

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 641**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.06.2008 E 12176689 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2015 EP 2527338**

54 Título: **Derivados de N5-(2-etoxietil)-N3-(2-piridinil)-3,5-piperidinadicarboxamida para uso como inhibidores de renina**

30 Prioridad:

25.06.2007 EP 07012412

28.06.2007 EP 07111290

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

20.08.2015

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

YOKOKAWA, FUMIAKI;

EHARA, TAKERU;

KAWAKAMI, SHIMPEI;

IRIE, OSAMU;

SUZUKI, MASAKI;

HITOMI, YUKO y

TOYAO, ATSUSHI

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 543 641 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de N5-(2-etoxietil)-N3-(2-piridinil)-3,5-piperidinadicarboxamida para uso como inhibidores de renina.

Compuestos orgánicos

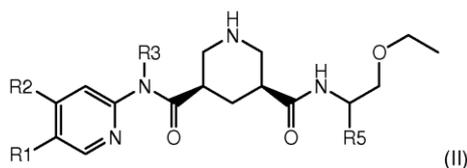
- 5 La invención se relaciona con compuestos de piperidina sustituidos en 3,5 de la fórmula II, estos compuestos para el uso en el diagnóstico y tratamiento terapéutico de un animal de sangre caliente, especialmente para el tratamiento de una enfermedad (= desorden) que depende de la actividad de la renina; uso de un compuesto de aquella clase para la preparación de una formulación para el tratamiento de una enfermedad que depende de la actividad de la renina; el uso de un compuesto de aquella clase en el tratamiento de una enfermedad que depende de la actividad de la renina; formulaciones farmacéuticas que incluyen dicho compuesto de piperidina sustituido en 3,5; un método de tratamiento que incluye la administración de dicho compuesto de piperidina sustituido en 3,5 y un método para la
- 10 de fabricación de dichos compuestos de piperidina sustituidos en 3,5.

Fundamento de la invención

Hemos descrito recientemente nuevas piperidinas sustituidas en 3,5 que son útiles como inhibidores de renina (ver WO2007/077005).

- 15 Aunque estos compuestos son adecuados y efectivos para este propósito, existe una necesidad continuada para desarrollar inhibidores de renina con un perfil farmacocinético mejorado adicionalmente, mientras que al mismo tiempo alcancen una buena potencia y perfil de seguridad. En particular, el suministro de inhibidores de renina con biodisponibilidad aumentada es de ventaja terapéutica. La biodisponibilidad es un factor limitante importante de las aplicaciones terapéuticas de compuestos bioactivos. Así, el objetivo de la presente invención fue suministrar nuevos
- 20 inhibidores potentes de renina con biodisponibilidad aumentada.

La presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula II



como se representa en la siguiente tabla:

Ejemplos	R1	R2	R3	R5
1		H		
2		H		
3				
4				
5				
6				
7		H		
8				

o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos, respectivamente.

- 5 Los compuestos de la presente invención exhiben actividad inhibitoria de la enzima natural renina. Así, los compuestos de la formula II pueden ser empleados para el tratamiento (donde este término incluye también profilaxis) de uno o más desórdenes o enfermedades seleccionados especialmente de entre las enfermedades dadas en detalle bajo, especialmente en tanto estas enfermedades puedan ser moduladas (más específicamente influenciadas de manera benéfica) por la inhibición de la renina. Abajo se listan definiciones de varios términos usados para describir los compuestos de la presente invención, así como de su uso y síntesis, materiales de partida
- 10 y productos intermedios y similares. Éstas definiciones, bien sea por reemplazo de una, más de una o todas las expresiones o símbolos generales usados en la presente divulgación y que generan así realizaciones preferidas de la invención, aplican preferiblemente a los términos como ellas son usadas a través de la especificación, a menos que ellas estén limitadas de otra manera en instancias específicas, bien sea individualmente o como parte de un grupo más grande.
- 15 Las sales son especialmente las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula II. Ellas pueden ser formadas donde están presentes grupos que forman sales, tales como grupos básicos o ácidos, que pueden existir en forma por lo menos parcialmente disociada, por ejemplo en un rango de pH de 4 a 10 en soluciones acuosas, o que pueden ser aisladas especialmente en forma sólida, especialmente cristalina.
- 20 Tales sales están formadas, por ejemplo, como sales de adición ácida, preferiblemente con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de compuestos de la fórmula II con un átomo básico de nitrógeno (por ejemplo imino o amino), especialmente las sales farmacéuticamente aceptables. Son ácidos inorgánicos adecuados, por ejemplo, ácidos de halógenos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. Son ácidos orgánicos adecuados, por ejemplo, ácidos carboxílicos, ácido fosfónico, ácido sulfónico o ácido sulfámico, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico, aminoácidos, tales como ácido glutámico o
- 25 ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido benzoico, ácido metano- o etano-sulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 1,5-naftaleno-

disulfónico, ácido N-ciclohexilsulfámico, ácido N-metil-, N-etil- o N-propil-sulfámico, u otros ácidos orgánicos protónicos, tales como ácido ascórbico.

5 En la presencia de radicales cargados negativamente, tales como carboxi o sulfonilo, pueden formarse también sales con bases, por ejemplo sales de metal o amonio, tales como sales alcalinas o sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, o sales de amonio con amoníaco o aminas orgánicas adecuadas, tales como monoaminas terciarias, por ejemplo trietilamina o tri(2-hidroxiethyl)amina, o bases heterocíclicas, por ejemplo N-etil-piperidina o N,N'- dimetilpiperazina.

Cuando en la misma molécula están presentes un grupo básico y un grupo ácido, un compuesto de la fórmula II puede formar también sales internas.

10 Para propósitos de aislamiento o purificación también es posible usar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo picratos o percloratos. Para uso terapéutico, solo se emplean sales farmacéuticamente aceptables o compuestos libres (donde estén incluidos de manera aplicable en preparaciones farmacéuticas), y por ello éstos son preferidos.

15 En vista de la relación cercana entre los compuestos en la forma libre y en la forma de sus sales, incluyendo aquellas sales que pueden ser usadas como productos intermedios, por ejemplo en la purificación o identificación de los compuestos o sus sales, cualquier referencia a "compuestos", "materiales de partida" y "productos intermedios" arriba y abajo en este documento, especialmente a los compuesto(s) de la fórmula II o sus precursores, debe ser entendida como referente también a la una o más sales de las mismas o una mezcla de un compuesto libre correspondiente y una o más sales del mismo, cada una de las cuales pretende incluir también cualquier solvato, precursor metabólico tal como éster o amida del compuesto de la fórmula II, o sal de cualquier uno o más de estos, según sea apropiado y conveniente y si no está mencionado de manera explícita en otra forma. Pueden ser obtenibles diferentes formas de cristal y entonces también se incluyen.

25 Donde se usa la forma plural para compuestos, materiales de partida, productos intermedios, sales, preparaciones farmacéuticas, enfermedades, desórdenes y similares, se pretende que signifique uno (preferido) o más compuesto(s) individuales, sal(es), preparación farmacéutica(s), enfermedad(es), desorden(es) o similares, donde se usa el artículo singular o indefinido ("un", "uno"), se pretende que éste incluya el plural (por ejemplo también isómeros de diferente configuración del mismo compuesto, por ejemplo enantiómeros en racematos o similares) o preferiblemente el singular ("uno").

30 Los compuestos de la presente invención pueden tener dos o más centros asimétricos, dependiendo de la elección de los sustituyentes. Las configuraciones absolutas preferidas son como se indica aquí específicamente. Sin embargo la presente invención abarca cualquier posible diastereoisómero, enantiómero o enantiómero geométrico aislado o puro, y mezclas de ellos, por ejemplo mezclas de enantiómeros, tales como racematos.

35 Como se describe arriba, los compuestos de la presente invención son inhibidores de la actividad de la renina y, así, pueden ser empleados para el tratamiento de hipertensión, aterosclerosis, síndrome coronario inestable, falla cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, fibrosis cardíaca, cardiomiopatía post-infarto, síndrome coronario inestable, disfunción diastólica, enfermedad crónica renal, fibrosis hepática, complicaciones resultantes de diabetes, tales como nefropatía, vasculopatía y neuropatía, enfermedades de las cavidades coronarias, restenosis posterior a la angioplastia, presión intraocular elevada, glaucoma, crecimiento vascular anormal y/o hiperaldosteronismo, y/o discapacidad cognitiva adicional, enfermedad de Alzheimer, demencia, estados de ansiedad y desórdenes cognitivos, y similares, especialmente donde se requiere la inhibición de actividad (especialmente inapropiada)de renina.

45 Preferiblemente la actividad "inapropiada" de renina se relaciona con un estado de un animal de sangre caliente, especialmente un humano, donde la renina muestra una actividad de renina que es demasiado elevada en la situación dada (por ejemplo debido a una o más de mala regulación, sobre-expresión por ejemplo debido a amplificación genética o re-arreglo cromosómico o infección por microorganismos tales como virus que expresan un gene aberrante, actividad anormal que conduce por ejemplo a una especificidad errónea de sustrato o a una renina hiperactiva, por ejemplo producida en cantidades normales, muy baja actividad de rutas de eliminación de producto de actividad de renina, elevada concentración de sustrato y/o similares) y/o conduce a o soporta una enfermedad o desorden dependiente de renina como se menciona arriba y abajo, por ejemplo por actividad muy elevada de renina.

50 Tal actividad inapropiada de renina puede, por ejemplo, incluir una actividad más elevada que la normal, o además una actividad en el rango normal o incluso por debajo del rango normal, la cual, sin embargo, debido a procesos precedentes, paralelos y/o subsiguientes, por ejemplo producción de señal, efecto regulatorio sobre los otros procesos, concentración elevada de sustrato o producto y similares, conduce a soporte o mantenimiento directo o indirecto de una enfermedad o desorden, y/o una actividad que soporta el comienzo y/o presencia de una enfermedad o desorden de cualquier otra forma.

