbámico. Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 9, Etapa D, y sustituyendo 1-[4-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etilamina con 1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil-amina, se preparó el producto.

5 E. **Éster terc-butílico del ácido {2-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-1-[[1-[4-(2-ciano-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil]-3,4-dimetoxi-bencil]-carbamoil]-etil]-carbámico.** A una solución de éster terc-butílico del ácido [1-[[1-[4-(2-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil]-3,4-dimetoxi-bencil]-carbamoil]-2-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-etil]-carbámico (294 mg; 0,4 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió $Zn(CN)_2$ (28 mg; 0,24 mmol). La mezcla resultante se desgasificó con argón durante 5 min, después se añadió $Pd(PPh_3)_4$ puro (92 mg; 0,08 mmol) y el sistema se calentó inmediatamente a 100 °C. Después de calentar durante 6 h, la reacción se enfrió a ta y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se sometió a HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo/TFA al 0,1%). Las fracciones de interés se combinaron, se basificaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajeron dos veces con EtOAc. Los extractos de EtOAc se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron, proporcionando 146 mg (54%) de éster terc-butílico del ácido {2-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-1-[[1-[4-(2-ciano-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil]-3,4-dimetoxi-bencil]-carbamoil]-etil]-carbámico deseado (HPLC: 96% @ 254 nm y 97% @ 214 nm). Esta muestra era de una cantidad suficiente para su uso en la siguiente reacción sin purificación adicional.

20 F. **4-{2-Amino-2-[[1-[4-2-ciano-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil]-3,4-dimetoxi-bencil]-carbamoil]-etil}-3,5-dimetil-benzamida.** El éster terc-butílico del ácido {2-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-1-[[1-[4-(2-ciano-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil]-3,4-dimetoxi-bencil]-carbamoil]-etil]-carbámico puede desprotegerse con BOC usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para la conversión del Comp. 1e en el Comp. 1f, dando el compuesto del título.

25 Ejemplo 13

Ácido 3-(2-{1-[[2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-3,4-dimetoxi-bencil]-amino}-etil)-1H-imidazol-4-il)-benzoico



A. **1-[4-(3-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etilamina**. Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, y los materiales de partida y reactivos sustituidos de forma apropiada, se preparó 1-[4-(3-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etilamina.

5 B. **{1-[4-(3-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil}-(3,4-dimetoxi-bencil)-amina**-. Usando el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 3, y sustituyendo 1-[4-(3-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etilamina con 1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etilamina, se preparó el producto.

10 C. **Éster terc-butílico del ácido [1-{{1-[4-3-bromo-fenil]-1H-imidazol-2-il}-etil}-3,4-dimetoxi-bencil]-carbamoil}-2-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-etil]-carbámico**. Usando el procedimiento del Ejemplo 1 para la conversión del Comp. **1d** en el Comp. **1e**, sustituyendo {1-[4-(3-Bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil}-(3,4-dimetoxi-bencil)-amina con el Comp. **1d** y sustituyendo ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propiónico del Ejemplo 8 con ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)-propiónico, se preparó el producto.

15 D. **Ácido 3-(2-{1-[[2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-(3,4-dimetoxi-bencil)-amino]-etil}-1H-imidazol-4-il)-benzoico**. A una solución de éster terc-butílico del ácido [1-{{1-(4-(3-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il)-etil}-(3,4-dimetoxi-bencil)-carbamoil}-2-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-etil]-carbámico (290 mg; 0,40 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió K₂CO₃ (262 mg; 1,9 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con argón durante 5 min. En este momento, se añadieron Pd(OAc)₂ (8,9 mg; 0,04 mmol) y 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno (46 mg; 0,083 mmol). Después, se burbujeó monóxido de carbono a través de la mezcla resultante durante 10 min a ta, la reacción se tapó y se calentó a 100 °C durante 6 h. Después de enfriar a ta la mezcla se repartió entre EtOAc y agua, se filtró a través de Celite y después se separó. Después, la fase acuosa se lavó con una segunda porción de EtOAc. Después, la fase acuosa se acidificó a pH 5 con ácido cítrico 2 N y la solución acuosa resultante se extrajo con EtOAc (4 x). Estos últimos extractos de EtOAc se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando el producto en bruto (HPLC: 87% a 254 nm).

20 E. **Ácido 3-(2-{1-[[2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propionil]-(3,4-dimetoxi-bencil)-amino]-etil}-1H-imidazol-4-il)-benzoico**. El ácido 3-(2-{1-[[2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-(3,4-dimetoxi-bencil)-amino]-etil}-1H-imidazol-4-il)-benzoico puede desprotegerse con BOC usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para la conversión del Comp. **1e** en el Comp. **1f**, dando el compuesto del título.

Ejemplo 14

35 **4-(2-Amino-2-[[2-hidroxi-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-isopropil-carbamoil]-etil)-3,5-dimetil-benzamida**