55 La actividad inapropiada de renina puede o no ser dependiente de otros mecanismos paralelos que soportan el desorden o enfermedad, y/o el efecto profiláctico o terapéutico puede o

no incluir otros mecanismos adicionales a la inhibición de renina. Por ello, "dependiente" puede ser leído como "dependiente entre otras cosas", (especialmente en casos donde una enfermedad o desorden es realmente exclusivamente dependiente sólo de renina), preferiblemente como "dependiente principalmente", más preferiblemente como "dependiente sólo esencialmente". Una enfermedad dependiente de actividad (especialmente inapropiada) de renina puede ser también una que responde simplemente a la modulación de actividad de renina, respondiendo especialmente de manera benéfica (por ejemplo bajando la presión sanguínea) en el caso de inhibición de renina.

Donde se menciona una enfermedad o desorden dependiente de (= que "depende de", "es dependiente de") actividad (especialmente inapropiada) de una renina tal en la definición de "uso" en el siguiente párrafo y también especialmente donde se menciona un compuesto de la fórmula II para uso en el diagnóstico o tratamiento terapéutico que es preferiblemente el tratamiento de una enfermedad o desorden dependiente de actividad inapropiada de renina, esto se refiere preferiblemente a cualesquier uno o más enfermedades o desórdenes que dependen de una actividad inapropiada de renina natural y/o una o más formas alteradas o que han sufrido mutación, de la misma.

Donde a continuación o arriba se mencione el término "uso" (como verbo o nombre) (en relación con el uso de un compuesto de la fórmula II o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un método de uso del mismo), esto (si no se indica de manera diferente o debe ser leído de manera diferente en el contexto) incluye cualesquier una o más de las siguientes realizaciones de la invención, respectivamente (si no se establece de otro modo): el uso en el tratamiento de una enfermedad o desorden que depende de actividad (especialmente inapropiada) de renina, el uso para la manufactura de composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento de una enfermedad o desorden que depende de actividad (especialmente inapropiada) de renina; un método de uso de uno o más compuestos de la fórmula II en el tratamiento de una enfermedad o desorden que depende de actividad (especialmente inapropiada) de renina; una preparación farmacéutica que incluye uno o más compuestos de la fórmula II para el tratamiento de una enfermedad o desorden que depende de actividad (especialmente inapropiada) de renina; y uno más compuestos de la fórmula II para uso en el tratamiento de enfermedad o desorden en un animal de sangre caliente, especialmente un humano, preferiblemente una enfermedad que depende de actividad (especialmente inapropiada) de renina; según sea apropiado y adecuado, si no se establece de otro modo.

Los términos "tratar", "tratamiento" o "terapia" se refieren al tratamiento profiláctico (por ejemplo retraso o prevención del comienzo de una enfermedad o desorden) o preferiblemente tratamiento terapéutico (incluyendo pero no limitado al tratamiento preventivo, retraso del comienzo y/o progresión, paliativo, curativo, de alivio de síntomas, de reducción de síntomas, de mejoramiento de la condición del paciente, de modulación de la renina y/o inhibición de la renina) de dicha(s) enfermedad(es) o desorden(es), especialmente la una o más enfermedades o desórdenes mencionadas arriba o abajo.

La presente invención incluye todos los compuestos de la fórmula (II) farmacéuticamente aceptables marcados con isótopos, en donde uno o más átomos están reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o un número de masa atómica diferente a la masa atómica o número de masa encontrados usualmente en la naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbón tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro tal como ^{36}Cl , flúor tal como ^{18}F , yodo tal como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno tal como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno tal como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo tal como ^{32}P , y azufre tal como ^{35}S .

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede suministrar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una vida media en vivo incrementada o requerimientos reducidos de dosificación, y por ello en algunas circunstancias puede ser preferida.

Los compuestos de la fórmula II marcados con isótopos pueden ser preparados generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por aquellos diestros en la técnica o mediante procesos análogos a aquellos descritos en las secciones de Ejemplos y Preparaciones acompañantes, usando un reactivo apropiado marcado con isótopos, en lugar del reactivo no marcado utilizado previamente.

Condiciones generales de proceso

Lo siguiente aplica en general (donde sea posible) a todos los procesos mencionados, mientras se prefieren condiciones de reacción mencionadas específicamente:

En cualquiera de las reacciones mencionadas antes y después en este documento, pueden usarse grupos protectores donde sea apropiado o deseado, incluso si esto no se menciona de manera específica, para proteger grupos funcionales de los cuales no se pretende que tomen parte en una reacción dada, y ellos pueden ser

introducidos y/o eliminados en etapas apropiadas o deseadas. Por ello se incluyen tanto como sea posible reacciones que incluyen el uso de grupos protectores, donde quiera que en esta especificación se describen reacciones, sin mencionar de manera específica protección y/o desprotección.

5 A menos que el contexto lo indique de otro modo, dentro del alcance de esta divulgación sólo se designa un "grupo protector" o PG, a un grupo que puede ser removido fácilmente, que no es un constituyente del producto final particular deseado de la fórmula II. La protección de grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los grupos protectores en sí mismos, y las reacciones apropiadas para su introducción y eliminación se describen por ejemplo en trabajos estándar de referencia, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic
10 Synthesis", tercera edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weil, 4ª edición, volumen 15/I, editorial Georg Thieme, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basilea 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), editorial Georg Thieme, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que ellos pueden ser eliminados fácilmente (es decir sin la ocurrencia de reacciones secundarias no deseadas) por ejemplo mediante solvólisis, reducción, fotólisis o de modo alternativo bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo mediante escisión enzimática).

20 Ejemplos de los grupos protectores o PG, en particular para el nitrógeno tal como el nitrógeno de piperidina de los compuestos descritos aquí son grupos alcocarbonilo, sulfonilo y acilo. Los grupos protectores preferidos incluyen, por ejemplo, (i) alquilo C₁-C₂ que es sustituido una, dos o tres veces por fenilo, tal como bencilo, (o) benzhidrido o tritilo, en donde el anillo fenilo es no sustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo dos o tres residuos, por ejemplo aquellos seleccionados de los grupos consistentes en alquilo C₁-C₇, hidroxilo, alcoxi C₁-C₇, halógeno, nitro, ciano, y CF₃; fenilalcocarbonilo C₁-C₂; y alilo o cinamilo. Son especialmente preferidos alcocarbonilos (por ejemplo C₁-C₇) inferiores, tales como tert-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo; benciloxicarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), benciloximetilo (BOM), pivaloil-oxi-metilo (POM), tricloroetoxicarbonilo (Troc), 1-adamantiloxicarbonilo (Adoc), pero puede ser también bencilo, cumilo, benzhidrido, tritilo, aliilo, alloc (aliloxicarbonilo). El grupo protector puede ser también sililo, como trialkilsililo, especialmente trimetilsililo, tertbutildimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, trimetilsililetoximetilo (SEM), y puede ser también sulfonilo sustituido o sulfenilo sustituido.
30 Se prefiere al máximo alcocarbonilo (por ejemplo C₁-C₇) inferior, tal como tert-butoxicarbonilo. El grupo protector puede ser también un grupo sulfonilo, preferiblemente un grupo arilsulfonilo tal como un grupo fenilsulfonilo sustituido o no sustituido. En este caso, fenilo, si es sustituido, puede ser sustituido una, dos o tres veces, preferiblemente sustituido una o dos veces con un grupo sustituyente adecuado tal como alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, haloalcoxi C₁-C₇, halo, hidroxilo, nitro, ciano, más preferiblemente nitro o metilo. Son ejemplos particularmente preferidos el grupo protector sulfonilo 2,4-dinitrofenilsulfonilo, 4-nitrofenilsulfonilo, 2-nitrofenilsulfonilo y 4-metilfenilsulfonilo.

40 Todos los pasos de proceso mencionados arriba pueden ser llevados a cabo bajo condiciones de reacción que son conocidas per se, preferiblemente aquellas mencionadas específicamente, en ausencia de o, usualmente, en presencia de solventes o diluyentes, preferiblemente solventes o diluyentes que son inertes hacia los reactivos usados y que los disuelven, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o de neutralización, por ejemplo intercambiadores de iones, tales como intercambiadores de cationes como por ejemplo en la forma de H⁺, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en un rango de temperatura desde aproximadamente -100 °C a aproximadamente 190 °C, preferiblemente desde aproximadamente -80 °C hasta aproximadamente 150 °C, por ejemplo desde -80 a -60 °C, a temperatura ambiente, desde -20 a 40 °C o a temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, donde sea apropiado bajo presión y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o nitrógeno.
45

Los solventes de entre los cuales pueden seleccionarse aquellos solventes que son adecuados para cualquier reacción particular, incluyen aquellos mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanosatos pequeños de alquilo pequeño, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo dietiléter, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- o 2-propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, por ejemplo como cloruro de metileno o cloroformo, amidas ácidas, tales como dimetilformamida o dimetilacetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclico, por ejemplo piridina o N-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos de ácidos carboxílicos, tales como anhídridos de ácidos alcanosatos inferiores, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, o mezclas de estos, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique de otro modo en la descripción de los procesos. Tales mezclas de solventes pueden ser usadas también en elaboración, por ejemplo mediante cromatografía o partición.
50
55

La invención se relaciona también con aquellas formas de los procesos en las cuales un compuesto que puede ser obtenido como producto intermedio en cualquier etapa del proceso, es usado como material de partida y se llevan a cabo los pasos restantes del proceso, o en los cuales se forma un material de partida bajo las condiciones de reacción o es usado en la forma de un derivado, por ejemplo en forma protegida o en la forma de una sal, o un compuesto que puede ser obtenido mediante el proceso de acuerdo con la invención es producido bajo las condiciones de proceso y es procesado adicionalmente en situ. En los procesos de la presente invención, se usan preferiblemente aquellos materiales de partida que generan compuestos de la fórmula II que son descritos como preferidos. Se da especial preferencia a condiciones de reacción que son idénticas o análogas a aquellas mencionadas en los Ejemplos. La invención se relaciona también con nuevos compuestos de partida y productos intermedios descritos aquí, especialmente aquellos que conducen a nuevos compuestos de la fórmula II o compuestos de la fórmula II mencionados aquí como preferidos.