40

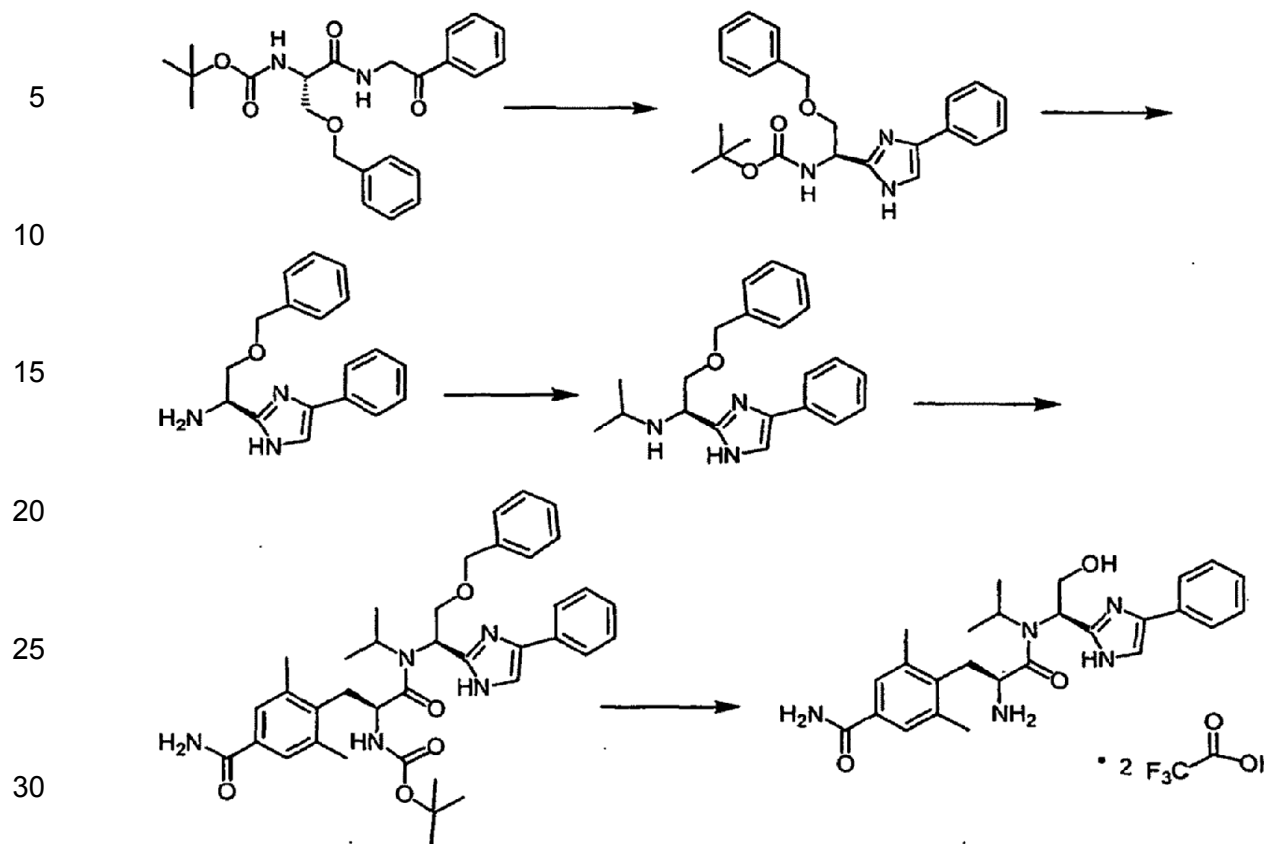
45

50

55

60

65



A. Éster *tert*-butílico del ácido [2-benciloxi-1-(2-oxo-2-fenil-etilcarbamoil-etil)-carbámico]. El producto se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y sustituyendo *N*- α -BOC-*L*-serina bencil éster con *N*- α -CBZ-*L*-alanina.

B. Éster *tert*-butílico del ácido [2-benciloxi-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il-etil)-carbámico]. Por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para la conversión del Comp. 1a en el Comp. 1b, el éster *tert*-butílico del ácido [2-benciloxi-1-(2-oxo-2-fenil-etilcarbamoil-etil)-carbámico] se convirtió en el producto.

C. [2-Benciloxi-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il-etil)amina]. El éster *tert*-butílico del ácido [2-benciloxi-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il-etil)-carbámico] puede desprotegerse con BOC usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para la conversión del Comp. 1e en el Comp. 1f, dando el producto.

D. [2-Benciloxi-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il-etil)-isopropil-amina]. Mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para la conversión del Comp. 1c en el Comp. 1d, se convirtió [2-benciloxi-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il-etil)amina] en el producto.

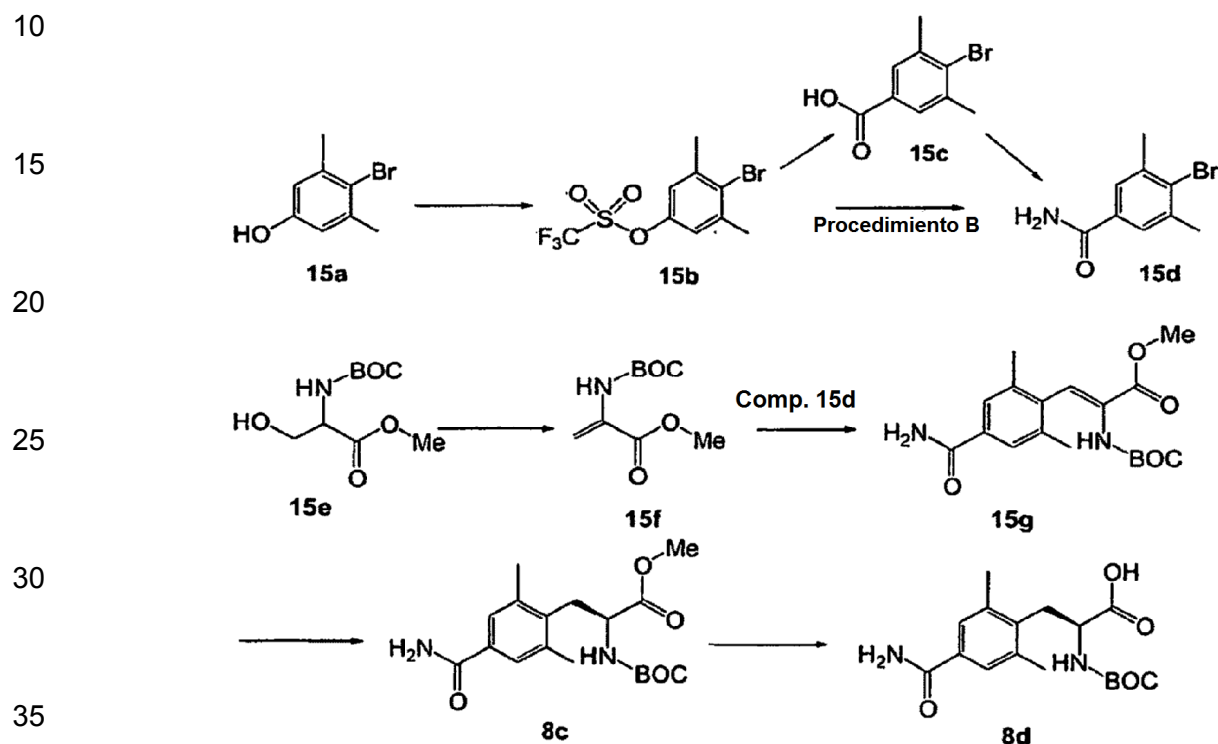
E. Éster *tert*-butílico del ácido [1-[[2-benciloxi-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il-etil)-isopropil-carbamoil]-2-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-etil]-carbámico]. Usando el procedimiento del Ejemplo 1 para la conversión del Comp. 1d en el Comp. 1e, sustituyendo [2-benciloxi-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il-etil)-isopropilamina] con Comp. 1d y sustituyendo ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propiónico del Ejemplo 8 con ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-propiónico, se preparó el producto.