Uso farmacéutico, preparaciones y métodos farmacéuticos

Como se describió arriba, los compuestos de la fórmula II son inhibidores de actividad de renina y, así, pueden ser usados para el tratamiento de hipertensión, aterosclerosis, síndrome coronario inestable, falla cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, fibrosis cardíaca, cardiomiopatía post-infarto, síndrome coronario inestable, disfunción diastólica, enfermedad crónica renal, fibrosis hepática, complicaciones resultantes de diabetes, tales como nefropatía, vasculopatía y neuropatía, enfermedades de las cavidades coronarias, restenosis posterior a la angioplastia, presión intraocular elevada, glaucoma, crecimiento vascular anormal y/o hiperaldosteronismo, y/o discapacidad cognitiva adicional, enfermedad de Alzheimer, demencia, estados de ansiedad y desórdenes cognitivos. Se prefiere especialmente la hipertensión, por lo menos como un componente de la enfermedad que va a ser tratada, significando que puede tratarse (por vía profiláctica y/o terapéutica) la hipertensión sola o en combinación con una o más (especialmente de las mencionadas) otras enfermedades.

La presente invención suministra además composiciones farmacéuticas que incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula II farmacológicamente activo, sólo o en combinación con uno o más vehículos farmacológicamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención son aquellas adecuadas para administración enteral, tales como oral o rectal, transdérmica y parenteral a mamíferos, incluyendo el hombre, para inhibir la actividad de renina, y para el tratamiento de condiciones asociadas con actividad (especialmente inapropiada) de renina. Tales condiciones incluyen hipertensión, aterosclerosis, síndrome coronario inestable, falla cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, fibrosis cardíaca, cardiomiopatía post-infarto, síndrome coronario inestable, disfunción diastólica, enfermedad crónica renal, fibrosis hepática, complicaciones resultantes de diabetes, tales como nefropatía, vasculopatía y neuropatía, enfermedades de las cavidades coronarias, restenosis posterior a la angioplastia, presión intraocular elevada, glaucoma, crecimiento vascular anormal y/o hiperaldosteronismo, y/o discapacidad cognitiva adicional, enfermedad de Alzheimer, demencia, estados de ansiedad y desórdenes cognitivos y similares. Se prefiere especialmente una enfermedad que incluye hipertensión, más especialmente hipertensión en sí misma, donde desde el punto de vista profiláctico y/o (preferiblemente) terapéutico es útil el tratamiento con una composición farmacéutica o el uso de un compuesto de la fórmula II para su síntesis. I

Así, los compuestos farmacológicamente activos de la fórmula II pueden ser empleados en la manufactura de composiciones farmacéuticas que incluyen una cantidad efectiva de ellos en conjunto o en mezcla con excipientes o vehículos adecuados, bien sea para aplicación enteral o parenteral. Se prefieren tabletas y cápsulas de gelatina que incluyen los ingredientes activos junto con:

a) diluyentes, por ejemplo lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, por ejemplo sílice, talco, ácido esteárico, sus sales de magnesio calcio y/o polietileno glicol; para tabletas también

c) agentes ligantes, por ejemplo silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea

d) agentes de desintegración, por ejemplo almidones, agar, ácido alginico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, sabores y edulcorantes.

Las composiciones inyectables son preferiblemente soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, y se preparan de manera ventajosa supositorios a partir de emulsiones o suspensiones de ácidos grasos.

Dichas composiciones pueden ser esterilizadas y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, agentes humectantes o emulsificantes, promotores de disolución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Adicionalmente, ellas pueden contener también otras sustancias de valor terapéutico. Dichas composiciones son preparadas de acuerdo a métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente y contienen aproximadamente 0.1-75%, preferiblemente aproximadamente 1-50%, del ingrediente activo.

Las formulaciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, con vehículo. Los vehículos ventajosos incluyen solventes farmacológicamente aceptables que pueden ser absorbidos, para ayudar al paso a través de la piel del anfitrión. De modo característico, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que incluye un miembro de retorno, un reservorio que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera para el control de la velocidad para liberar el compuesto a la piel del anfitrión a una velocidad controlada y predeterminada sobre un periodo prolongado de tiempo, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

De acuerdo con ello la presente invención suministra composiciones farmacéuticas como se describió arriba, para el tratamiento de condiciones mediadas por actividad de renina, preferiblemente hipertensión, aterosclerosis, síndrome coronario inestable, falla cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, fibrosis cardíaca, cardiomiopatía post-infarto, síndrome coronario inestable, disfunción diastólica, enfermedad crónica renal, fibrosis hepática, complicaciones resultantes de diabetes, tales como nefropatía, vasculopatía y neuropatía, enfermedades de las cavidades coronarias, restenosis posterior a la angioplastia, presión intraocular elevada, glaucoma, crecimiento vascular anormal y/o hiperaldosteronismo, y/o discapacidad cognitiva adicional, enfermedad de Alzheimer, demencia, estados de ansiedad y desórdenes cognitivos, así como métodos para su uso.

Las composiciones farmacéuticas pueden contener una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula II como se define aquí, bien sea sólo o en combinación con otro agente terapéutico, por ejemplo cada uno, a una dosificación terapéutica efectiva como se reporta en la técnica. Tales agentes terapéuticos incluyen:

- 25 a) agentes antidiabéticos tales como insulina, derivados de insulina y miméticos; secretagogos de insulina tales como las sulfonilureas, por ejemplo Glipizide, glyburide y Amaril; ligandos receptores de sulfonilurea insulínotropicos tales como meglitinidas, por ejemplo, nateglinide y repaglinide; ligandos receptores activados por proliferador de peroxisoma (PPAR); inhibidores de proteína fosfatasa-1B de tirosina (PTP-1 B) tales como PTP-112; inhibidores de GSK3 (quinasa-3 sintetasa de glicógeno) tales como SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 y NN-57-05445; ligandos de RXR tales como GW-0791 y AGN-194204; inhibidores de transportadores de glucosa dependientes de sodio tales como T-1095; inhibidores de fosforilasa A de glicógeno tales como BAY R3401; biguanidas tal como metformina; inhibidores de alfa-glucosidasa tales como acarbosa; GLP-1 (peptido-1 similar a glucagón), análogos de GLP-1 tales como Exendin-4 y miméticos de GLP-1; e inhibidores de DPPIV (dipeptidilpeptidasa IV) tales como LAF237;
- 35 b) agentes hipolipidémicos tales como inhibidores de reductasa 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A (HMG-CoA) por ejemplo, lovastatina, pitavastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y rivastatina; inhibidores de sintetasa de escualeno; ligandos de FXR (receptor X farnesoide) y LXR (receptor X de hígado); colestiramina; fibratos; ácido nicotínico y aspirina;
- c) agentes anti-obesidad tales como orlistat; y
- 40 d) agentes anti-hipertensivos, por ejemplo diureticos de circuito tales como ácido etacrínico, furosemida y torsemida; inhibidores de enzima de conversión de angiotensina (ACE) tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perinodopril, quinapril, ramipril y trandolapril; inhibidores de la bomba de membrana de ATP-asa de Na-K tales como digoxina; inhibidores de endopeptidasa (NEP) neutra; inhibidores de ACE/NEP tales como omapatrilat, sampatrilat y fasidotril; antagonistas de angiotensina II tales como candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan y valsartan, en particular valsartan; bloqueadores de receptor β -adrenérgico tales como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol y timolol; agentes inotrópicos tales como digoxina, dobutamina y milrinona; bloqueadores de canal de calcio tales como amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipine, nicardipine, nimodipine, nifedipine, nisoldipine y verapamil; antagonistas de receptor de aldosterona; e inhibidores de sintetasa de aldosterona.
- 50 Patel Mona describen en Expert Opin Investig Drugs, 2003, 12(4), 623-633, en las figuras 1 a 7, otros compuestos antidiabéticos específicos. Un compuesto de la fórmula II puede ser administrado bien sea de manera simultánea, antes o después del otro ingrediente activo, bien sea separadamente por la misma o diferente vía de administración o junto en la misma formulación farmacéutica.

La estructura de los agentes terapéuticos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales, puede ser tomada de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo IMS World Publications).

5 De acuerdo con ello, la presente invención suministra productos o composiciones farmacéuticas que incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula II sólo o en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de otro agente terapéutico, seleccionado preferiblemente de entre antidiabéticos, agentes hipolipidémicos, agentes antiobesidad y agentes antihipertensivos, con preferencia máxima por antidiabéticos, agentes anti-hipertensivos y agentes hipolipidémicos como se describió arriba.

10 La presente invención se relaciona además con composiciones farmacéuticas como se describió arriba, para el uso como un medicamento.

15 La presente invención se relaciona además con el uso de composiciones o combinaciones farmacéuticas, como se describió arriba, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de condiciones mediadas por actividad (especialmente inapropiada) de renina, preferiblemente hipertensión, aterosclerosis, síndrome coronario inestable, falla cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, fibrosis cardíaca, cardiomiopatía post-infarto, síndrome coronario inestable, disfunción diastólica, enfermedad crónica renal, fibrosis hepática, complicaciones resultantes de diabetes, tales como nefropatía, vasculopatía y neuropatía, enfermedades de las cavidades coronarias, restenosis posterior a la angioplastia, presión intraocular elevada, glaucoma, crecimiento vascular anormal y/o hiperaldosteronismo, y/o discapacidad cognitiva adicional, enfermedad de Alzheimer, demencia, estados de ansiedad y desórdenes cognitivos, y similares.

20 Así, la presente invención se relaciona también con un compuesto de la fórmula II para uso como un medicamento, con el uso de un compuesto de la fórmula II para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención y/o tratamiento de condiciones mediadas por actividad (especialmente inapropiada) de renina, y con una composición farmacéutica para uso en condiciones mediadas por actividad (especialmente inapropiada) de renina que incluye un compuesto de la fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un diluyente o material de vehículo farmacéuticamente aceptables.