F. 4-(2-Amino-2-[[2-hidroxi-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il-etil)-isopropil-carbamoil]-etil]-3,5-dimetil-Benzamida (sal TFA). Una solución de éster *tert*-butílico del ácido [1-[[2-benciloxi-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il-etil)-isopropil-carbamoil]-2-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-etil]-carbámico (0,287 g, 0,439 mmol) en cloroformo (10 ml) se enfrió en un baño de hielo y se trató con 0,62 ml (4,4 mmol) de yodotrimetilsilano. La reacción, que se enturbió inmediatamente, se calentó lentamente a temperatura ambiente mientras se agitaba. Después de 16 h, la reacción se enfrió en un baño de hielo a 5-10 °C y se trató con 100 ml de MeOH. La mezcla inactivada se agitó a 5-10 °C durante 30 min, se retiró del baño de hielo, se agitó durante 30 min más y se concentró al vacío, obteniendo 0,488 g de un residuo de color naranja que se sometió a HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo/TFA al 0,1%). Las fracciones de interés se combinaron y la muestra se liofilizó, proporcionando 0,150 g (59%) de 4-(2-amino-2-[[2-

hidroxi-1-(4- fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-isopropilcarbamoil)-etil)-3,5-dimetil-benzamida (sal TFA) en forma de un polvo de color blanco (HPLC: 99% @ 254 nm y 100% @ 214 nm). EM (EN⁺) (intensidad relativa): 464,1 (100) (M+1).

Ejemplo 15

(S)-Ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propiónico



A. **4-bromo-3,5-dimetil-fenil éster del ácido trifluorometanosulfónico.** A una solución enfriada (0 °C) de 4-bromo-3,5-dimetilfenol (3,05 g, 15,2 mmol) en piridina (8 ml) se le añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (5,0 g, 17,7 mmol). Después de la finalización de la adición, la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 min y después a ta durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua y después se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron secuencialmente con agua, HCl 2 N (2 x) y salmuera y después se secaron sobre MgSO₄. La filtración y la evaporación a sequedad proporcionaron el Compuesto **15b** (5,30 g, 95%) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,45 (6H, s), 7,00 (2H, s).

B. **Ácido 4-bromo-3,5-dimetilbenzoico.** A una solución del Compuesto **15b** (6,57 g, 19,7 mmol) en DMF (65 ml) se le añadieron K₂CO₃ (13,1 g, 94,7 mmol), Pd(OAc)₂ (0,44 g, 1,97 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (2,29 g, 4,14 mmol). La mezcla resultante se burbujeó en CO gaseoso durante 10 min y se calentó a 60 °C durante 7,5 h con un globo de CO(g). La mezcla enfriada se repartió entre NaHCO₃ acuoso y EtOAc y se filtró. La fase acuosa se separó, se acidificó con HCl 6 N acuoso, se extrajo con EtOAc y finalmente se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y la concentración del filtrado dieron como resultado el Compuesto **15c** en bruto en forma de un residuo de color pardo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

C. **4-Bromo-3,5-dimetil-benzamida.** A una suspensión del Compuesto **15c** en DCM (40 ml) se le añadió SOCl₂ (3,1 ml, 42 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Tras la retirada del disolvente por evaporación, el residuo se disolvió en DCM (40 ml) y se añadió hidróxido de amonio (NH₃ al 28% en agua, 2,8 ml). La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h y se concentró. El residuo se diluyó con H₂O, se extrajo con EtOAc y la porción orgánica se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y la evaporación, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente: EtOAc), dando el Compuesto **15d** (2,90 g, al 65% en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN): δ 2,45 (6H, s), 5,94 (1H, s a), 6,71 (1H, s a), 7,57 (2H, s); EM(EN⁺) (intensidad relativa): 228,0 (100%) (M+1).

Método B: Una mezcla del Compuesto **15b** (3,33 g, 10 mmol), PdCl₂ (0,053 g, 0,3 mmol), hexametildisilazano (HMDS, 8,4 ml, 40 mmol) y dppp (0,12 g, 0,3 mmol) se burbujeó con CO gaseoso durante 5 min y después se agitó en un globo de CO a 80 °C durante 4 h. A la mezcla de reacción se le añadió MeOH (5 ml). La

mezcla se agitó durante 10 min, se diluyó con H₂SO₄ 2 N (200 ml) y después se extrajo con EtOAc. El extracto de EtOAc se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera y después se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y la evaporación del filtrado resultante dio un residuo, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: EtOAc), dando el Compuesto **15d** (1,60 g, 70%) en forma de un sólido de color blanco.

D. **Éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilaminoacrílico.** A una suspensión de *N*-Boc-serina metil éster (Comp. **15e**, 2,19 g, 10 mmol) y EDC (2,01 g, 10,5 mmol) en DCM (70 ml) se le añadió CuCl (1,04 g, 10,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 72 h. Tras la retirada del disolvente, el residuo se diluyó con EtOAc, se lavó secuencialmente con agua y salmuera y después se secó sobre MgSO₄. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: ~1:4 de EtOAc:hexano), dando el Compuesto **15e** (1,90 g, 94%) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,49 (9H, s), 3,83 (3H, s), 5,73 (1H, d, *J* = 1,5 Hz), 6,16 (1H, s), 7,02 (1H, s).

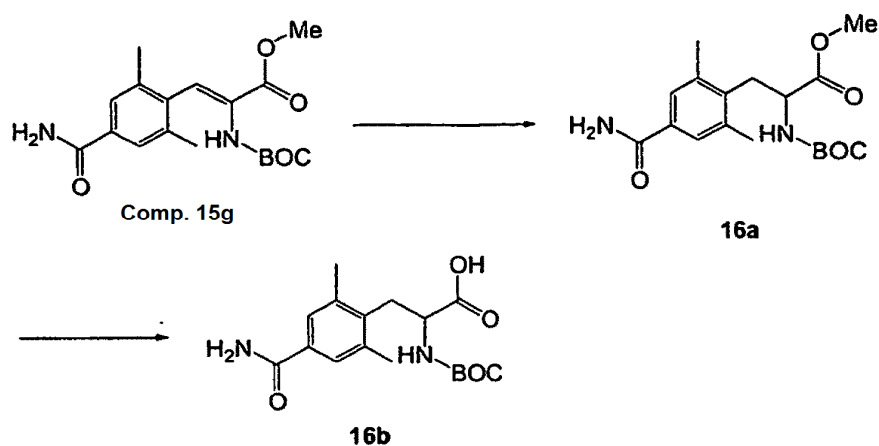
E. **(Z)-Éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)acrílico.** Un matraz cargado con el Compuesto **15d** (0,46 g, 2,0 mmol), Compuesto **15f** (0,80 g, 4,0 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (0,098 g, 0,32 mmol), DMF (8 ml) se purgó 3 veces con N₂ (g). Después de la adición de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,074 g, 0,08 mmol) y TEA (0,31 ml, 2,2 mol), la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. En este momento, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua y después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera y se secó sobre MgSO₄. La mezcla se concentró, dando un residuo, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: ~1:1 de EtOAc:hexano a EtOAc únicamente), dando el Compuesto **15g** (0,40 g, 57%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 1,36 (9H, s), 2,26 (6H, s), 3,83 (3H, s), 7,10 (1H, s), 7,56 (2H, s); RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 17,6, 25,7, 50,2, 78,7, 124,9, 126,4, 128,3, 131,2, 135,2, 135,5, 152,8, 164,3, 169,6; EM (EN⁺) (intensidad relativa): 349,1 (38%) (M+1).

F. **(S)-Éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)propiónico.** A un reactor cargado con una solución del Compuesto **15g** (0,56 g, 1,6 mmol) en MeOH desgasificado (80 ml) se le añadió [Rh(cod)(*R,R*-D)PAMP]⁺BF₄⁻ en una corriente de argón. El reactor se cerró herméticamente, se lavó abundantemente con H₂, se agitó a 60 °C en 6498,76 kPa (1000 psi) de H₂ durante 14 d. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: ~1:1 de EtOAc:hexano), proporcionando el Compuesto **8c** (0,54 g, 96%) en forma de un sólido de color blanco. e.e.: >99%; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,36 (9H, s), 2,39 (6H, s), 3,11 (2H, *J* = 7,2 Hz), 3,65 (3H, s), 4,53-4,56 (1H, m), 5,12 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 5,65 (1H, s a), 6,09 (1H, s a), 7,46 (2H, s); EM(EN⁺) (intensidad relativa): 250,9 (100) (M-Boc)+.

G. **(S)-Ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)propiónico.** A una solución enfriada en hielo del Compuesto **8c** (0,22 g, 0,63 mmol) en THF (3,5 ml) se le añadió una solución acuosa de LiOH (1 N, 3,5 ml) y se agitó a 0 °C. Tras la finalización de la reacción, la reacción se concentró y la fase acuosa se neutralizó con HCl 1 N acuoso enfriado a 0 °C y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ durante una noche. La filtración y la evaporación del filtrado a sequedad condujeron al Compuesto **8d** (0,20 g, 94%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,30 (9H, s), 2,32 (6H, s), 2,95 (1H, dd, *J* = 8,8, 13,9 Hz), 3,10 (1H, dd, *J* = 6,2, 14,0 Hz), 4,02-4,12 (1H, m), 7,18-7,23 (2H, m), 7,48 (2H, s), 7,80 (1H, s); EM(EN⁺) (intensidad relativa): 236,9 (6) (M-Boc)+.

Ejemplo 16

Ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-propiónico racémico



5 A. **Éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil) propiónico racémico.** A un reactor cargado con una solución del Compuesto 15 g (0,68 g, 1,95 mmol) en MeOH (80 ml) se le añadió Pd al 10%-C (0,5 g). El reactor se conectó a un hidrogenador y se agitó en una atmósfera de 351,63 kPa (51 psi) de H₂ durante una noche. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se concentró a sequedad, dando el Compuesto **16a** (0,676 g, 99%) en forma de un sólido de color blanco. El espectro de RMN ¹H era idéntico al de (S)-éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)propiónico, el Compuesto **8c**.