25 La presente invención suministra además un método para la prevención y/o tratamiento de condiciones mediadas por actividad (especialmente inapropiada) de renina, que incluye la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula II a un animal de sangre caliente, especialmente un humano, que necesita tal tratamiento.

30 Una dosificación unitaria para un mamífero de aproximadamente 50-70 kg puede contener entre aproximadamente 1 mg y 1000 mg, de manera ventajosa entre aproximadamente 5-600 mg del ingrediente activo. La dosificación terapéuticamente efectiva de compuesto activo depende de la especie de animal de sangre caliente (especialmente mamífero, más especialmente humano), el peso corporal, edad y condición individual, de la forma de administración y del compuesto involucrado.

35 De acuerdo con lo anterior, la presente invención suministra también un producto farmacéutico que incluye una combinación terapéutica, por ejemplo un kit, kit de partes, por ejemplo para el uso en cualquier método como se define en este documento, que incluye un compuesto de la fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para ser usado de manera concomitante o en secuencia con por lo menos una composición farmacéutica que incluye por lo menos otro agente terapéutico, seleccionado preferiblemente de entre agentes antidiabéticos, agentes hipolipidémicos, agentes antiobesidad o agentes anti-hipertensivos. El kit puede incluir instrucciones para su administración.

40 De modo similar, la presente invención suministra un kit de partes que incluye: (i) una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la fórmula II de acuerdo con la invención; y (ii) una composición farmacéutica que incluye un compuesto seleccionado de entre un antidiabético, un agente hipolipidémico, un agente antiobesidad, un agente anti-hipertensivo, o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos, en la forma de dos unidades separadas de los componentes (i) a (ii).

45 De modo similar, la presente invención suministra un método como se definió arriba, que incluye la coadministración, por ejemplo de manera concomitante o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos una segunda sustancia medicinal, donde dicha segunda sustancia medicinal es preferiblemente un antidiabético, un agente hipolipidémico, un agente antiobesidad, un agente anti-hipertensivo, por ejemplo como se indicó arriba.

50 Preferiblemente, se administra un compuesto de la invención a un mamífero que lo necesita.

Preferiblemente, se usa un compuesto de la invención para el tratamiento de una enfermedad que responde a una modulación de actividad (especialmente inapropiada) de renina, especialmente una o más de las enfermedades específicas mencionadas arriba.

5 Finalmente, la presente invención suministra un método o uso que incluye la administración de un compuesto de la fórmula II en combinación con una cantidad terapéutica mente efectiva de un agente antidiabético, un agente hipolipidémico, un agente antiobesidad o un agente anti-hipertensivo.

Por último, la presente invención suministra un método o uso que incluye la administración de un compuesto de la fórmula II en la forma de una composición farmacéutica, como se describe aquí.

10 Las propiedades citadas arriba pueden ser demostradas en pruebas en vitro e in vivo, usando de manera ventajosa mamíferos, por ejemplo ratones, ratas, conejos, perros, monos u órganos, tejidos aislados y preparaciones de ellos. Dichos compuestos pueden ser aplicados in vitro en la forma de soluciones, por ejemplo preferiblemente soluciones acuosas, e in vivo bien sea por vía enteral, parenteral, ventajosamente por vía intravenosa, por ejemplo como una suspensión o una solución acuosa. El nivel de concentración in vitro puede variar entre concentraciones de aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-10} molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva in vivo puede variar
15 dependiendo de la ruta de administración, entre aproximadamente 0.001 y 500 mg/kg, preferiblemente entre aproximadamente 0.1 y 100 mg/kg.

Como se describió arriba, los compuestos de la presente invención tienen propiedades de inhibición de enzimas. En particular, ellos inhiben la acción de la enzima natural renina. La renina pasa de los riñones a la sangre donde ella realiza la escisión de angiotensinógeno, liberando el decapeptido angiotensina I el cual es entonces escindido en los
20 pulmones, los riñones y otros órganos para formar el octapeptido angiotensina II. El octapeptido incrementa la presión sanguínea bien sea directamente por vasoconstricción arterial e indirectamente por liberación de las glándulas adrenales de la hormona aldosterona que retiene ion sodio, acompañado por un incremento en el volumen de fluido extracelular, incremento que puede ser atribuido a la acción de la angiotensina II. Los inhibidores de la actividad enzimática de renina conducen a una reducción en la formación de angiotensina I, y consecuentemente se
25 produce una menor cantidad de angiotensina II. La concentración reducida de aquella hormona activa por péptidos es la causa directa del efecto hipotensivo de los inhibidores de renina.

La acción de los inhibidores de renina puede ser demostrada entre otras cosas experimentalmente por medio de pruebas in vitro, donde se mide la reducción en la formación de angiotensina I en varios sistemas (plasma humano, renina humana purificada junto con sustrato de renina natural o sintética).

30 Entre otras, pueden usarse las siguientes pruebas in vitro:

1) Se incuba renina humana recombinante (expresada en células de ovario de hámster chino y purificada usando métodos estándar) a concentración de 7.5 nM con compuesto de prueba, a varias concentraciones por 1 h a temperatura ambiente en tampón Tris-HCl 0.1 M, pH 7.4, que contiene NaCl 0.05 M, EDTA 0.5 mM y CHAPS 0.05
35 %. Se añade sustrato de péptido sintético Arg-Glu(EDANS)-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile_His_Thr-Lys(DABCIL)-Arg9 a una concentración final de 2 μ M y se registra el incremento de fluorescencia a una longitud de onda de excitación de 350 nm y una longitud de onda de emisión de 500 nm en un espectro-fluorímetro de microplaca. Se calculan los valores IC_{50} a partir del porcentaje de inhibición de actividad de renina como una función de la concentración del compuesto de prueba (transferencia de energía de resonancia por fluorescencia, FRET, ensayo). Los compuestos de la fórmula II, pueden mostrar en este ensayo preferiblemente valores IC_{50} en el rango de 1 nM a
40 20 μ M.

2) De modo alternativo, se incuba renina humana recombinante (expresada en células de ovario de hámster chino y purificada usando métodos estándar) a concentración de 0.5 nM con compuesto de prueba a diferentes concentraciones por 2 h a 37°C en tampón Tris-HCl 0.1 M, pH 7.4, que contiene NaCl 0.05 M, EDTA 0.5 mM y CHAPS 0.05 %
45 . Se añade el sustrato de péptido sintético Arg-Glu(EDANS)-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile_His_Thr-Lys(DABCIL)-Arg9 hasta una concentración final de 4 μ M y se registra el incremento en fluorescencia a una longitud de onda de excitación de 340 nm y a una longitud de onda de emisión de 485 nm espectro-fluorímetro de microplaca. Se calcula los valores IC_{50} a partir del porcentaje de inhibición de actividad de renina como una función de la concentración del compuesto de prueba (transferencia de energía de resonancia por fluorescencia, FRET, ensayo). Los compuestos de la fórmula II, pueden mostrar en este ensayo preferiblemente valores IC_{50} en el rango
50 de 1 nM a 20 μ M.

3) En otro ensayo, se incuba plasma humano al que se le ha añadido renina humana recombinante (expresada en células de ovario de hámster chino y purificada usando métodos estándar) a concentración de 0.8 nM con compuesto de prueba, a diferentes concentraciones por 2 h a 37°C en Tris/HCl 0.1 M pH 7.4 que contiene NaCl 0.05 M, EDTA 0.5 mM y CHAPS 0.025% (p/v). Se añade el sustrato de péptido sintético Ac-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Asn-Lys-[DY-505-X5] hasta una concentración final de 2.5 μ M. La reacción enzimática es detenida mediante
55

adición de un exceso de un inhibidor de bloqueo. El producto de la reacción es separado mediante electroforesis capilar y determinado cuantitativamente por medición espectrofotométrica a longitud de onda de 505 nM. Se calculan los valores IC₅₀ a partir del porcentaje de inhibición de actividad de renina como una función de la concentración del compuesto de prueba. En este ensayo, preferiblemente los compuestos de la fórmula II, pueden mostrar valores IC₅₀ en el rango de 1 nM a 20 µM.

4) En otro ensayo, se incuba renina humana recombinante (expresada en células de ovario de hámster chino y purificada usando métodos estándar) a concentración de 0.8 nM con compuesto de prueba, a diferentes concentraciones por 2 h a 37°C en Tris/HCl 0.1 M pH 7.4 que contiene NaCl 0.05 M, EDTA 0.5 mM y CHAPS 0.025% (p/v). Se añade sustrato de péptido sintético Ac-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Asn-Lys-[DY-505-X5] hasta una concentración final de 2.5 µM. La reacción enzimática es detenida mediante adición de un exceso de un inhibidor de bloqueo. El producto de la reacción es separado por electroforesis capilar y determinado cuantitativamente por medición espectrofotométrica a longitud de onda de 505 nM. Se calculan valores IC₅₀ a partir del porcentaje de inhibición de actividad de renina como una función de la concentración del compuesto de prueba. En este ensayo, los compuestos de la fórmula II, muestran preferiblemente valores IC₅₀ en el rango de 1 nM a 20 µM.

En animales con deficiencia de sal, los inhibidores de renina producen una reducción en la presión sanguínea. La renina humana puede diferir de la renina de otras especies. Con objeto de probar inhibidores de renina humana, pueden usarse primates, por ejemplo títies (*Callithrix jacchus*), porque la renina humana y renina de primate son sustancialmente homólogas en la región enzimáticamente activa. Entre otras, pueden usarse las siguientes pruebas en vivo:

Pueden probarse en vivo compuestos de la fórmula II en primates como se describe en la literatura (ver por ejemplo por Schnell CR et al. Measurement de blood pressure and heart rate by telemetry in conscious, unrestrained marmosets. *Am J Physiol* 264 (Heart Circ Physiol 33). 1993: 1509-1516; o Schnell CR et al. Measurement de blood pressure, heart rate, body temperature, ECG and activity by telemetry in conscious, unrestrained marmosets. *Proceedings de the fifth FELASA symposium: Welfare y Science*. Eds BRIGHTON. 1993).

Se ha encontrado que los nuevos compuestos, aparte de ser potentes inhibidores de renina, muestran también una biodisponibilidad mejorada. La biodisponibilidad es preferiblemente igual o mayor a 20%, más preferiblemente igual o mayor a 30 %. La biodisponibilidad puede ser determinada como sigue.

Se investigan perfiles farmacocinéticos en ratas Sprague-Dawley de género masculino a las que se les han implantado catéteres en la vena yugular. Se administran los compuestos oralmente en solución acuosa 0.5% de metilcelulosa o por vía intravenosa en N-metilpirrolidiona-PEG200 (10:90, v/v). Las dosificaciones típicas son 6 mg/kg p.o. y 2 mg/kg i.v., respectivamente. Se toman muestras de sangre en serie a través de los catéteres venosos en tubos con heparina a diferentes puntos de tiempo, hasta 32 h después de la dosificación y se separa el plasma por centrifugación. Se miden las concentraciones en plasma de los compuestos descritos en esta invención, mediante cromatografía líquida en tándem con espectrometría de masas, después de la extracción con acetonitrilo.

Se calculan los parámetros farmacocinéticos usando un método no segmentado.

Abreviaturas

Boc tert-butoxicarbonil

BopCl cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico

CAN nitrato de cerio y amonio (IV)

DMF N,N-dimetilformamida

DMSO dimetilsulfóxido

EDCI.HCl clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida

Et etil

EtOAc acetato de etilo

h hora(s)

	HOAT	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
	mL	mililitro
	Me	metil
	MS	espectrometría de masas
5	NMP	N-metilpirrolidinona
	Ph	fenil
	i-Pr	isopropil
	RT	temperatura ambiente
	TcBocCl	2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletil cloroformiato
10	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía de capa delgada
	t _R	tiempo de retención

15 Las temperaturas son medidas en grados Celsius. A menos que se indique de otro modo, las reacciones tienen lugar a temperatura ambiente. A menos que se indique de otro modo, las reacciones de hidrogenación en presencia de H₂ tienen lugar a presión atmosférica. La irradiación por microondas es realizada usando un equipo "Biotage Initiator 60".

Condición A de HPLC:

Columna: CombiScreen ODS-AM, 50 x 4.6 mm.

20 Flujo: 2.0 mL/min

Fase móvil: A) TFA/agua (0.1/100, v/v), B) TFA/acetonitrilo (0.1/100,v/v) Gradiente: gradiente lineal desde 5% B hasta

100% B en 5 min después 100% B en 2 min. Detección: UV a 215 nm

Condición B de HPLC:

25 Columna: ACQUITY UPLC™ BEH C₁₈ 1.7 µm, 50 x 2.1 mm.

Flujo: 0.5 mL/min

Fase móvil: A) TFA/agua (0.1/100, v/v), B) TFA/acetonitrilo (0.1/100,v/v) Gradiente: 5% B en 0.5 min después gradiente lineal desde 5% B hasta 100% B en 1.5 min después 100% B en 1.0 min

Detección: UV a 215 nm

30 Condición C de HPLC:

Columna: ACQUITY UPLC™ BEH C₁₈ 1.7 µm, 50 x 2.1 mm.

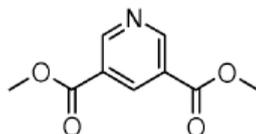
Flujo: 0.5 mL/min

Fase móvil: A) TFA/agua (0.1/100, v/v), B) TFA/acetonitrilo (0.1/100,v/v) Gradiente: 5%B en 0.5 min después gradiente lineal desde 5% B hasta 100% B en 5.0 min después 100% B en 1.5 min

Detección: UV a 215 nm

condiciones de TLC: los valores R_f para TLC son medidos en placas de TLC de 5 x 10 cm TLC, gel de sílice F₂₅₄, Merck, Darmstadt, Alemania.

A: dimetiléster del ácido piridin-3,5-dicarboxílico

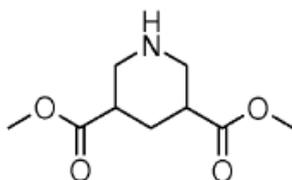


5

Se calientan ácido 3,5-piridindicarboxílico (1.5 g, 63 mmol) y H₂SO₄ concentrado (0.9 mL) en MeOH (15 mL) en un horno microondas a 120 °C por 2 h. Se evapora el solvente para dar un residuo que es repartido entre acetato de etilo y NaHCO₃ acuoso saturado. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora para dar un sólido amarillo pálido.

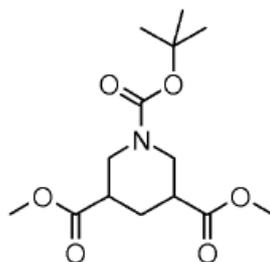
10 MS (LC-MS): 196 [M+H]⁺ TLC, R_f (acetato de etilo /hexano 1:1) = 0.56.

B: dimetiléster del ácido piperidin-3,5-dicarboxílico



15 Se agitan dimetiléster del ácido piridin-3,5-dicarboxílico (5.3 g, 27 mmol) y Rh/PtO₂ (0.5 g) en MeOH (200 mL) bajo hidrógeno durante la noche. Se filtra la mezcla resultante y se evaporan los solventes para dar un aceite marrón. MS (LCMS): 202 [M+H]⁺

C: 1-tert-butiléster 3,5-dimetiléster del ácido piperidin-1,3,5-tricarboxílico

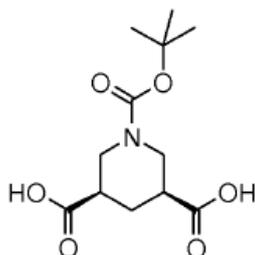


Se trata una solución de dimetiléster del ácido piperidin-3,5-dicarboxílico (5.4 g, 26.8 mmol) en CH₂Cl₂ (55 mL)

20 con Boc₂O (6.4 g, 29.5 mmol) y se agita la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se detiene la reacción con HCl 0.1 N ac. y se lava la fase orgánica con HCl 0.1 N ac. Se realiza extracción 2 veces a las fases acuosas combinadas con CH₂Cl₂/Me-OH (9/1) antes de secar sobre Na₂SO₄ las fases orgánicas combinadas, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo resultante por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH 95:5) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

MS (LC-MS): 302 [M+H]⁺, TLC, R_f (CH₂Cl₂/MeOH 95:5) = 0.5.

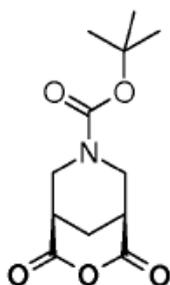
25 D: 1-tert-butiléster del ácido piperidin-1,3,5-tricarboxílico



A una solución de 1-tert-butiléster 3,5-dimetiléster del ácido piperidin-1,3,5-tricarboxílico (6.8 g, 22.5 mmol) en

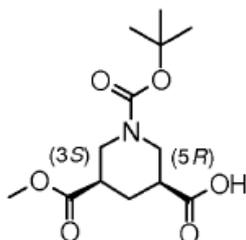
MeOH/agua (4:1, 120 mL) se añade K_2CO_3 (9.4 g, 68 mmol). Se agita la mezcla de reacción a reflujo durante la noche. Se evapora el MeOH y se realiza extracción al residuo con diclorometano y HCl 1N ac.. Se seca sobre Na_2SO_4 la fase orgánica, se filtra y se evapora para dar un sólido amarillo pálido. MS (LC-MS): 274 $[M+H]^+$.

E: tert-butiléster del ácido 2,4-dioxo-3-oxa-7-aza-biciclo[3.3.1]nonano-7-carboxílico



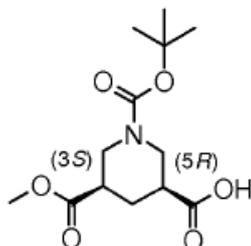
Se calienta una suspensión de 1-tert-butiléster del ácido piperidin-1,3,5-tricarboxílico (1 g, 3.6 mmol) en anhídrido acético (20 mL) a reflujo por 2h. Se evapora la mezcla de reacción tres veces con tolueno antes de que sea secada bajo elevado vacío a temperatura ambiente durante la noche para dar un sólido amarillo. MS (LC-MS): 278 $[M+Na]^+$.

Material de partida F (3S, 5R)



A una solución de material de partida F (3S, 5R) (67 % ee) (47 g, 162 mmol) en EtOH caliente (162 mL) se añade (S)-(-)-1-feniletilamina (20.6 mL, 162 mmol) a 80 °C. Se enfría la solución a temperatura ambiente y se deja en reposo durante la noche, lo cual produce la precipitación de una sal. Se recolecta la sal por filtración. Después de repite el mismo procedimiento de recristalización en EtOH tres veces, se disuelve en agua la sal resultante, se lleva a pH ácido con 5N y 1N HCl, y se realiza extracción con AcOEt. Se lavan con salmuera las fases orgánicas combinadas, se seca sobre $MgSO_4$. La concentración bajo presión reducida da material de partida F (3S, 5R): cristal incoloro; ES-MS: $M+H = 288$; $t_{Ret} = 2.67$ min. HPLC quiral (columna: QUIRALPAH AD-H (0.46 cmX25 cm), eluyente: hexano / i-PrOH/ 0.1% TFA = 95 / 5, flujo: 0.5 mL/min, detección: UV 210 nm, temperatura: temperatura ambiente) $t_R = 37$ min

Material de partida F (3S, 5R) (98 % ee)



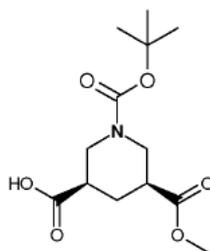
A la solución de material de partida E (401.5 mg, 1.57 mmol) y (DHQD)₂AQN disponible comercialmente (423.6

- 5 mg, 0.47 mmol, pureza de 95%)^a en Et₂O (60 mL) y THF (20 mL) bajo N₂ se añade MeOH (0.64 mL, 15.67 mmol) a -40 °C. Después de agitar a esa temperatura por 24 h, se añade ácido cítrico acuoso saturado. Se realiza extracción a la mezcla de reacción con EA. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se somete a cromatografía en sílice para dar material de partida F (3S, 5R) en 98% ee como un material amorfo blanco ES-MS: M+H-tBu = 232; HPLC: $c_t t_{Ret}$ = 2.73 min. HPLC quiral (columna: QUIRALPAH AD-H (0.46 cmX25 cm), eluyente: hexano / i-PrOH = 95 / 5, flujo: 0.5 mL/min, detección: UV 210 nm, temperatura: temperatura ambiente) t_R = 33.25 min

Material de partida F (3R, 5S), 35.56 min por material de partida (3S, 5R),

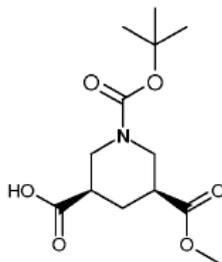
- 10 ^aChen, Y.; Tian, S-K.; Deng, Li. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 9542-9543.