10 B. **Ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)propiónico racémico.** Usando el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 15, para la preparación de (S)-ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)propiónico, se preparó el ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)propiónico racémico, Compuesto **16b**.

15 Usando los procedimientos de los Ejemplos anteriores y los reactivos, materiales de partida y procedimientos de purificación adecuados conocidos por los expertos en la técnica, pueden prepararse otros compuestos de la presente invención, incluyendo pero sin limitación:

Tabla VI. Datos de Espectros de Masas para los Compuestos Seleccionados

	Comp.	PM Teórico	PM Medido (MH ⁺)
	1	538	539
	2	520	521
	3	573	574
20	4	541	542
	5	527	528
25	6	555	556
	7	569	570
	8	593	594
	9	553	554
30	10	603	604
	11	589	590
	12	587,2	588,3
	13	589,3	590,2
35	14	569,3	570,2
	15	500,2	499,2
	16	475,3	476,1
	17	583,28	584,5
	18	569,26	570,2
40	19	633,2	634,0
	20	599,3	600,2
	21	634,3	635,2
	22	634,3	635,2
	23	598,3	599,2
45	24	580,3	581,1
	25	471,26	472,4
	26	633,2	634,0
	27	580,3	581,1
	28	598,3	599,2
50	29	599,3	600,0
	30	680,3	681,2
	31	512,2	513
	32	498,3	499,1
	33	498,3	499,1
55	34	528,3	529,2
	35	514,3	515,1
	36	462,26	463,4
	37	482,23	483,4
	38	446,27	447,5
60	39	450,26	451,5
	40	530,3	531,2
	41	445,3	446,1
	42	563,3	564,2
	43	504,23	505,3
65	44	504,23	505,3

ES 2 533 176 T3

(cont.)

	Comp.	PM Teórico	PM Medido (MH²)
5	48	512,2	513,2
	49	540,2	541
	50	539,25	540,2
	51	553,3	554,1
10	52	526,3	527,1
	53	609,3	610,2
	54	458,2	459
	55	458,2	459
	56	474,3	475,2
15	57	469,25	470,1
	58	543,2	544,3
	59	513,3	514,2
	60	445,3	446,2
	61	456,2	457,1
20	62	498,2	499,1
	63	436,3	437,1
	64	601,3	602,2
	65	422,1	423,1
	66	463,3	464,5
25	67	491,3	492,1
	68	436,3	437,1
	69	463,3	464,1
	70	454,2	455,0
	71	456,2	457,0
30	72	498,2	499,1
	73	463,3	464,2
	74	577,3	578,6
	75	555,3	555,8
	76	513,3	514,2
35	77	525,3	526,3
	78	497,3	498,3
	79	525,3	526,2
	80	512,2	513,2
	81	484,2	485,4
40	82	438,24	439,2
	83	486,24	487,5
	84	438,24	439,0
	85	463,3	464,2
	86	433,2	434,2
45	87	522,2	523
	88	526,3	527,4
	89	526,3	527,4
	90	511,3	512,4
	91	493,2	494,4
50	92	469,2	470,2
	93	469,2	470,4
	94	495,3	496,2
	95	495,3	496,2
	96	498,3	499,2
55	97	536,2	537,2
	98	560,3	561,2
	99	518,3	519,2
	100	518,3	519,2
	101	546,2	547,2
60	102	528,3	529,2
	103	536,2	537,2
	104	510,3	511,2
	105	544,3	545,3
65			

ES 2 533 176 T3

(cont.)

	Comp.	PM Teórico	PM Medido (MH⁺)
5	106	496,3	497,2
	107	481,3	482,3
	108	523,3	524,8
	109	509,3	510,4
	110	509,3	510,3
10	111	509,3	510
	112	509,3	510
	113	495,3	496,4
	114	495,3	496,1
	115	496,28	497,4
15	115	496,28	497,4
	116	438,24	439,4
	117	438,24	439,4
	118	436,2	437,3
	119	394,2	395,2
20	120	525,3	526,2
	121	539,3	540,3
	122	521,3	522,3
	123	464	465
	124	421	422
25	125	450,26	451,5
	126	456,23	457,3
	127	487,3	488,5
	128	487,3	488,6
	129	422,2	423,3
30	130	450	451
	131	422,2	423,3
	132	394,2	395,2
	133	464,2	465,3
	134	496,3	497,4
35	135	450,26	451,37
	136	495,3	496,4
	137	447,3	448,4
	138	526,3	527,4
	139	653,4	654,5
40	140	462,3	463,4
	141	488,17	489,16
	142	450,26	451,40
	143	447,3	448,4
	144	419,2	420,3
45	145	496,28	497,32
	146	426,21	427,39
	147	454,21	455,22
	148	477,3	478
	149	488,2	489
50	150	470,3	471
	151	488,2	489
	152	398,2	399
	153	393	394
	154	392	393
55	155	454,21	455,21
	156	470,27	471,36
	157	477,2	478,4
	158	468,2	469,4
	159	496,3	497,4
60	160	429,2	430,4
	161	420,2	421,4
	162	448,3	449,4
65			

ES 2 533 176 T3

(cont.)

	Comp.	PM Teórico	PM Medido (MH⁺)
5	163	438,24	439,1
	164	556,23	557,1
	165	434,27	435,1
	166	420,25	421,1
	167	449,3	450,2
10	168	433,3	434,2
	169	415,2	416,2
	170	434,3	435,3
	171	392,2	393,3
	172	497,2	498,3
15	173	479,2	480,3
	174	434,3	435,3
	175	484,2	485,2
	176	420,2	421,4
	177	454,2	455,3
20	178	433,3	434,1
	179	489,3	490,1
	180	489,3	489,9
	181	447,3	448,1
	182	447,3	448,3
25	183	433,3	434,2
	184	433,3	434,2
	185	405,2	406,2
	186	387,2	388,2
	187	406,2	407,2
30	188	378,2	379,2
	189	427,2	428
	190	446,3	447,4
	191	418,2	419,4
	192	418,2	419,3
35	193	390,2	391,3
	194	406,2	407,5
	195	378,2	379,3
	196	419,2	420,4
	197	433,3	434,1
40	198	350,2	351,1
	199	378,2	379,2
	202	391,2	392
	203	391,2	391,9
	204	378,2	379
45	205	406,2	407
	206	392,2	393,3
	207	392,2	393,2
	208	378,2	379,3
	209	378,2	379,2
50	210	364,2	365,2
	211	364,2	365,2
	212	350,2	351,2
	213	350,2	351,1
	214	378,2	379,1
55	215	378,2	379,1
	216	406,2	407,2
	217	406,2	407,1
	218	468,3	469,4
	219	440,2	441,3
60	220	468,3	469,4
	221	440,2	441,2
	222	392,2	393,2
	223	420,3	421,2
	224	420,3	421,1
65	225	392,2	393,2
	226	539	540

ES 2 533 176 T3

(cont.)

	Comp.	PM Teórico	PM Medido (MH⁺)
5	227	539	540
	228	587	588
	229	633	634
	230	599,3	599,8
	231	512,2	513,2
10	239	617,2	618,2
	242	563,3	564,2
	246	519,3	520,0
	247	548,3	549,2
	248	552,2	553,2
15	249	536,2	537,0
	250	526,3	527,2
	251	512,3	513,2
	252	554,3	555,3
	253	540,2	541,2
20	254	540,2	541,2
	255	554,3	555,3
	256	529,2	530,2
	257	543,2	543,9
	260	542,2	543,2
25	261	514,2	515,1
	262	528,2	529,1
	266	512,2	513,2
	267	535,2	536,0
	268	556,3	557,2
30	269	525,2	526,0
	270	511,2	512,2
	271	539,2	540,2
	272	525,2	526,0
	273	541,2	542,4
35	274	618,3	619,2
	275	589,2	590,2
	276	559,2	560,2
	277	559,2	560,2
	278	617,2	618,2
40	279	528,2	528,9
	280	583,3	584,4
	281	555,2	556,2
	282	569,3	570,2
	283	541,2	542,2
45	284	555,2	556,3
	285	541,2	542,4
	286	516,2	517,0
	287	502,2	503,1
	288	648,6	648,0
50	289	695,2	695,7
	290	648,6	648,0
	291	648,6	648,0
	292	526,3	527,4
	293	562,2	563,2
55	294	562,2	563,2
	295	568,3	569,3
	296	638,3	638,8
	297	513,2	513,7
	298	583,3	583,8
60	299	612,3	613,3
	300	608,3	609,3
	301	644,3	644,7

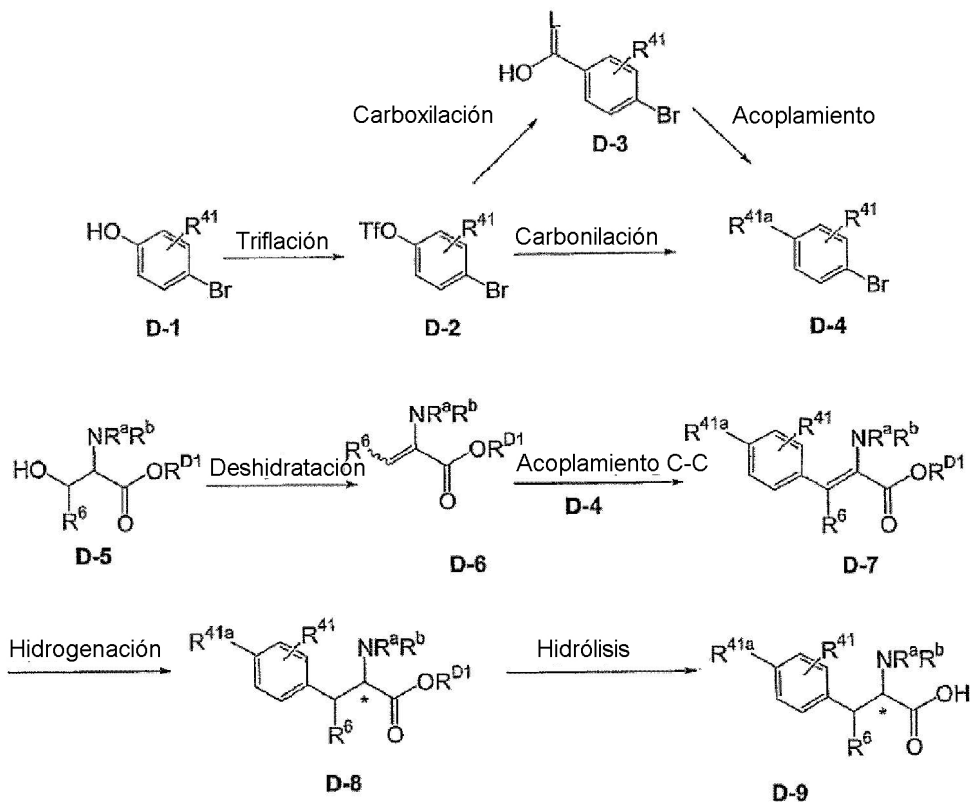
65

(cont.)