Material de partida F (3R, 5S)



- 15 A una solución de material de partida F (3R, 5S) (72 % ee) (4.2 g, 14.6 mmol) en EtOH caliente (20 mL) se añade (R)-1- feniletilamina (1.79 g, 14.76 mmol) a 70 °C. Se enfría la solución a temperatura ambiente y se deja reposar por 1 h, lo cual produce la precipitación de una sal. Se recolecta la sal por filtración. Después de repetir el mismo procedimiento de recristalización por tres veces, se disolvió en agua la sal resultante, se llevó a pH ácido con HCl ac 1M y se realizó extracción cinco veces con éter. Las fases orgánicas combinadas son lavadas con salmuera, se secan con MgSO₄. La concentración bajo presión reducida da material de partida F (3R, 5S): cristal incoloro; ES-MS: M+H = 288: $b_t t_{Ret}$ = 2.67 min. HPLC quiral: AD-H, 5% i-PrOH/hexano, flujo 0.5 mL/min, 210 nm, t_{Ret} = 33 (mayor), 36 (menor).
- 20

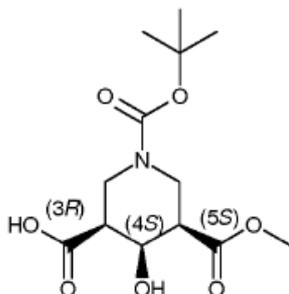
Material de partida (3R, 5S) (72 % ee)



- 25 A una solución de material de partida E (200 mg, 0.78 mmol) en THF (10 mL) y éter (30 mL) se añade (DHQ)₂AQN (67 mg, 0.08 mmol) y MeOH (0.32 mL) a 0 °C bajo N₂. Se agita la mezcla resultante por 5 h a 0 °C. Después de añadir HCl ac 1 M, se realiza extracción a la mezcla con EtOAc. Se lavan las fases orgánicas con salmuera y se seca con MgSO₄. La concentración bajo presión reducida y cromatografía instantánea con gel de sílice da material

de partida F (3R, 5S): ES-MS: M+H = 288: $c_{t_{Ret}} = 2.67$ min. HPLC quiral: 72% ee, AD-H, 5% i-PrOH/Hexano, flujo 0.5 mL/min, 210 nm, $t_{Ret} = 33$ (mayor), 36 (menor).

Material de partida G (3R,4S,5S) (3-metiléster del ácido (3R,4S,5S)-N-tert-butiloxycarbonil-4-hidroxipiperidin-3,5-dicarboxílico)



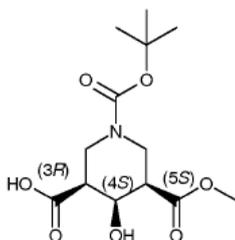
5

Se disuelve una mezcla de (3R,4S,5S), y (3S,4R,5R), 3-metiléster de ácido N-tert-butiloxycarbonil-4-hidroxipiperidin-3,5-dicarboxílico (96 % ee) (78 g, 0.26 mol) en MeOH (500 mL) y se añade (S)-(-)-1-feniletilamina (33 mL, 0.26 mol) a temperatura ambiente. Se agita la mezcla por 30 min a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida para dar la sal como un sólido amorfo incoloro. Se disuelve el residuo resultante en CH₃CN (1.3 L) a 70 °C y se agita vigorosamente a temperatura ambiente por 20 h. Se recolecta mediante filtración una sal cristalina blanca, se lava con Et₂O. Después de repetir dos o tres veces el mismo procedimiento de recristalización (disolución en CH₃CN y agitación a temperatura ambiente), se disuelve en agua la sal resultante, se lleva a pH ácido de 3 con HCl 5N y 1N, y se realiza extracción con AcOEt. Se secan sobre Na₂SO₄ las fases orgánicas combinadas. La concentración bajo presión reducida da material de partida G (3R,4S,5S) enantiomérico puro como un sólido blanco: ES-MS: M+H = 304: $c_{t_{Ret}} = 2.37$ min. HPLC quiral: >99.9% ee, AD-H, 7.5% i-PrOH/Hexano/ 0.1 % TFA , flujo 0.75 mL/min, 210 nm, $t_{Ret} = 24$ min

10

15

Material de partida G (3R,4S,5S) (96 % ee)

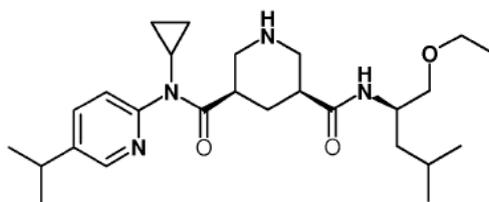


20

25

A una solución de dimetiléster del ácido (3,4-cis-4,5-cis)-N-tert-butiloxycarbonil-4-hidroxipiperidin-3,5-dicarboxílico (18 g, Liang, X.; Lohse, A.; Bols, M. J. Org. Chem. 2000, 65, 7432.) en tampón de fosfato (0.2M, pH7.5, 540 mL) se añade Lipase M (*Mucor javanicus*) (5.4 g) a temperatura ambiente. Se agita la mezcla de reacción por 6 días a 35 °C y entonces se lleva el pH a 3 con HCl 5N y 1 N. Se realiza extracción a la mezcla con EtOAc, se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄. La concentración bajo presión reducida da material de partida G (3R,4S,5S) como un sólido blanco: ES-MS: M+H = 304: $c_{t_{Ret}} = 2.37$ min. HPLC quiral: 95.8% ee, AD-H, 7.5% i-PrOH/Hexano/0.1 % TFA , flujo 0.75 mL/min, 210 nm, $t_{Ret} = 24$ min. (3R,4S,5S), 26 min (3S,4R,5R).

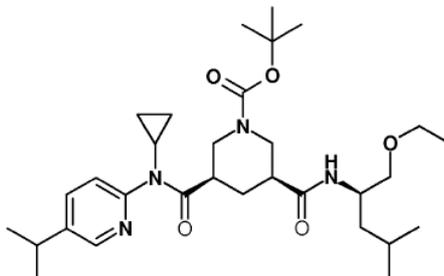
Ejemplo 1



ES 2 543 641 T3

Se agita una mezcla de producto intermedio 1.1 (70 mg, 0.125 mmol) en HCl 4N en dioxano (2 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar por 1 h, se concentra al vacío la mezcla de reacción para dar Ejemplo 1: ES-MS: M+H = 459: c_{tRet} = 3.26 min.

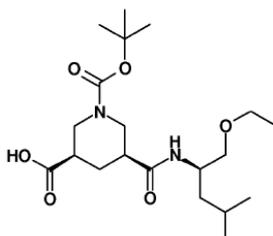
Producto intermedio 1.1



5

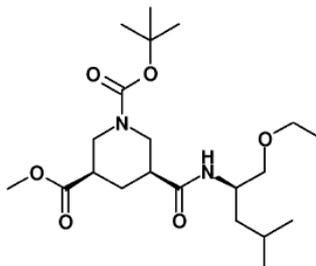
10 A una solución de producto intermedio 1.4 (27 mg, 0.150 mmol) y producto intermedio 1.9 (50 mg, 0.125 mmol) en CH_2Cl_2 se añaden BopCl (47 mg, 0.188) y Et_3N (19 mg, 0.188 mmol). Después de agitar por 16 h a temperatura ambiente, se diluye la mezcla de reacción con H_2O (10 mL) y se realiza extracción con EtOAc (50 mL). La fase orgánica es lavada sucesivamente con NaHCO_3 ac. 1%, H_2O , y salmuera, después se seca sobre Na_2SO_4 . Se concentra al vacío la fase orgánica para dar el residuo crudo, el cual es purificado por cromatografía en columna de SiO_2 para dar producto intermedio 1.1 como un material amorfo blanco; ESMS: M+H = 559; HPLC: c_{tRet} = 4.23 min.

Producto intermedio 1.2



15 A una solución de producto intermedio 1.3 (450 mg, 1.09 mmol) en THF/ H_2O (5/5 mL) se añade $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (84 mg, 2 mmol) a 0 °C. Después de agitar por 1 h a la misma temperatura, se detiene la reacción con KH_2PO_4 acuoso 5% (20 mL) y se realiza extracción con EtOAc (200 mL). Se lava la fase orgánica con H_2O y salmuera, después se seca sobre Na_2SO_4 . Se concentra al vacío la fase orgánica para dar producto intermedio 1.2 como un material amorfo blanco; ES-MS: M+H = 401: c_{tRet} = 3.30.

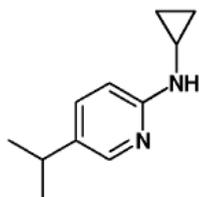
Producto intermedio 1.3



20

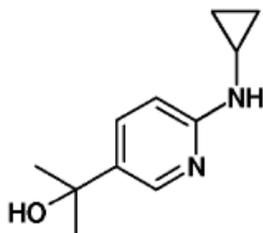
Se sintetiza en el producto intermedio 1.3 por reacción de acoplamiento de producto intermedio 1.7 con material de partida F (3S, 5R) de manera análoga a la preparación de producto intermedio 1.1: ES-MS: M+H = 415: c_{tRet} = 3.69 min.