	Comp.	PM Teórico	PM Medido (MH⁺)
5	303	515,2	515,8
	304	501,2	502,2
	305	617,3	617,8
	306	661,3	661,8
	307	566,3	566,8
10	308	661,3	661,8
	309	649,3	650,0
	310	641,3	642,3
	311	554,3	555,3
	312	554,3	555,3
15	313	554,3	555,3
	314	554,3	555,3
	315	627,3	628,3
	316	540,2	541,3
	317	540,2	541,3
20	318	589,2	590,2
25			
30			
35			
40			
45			
50			
55			
60			
65			

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para producir un compuesto de fórmula D-9 de un compuesto de fórmula D-1, que comprende los pasos de:



en el que

R^{41a} es aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, o aminocarbonilo (C₁₋₆alquilo)₂;

R^{D1} = H, alquilo C₁₋₆, o arilalquilo (C₁₋₆);

R⁴¹ se selecciona de alquilo (C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆), arilalcoxi (C₁₋₆), arilalquilcarboniloxi (C₁₋₆), heteroaril(C₁₋₆)alquilcarboniloxi, heteroarilo, hidroxilo, halógeno, aminosulfonilo, formilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)₂ aminocarbonilo, heterociclicarbonilo, carboxi o cuano; y en el que el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con amino, alquilamino C₁₋₆, o amino (alquil C₁₋₆)₂; y en el que la porción de arilo del arilalquilcarboniloxi (C₁₋₆) está opcionalmente sustituida con uno o a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), halógeno, ciano, amino e hidroxilo;

R⁶ es seleccionado del grupo consistente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R^a y R^b son seleccionados independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y alcóxicarbonilo C₁₋₆; o en el que R^a y R^b son distintos de hidrógeno, R^a y R^b se toman opcionalmente junto con el nitrógeno al que ambos están unidos para formar un anillo monocíclico de cinco a ocho miembros; y L es seleccionado del grupo consistente de O, S, y N(R^d), en el que R^d es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o arilo.

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R⁴¹ es alquilo (C₁₋₆).

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que L es oxígeno.

4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R^{41a} es aminocarbonilo.

5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R^{D1} es alquilo (C₁₋₆).

6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R⁶ es hidrógeno.

7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R^a es hidrógeno.

8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R^b es alcóxicarbonilo C₁₋₆.

9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende los pasos de:

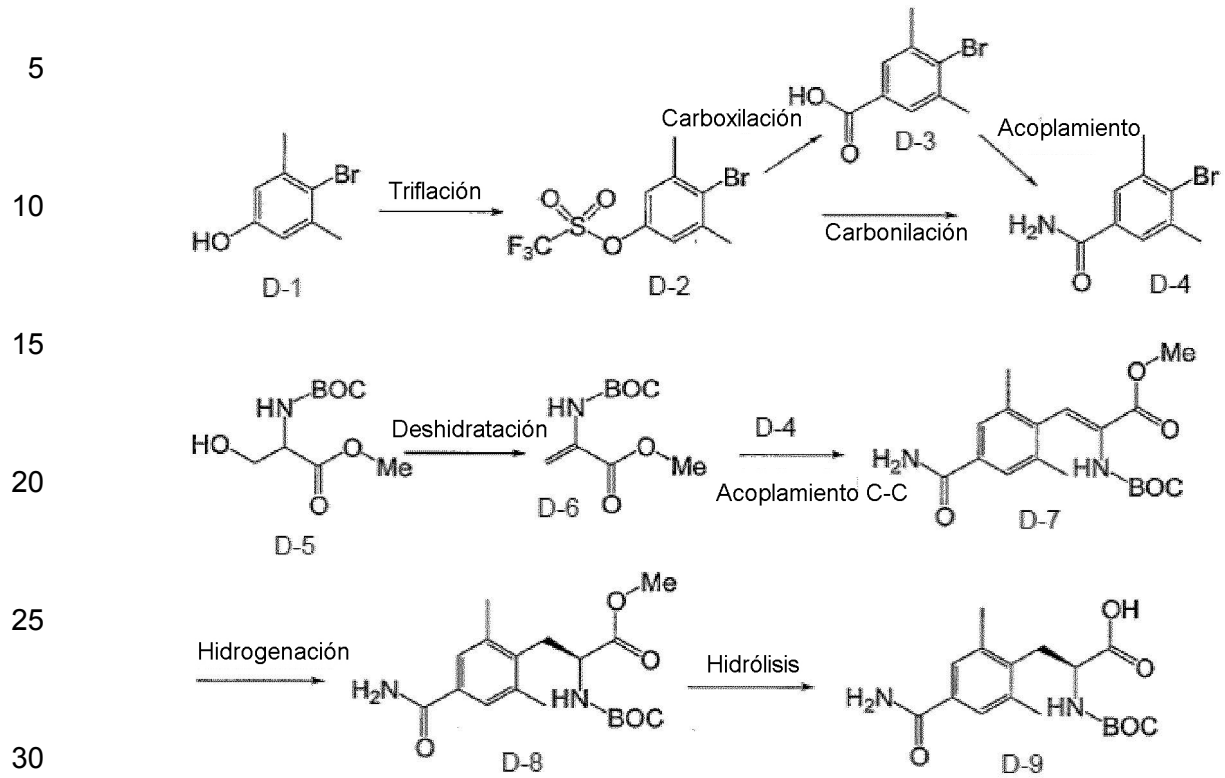
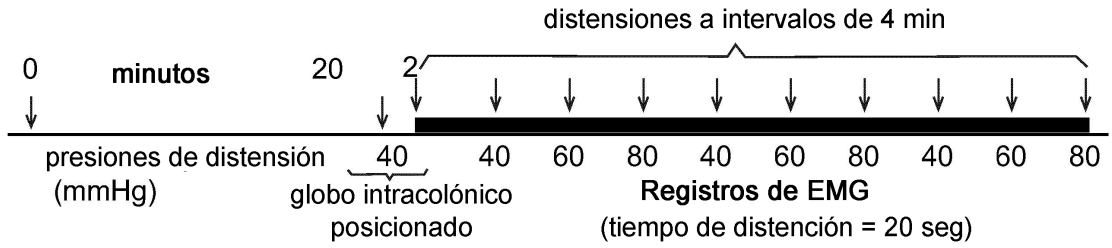