Producto intermedio 1.4



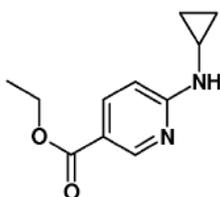
- 5 A una solución de producto intermedio 1.5 (230 mg, 1.20 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se añaden Et_3SiH (728 mg, 6.26 mmol) y TFA (1.48 g, 12.9 mmol) a 0°C , después se agita la mezcla a temperatura ambiente. Después de agitar por 15 h, se concentra al vacío la mezcla de reacción. Se suspende el residuo en NaHCO_3 5% acuoso y se realiza extracción con CH_2Cl_2 . Se lava la fase orgánica con H_2O y salmuera, después se seca sobre Na_2SO_4 , se concentra al vacío la fase orgánica y se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de SiO_2 para dar producto intermedio 1.4 como un material amorfo blanco; ES-MS: $\text{M}+\text{H} = 177$; HPLC: $c_t^{\text{Ret}} = 2.24$ min.

Producto intermedio 1.5



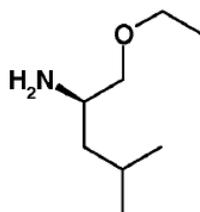
- 10 A una solución de producto intermedio 1.6 (300 mg, 1.45 mmol) en THF (10 mL) se añade MeLi (1M en Et_2O , 7.25 mmol) a 0°C , después se agita la mezcla a temperatura ambiente. Después de agitar por 1 h, se enfría la mezcla de reacción a 0°C y se detiene la reacción con NaHCO_3 5% acuoso (50 mL). Se realiza extracción entonces a la mezcla de reacción con EtOAc (200 mL). Se lava la fase orgánica con H_2O y salmuera, y después se seca sobre Na_2SO_4 , se concentra al vacío la fase orgánica para dar el residuo crudo, el cual es purificado por cromatografía en columna de SiO_2 para dar producto intermedio 1.5 como un material amorfo blanco; ES-MS: $\text{M}+\text{H} = 193$; HPLC: $c_t^{\text{Ret}} = 1.74$ min.

Producto intermedio 1.6



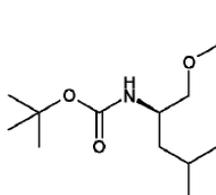
- 20 A una solución de etiléster del ácido 6-cloronicotínico (1 g, 5.4 mmol) en NMP (10 mL) se añaden ciclopropilamina (4.12 g, 72.2 mmol) y K_2CO_3 (2.2 g, 16 mmol) a temperatura ambiente, después se agita la mezcla a 70°C . Después de agitar por 12 h, se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se detiene la reacción con H_2O (100 mL). Se realiza extracción a la mezcla de reacción con EtOAc (200 mL). Se lava la fase orgánica con H_2O y salmuera, después se seca sobre Na_2SO_4 . Se concentra al vacío la fase orgánica para dar el residuo crudo, el cual es recristalizado desde n-hexano/ Et_2O para dar producto intermedio 1.6 como un material amorfo blanco; ES-MS: $\text{M}+\text{H} = 207$; HPLC: $c_t^{\text{Ret}} = 1.98$ min.

Producto intermedio 1.7



El producto intermedio 1.7 por eliminación de la protección de producto intermedio 1.8 de manera análoga a la preparación de Ejemplo 1: ES-MS: M+H = 146: t_{Ret} = 1.32min.

Producto intermedio 1.8

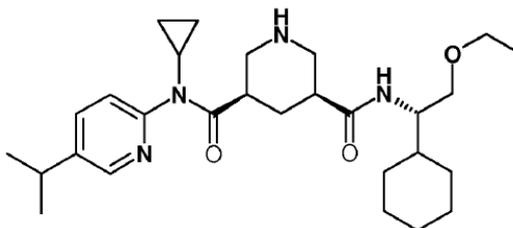


5

A una solución de Boc-D-Leucinol (277.9 mg, 1.278 mmol) en DMF (5 mL) bajo N_2 a 0 °C se añade NaH (80.3 mg de 60 % en peso en aceite mineral, 2.00 mmol). Después de agitar a la misma temperatura por algunos minutos, se añade EtI (0.122 mL, 1.53 mmol). Se agita la solución resultante a temperatura ambiente por 2 h. Se detiene la reacción con H_2O y se realiza extracción a la mezcla con EtOAc, y se seca sobre Na_2SO_4 . La concentración bajo presión reducida da el producto crudo. El producto crudo es purificado por cromatografía en gel de sílice para suministrar producto intermedio 1.8: ES-MS: M+H-Boc = 146: t_{Ret} = 2.11 min.

10

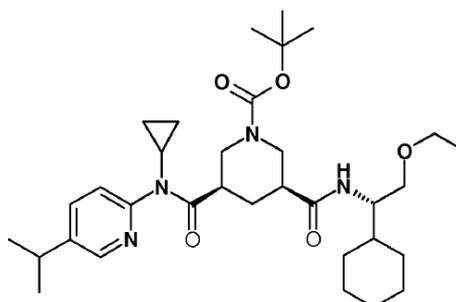
Ejemplo 2



Se agita una solución de producto intermedio 2.1 (194.2 mg, 0.33 mmol) en HCl 4N en EtOAc (3 mL) bajo N_2 a temperatura ambiente por 35 min. La concentración bajo presión reducida da Ejemplo 2 como un material amorfo blanco: ES-MS: M+H = 485: t_{Ret} = 3.08 min.

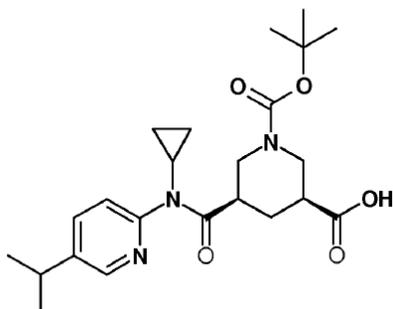
15

Producto intermedio 2.1



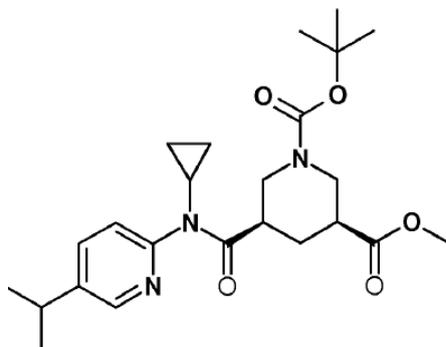
- 5 A una solución de producto intermedio 2.2 (153.8 mg, 0.356 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) bajo N_2 a temperatura ambiente se añaden EDCI.HCl (95 mg, 0.42 mmol) y HOAt (70 mg, 0.51 mmol). Se agita la solución resultante a la misma temperatura por 15 min. Después, se añade lentamente una solución de producto intermedio 2.4 (73 mg, 0.35 mmol) y trietilamina (0.25 mL, 1.78 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) a 0 °C. Se agita la solución a temperatura ambiente por 60 min. La concentración bajo presión reducida da el residuo crudo, el cual es purificado por cromatografía en gel de sílice para suministrar producto intermedio 2.1 como un material amorfo blanco; ESMS: M= 585; HPLC: $c_{\text{Ret}} = 4.78$ min.

Producto intermedio 2.2



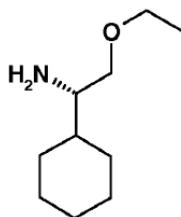
- 10 A una solución de producto intermedio 2.3 (160 mg, 0.359 mmol) en THF/ H_2O (5/5 mL) se añade $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (29 mg, 0.691 mmol) a 0 °C. Después de agitar por 1 h a la misma temperatura, se detiene la reacción con KHSO_4 5% acuoso (20 mL) y se realiza extracción con CH_2Cl_2 (50 mL). Se lava la fase orgánica con H_2O y salmuera, después se seca sobre Na_2SO_4 . Se concentra al vacío la fase orgánica para dar producto intermedio 2.2 como un material amorfo blanco; ES-MS: M+H= 432; HPLC: $c_{\text{Ret}} = 3.50$ min.

15 Producto intermedio 2.3



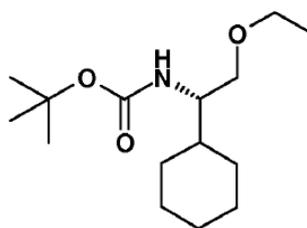
- 20 A una solución de material de partida F (3R, 5S) (293 mg, 1.02 mmol) en THF (10 mL) se añaden Et_3N (206 mg, 2.04 mmol) y TcBocCl (488 mg, 2.04 mmol) a 0 °C. Después de agitar por 1 h a la misma temperatura, se añaden $\text{MgBr}_2\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (527 mg, 2.04 mmol) y producto intermedio 1.4 (180 mg, 1.02 mmol) a 0 °C, después se agita la mezcla a temperatura ambiente. Después de agitar por 3h, se detiene la reacción con KHSO_4 5% acuoso (50 mL) y se realiza extracción con EtOAc (100 mL). Se lava la fase orgánica con H_2O y salmuera, y después se seca sobre Na_2SO_4 . Se concentra al vacío la fase orgánica y se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de SiO_2 para dar producto intermedio 2.3 como un material amorfo blanco; ES-MS: M+H= 446; HPLC: $c_{\text{Ret}} = 3.86$ min.

Producto intermedio 2.4



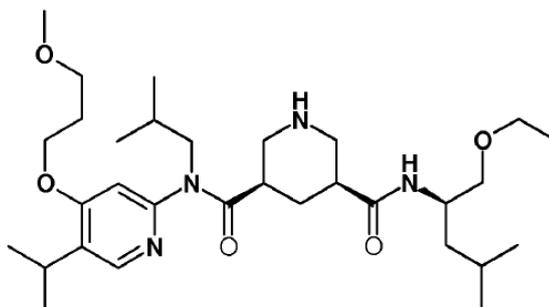
El producto intermedio 2.4 por eliminación de la protección de producto intermedio 2.5 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1. ES-MS: M+H = 172: t_{Ret} = 1.55 min.