FIG. 1

Registro



Zimosan tratamiento

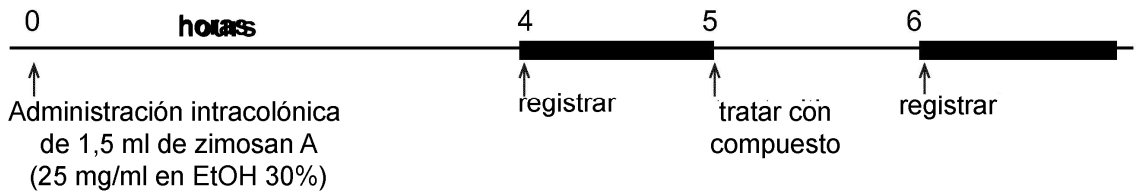


FIG. 2

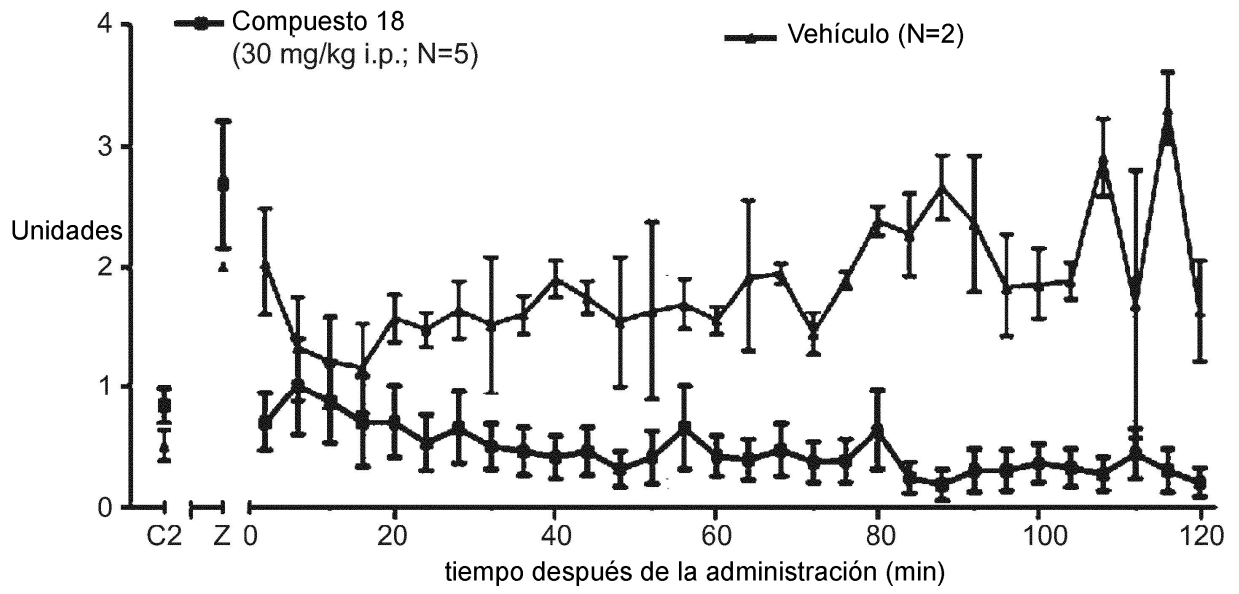
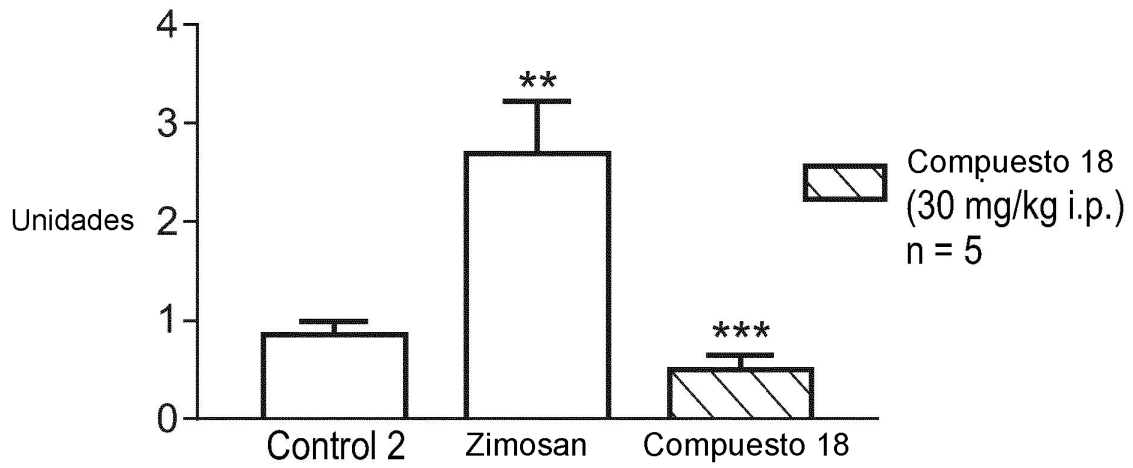


FIG. 3



** = $P < 0.01$ frente a Control 2

*** = $P < 0.001$ frente a Zimosan