5 Producto intermedio 2.5



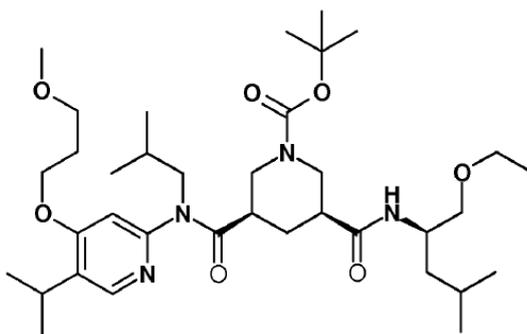
- 10 A una solución de N-Boc-L-ciclohexilglicinol disponible comercialmente (499 mg, 2.05 mmol) en DMF (8 mL) bajo N_2 a temperatura ambiente se añaden NaH (164 mg, 4.10 mmol) y EtI (179 μ L, 2.26 mmol) a 0 °C. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente por 2h. Después se añade H_2O a la solución resultante. Se realiza extracción a la fase acuosa con CH_2Cl_2 . Se secan las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 . La concentración bajo presión reducida, seguida por purificación con cromatografía en columna de gel de sílice da producto intermedio 2.5: material amorfo blanco, ES-MS: M+H = 272: t_{Ret} = 2.46 min.

Ejemplo 3



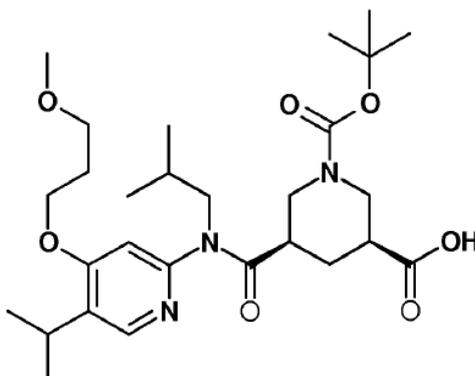
- 15 Se agita a temperatura ambiente una mezcla de producto intermedio 3.1 (65 mg, 0.098 mmol) y HCl 4M en dioxano (2 mL). Después de agitar por 1 h, se concentra al vacío la mezcla de reacción para dar Ejemplo 3: ES-MS: M+H = 563: t_{Ret} = 4.21 min.

Producto intermedio 3.1



5 A una solución de producto intermedio 3.2 (60 mg, 0.112 mmol) y producto intermedio 1.7 (24mg, 0.132 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) se añaden EDCI.HCl (32 mg, 0.168 mmol), HOAt (23 mg, 0.168 mmol), y Et_3N (17 mg, 0.168 mmol) a temperatura ambiente; después se agita la mezcla a temperatura ambiente. Después de agitar por 16 h a la misma temperatura, se diluye la mezcla de reacción con H_2O (10 mL) y se realiza extracción con EtOAc (50 mL). Se lava la fase orgánica sucesivamente con NaHCO_3 ac. 5%, H_2O y salmuera, y después se seca sobre Na_2SO_4 . Se concentra al vacío la fase orgánica para dar el residuo crudo, el cual es purificado por cromatografía en columna de SiO_2 para dar producto intermedio 3.1 como un material amorfo blanco; ES-MS: $\text{M}+\text{H}= 663$; HPLC: $t_{\text{Ret}} = 4.83$ min.

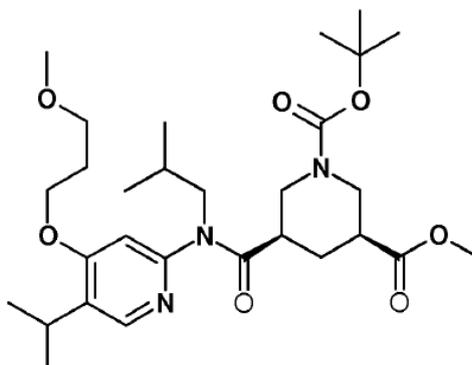
Producto intermedio 3.2



10

15 A una solución de producto intermedio 3.3 (85 mg, 0.155 mmol) en THF/ H_2O (5/5 mL) se añade $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (14 mg, 0.330 mmol) a 0°C . Después de agitar por 1 h a la misma temperatura, se detiene la reacción en la mezcla con KHSO_4 acuoso 5 % (20 mL) y se realiza extracción con Et_2O (100 mL). Se lava la fase orgánica con H_2O y salmuera, y después se seca sobre Na_2SO_4 , se concentra al vacío la fase orgánica para dar producto intermedio 3.2 como un material amorfo blanco; ES-MS: $\text{M}+\text{H}= 536$; HPLC: $t_{\text{Ret}} = 4.32$ min.

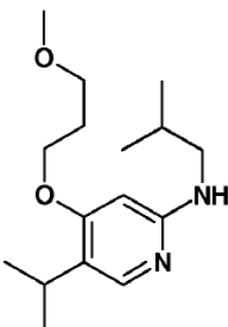
Producto intermedio 3.3



A una solución de material de partida F (3R, 5S) (103 mg, 0.36 mmol) en CH_3CN (1 mL) se añaden Et_3N (43 mg, 0.43 mmol), TcBocCl (86 mg, 0.36 mmol) a 0°C . Después de agitar por 1 h a la misma temperatura, se añaden

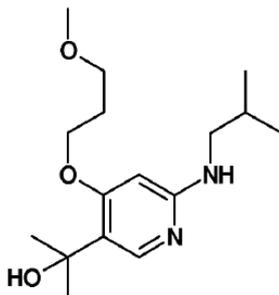
- 5 MgBr₂.Et₂O (112 mg, 0.43 mmol) y producto intermedio 3.4 (100 mg, 0.36 mmol) a 0°C, después se agita la mezcla a temperatura ambiente. Después de agitar por 24h, se detiene la reacción en la mezcla con KHSO₄ acuoso 5 % y se realiza extracción con EtOAc. Se lava la fase orgánica con H₂O y salmuera, y después se seca sobre Na₂SO₄. Se concentra al vacío la fase orgánica para dar el residuo crudo, el cual es purificado por cromatografía en columna de SiO₂ para dar producto intermedio 3.3 como un material amorfo blanco; ES-MS: M+H= 550; HPLC: *c*t_{Ret} = 4.65 min.

Producto intermedio 3.4



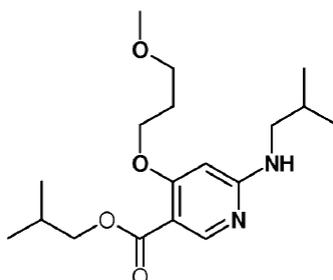
- 10 A una solución de producto intermedio 3.5 (550 mg, 1.85 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) se añaden Et₃SiH (2.3 g, 10.8 mmol) y TFA (7.4 g, 64.5 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante es agitada a temperatura ambiente. Después de agitar por 15 h, se concentra al vacío la mezcla de reacción. Se suspende el residuo en NaHCO₃ acuoso al 5 % y se realiza extracción con CH₂Cl₂. Se lava la fase orgánica con H₂O y salmuera, y después se seca sobre Na₂SO₄, se concentra al vacío la fase orgánica para dar un residuo crudo, el cual es purificado por cromatografía en columna de SiO₂ para dar producto intermedio 3.4 como un material amorfo blanco; ES-MS: M+H= 281; HPLC: *c*t_{Ret} = 3.61 min.

Producto intermedio 3.5



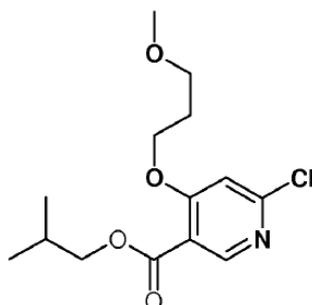
- 15 A una solución de producto intermedio 3.6 (574 mg, 1.7 mmol) en THF (18 mL) se añade MeMgBr (0.96 M solución en éter, 8.83 mL, 8.48 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante es agitada a temperatura ambiente por 1 h. Después de añadir agua, se realiza extracción a la mezcla con EtOAc, se lava con NaHCO₃ ac., salmuera y se seca sobre MgSO₄. Se concentra al vacío la fase orgánica para dar el residuo crudo, el cual es purificado por cromatografía en columna de SiO₂ para dar producto intermedio 3.5 como un aceite incoloro; ES-MS: M+H= 297; HPLC: *c*t_{Ret} = 3.50 min.

Producto intermedio 3.6



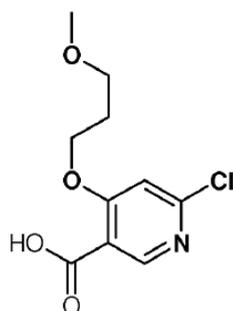
- 5 A una solución de producto intermedio 3.7 (737 mg, 2.44 mmol) en NMP (17 mL) se añaden K_2CO_3 (1.69 g, 12.2 mmol) e isobutilamina (535 mg, 7.32 mmol), y la mezcla resultante es agitada a 120 °C durante la noche. Después de añadir agua, se realiza extracción a la mezcla con EtOAc, se lava con agua, salmuera y se seca sobre $MgSO_4$. Se concentra al vacío la fase orgánica para dar el residuo crudo, el cual es purificado por cromatografía en columna de SiO_2 para dar producto intermedio 3.6 como un cristal incoloro; ES-MS: $M+H= 339$; HPLC: $c_{Ret} = 3.94$ min.

Producto intermedio 3.7



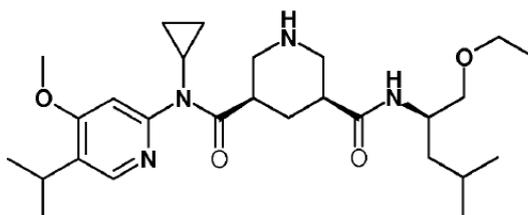
- 10 A una solución de producto intermedio 3.8 (1 g, 4.07 mmol) en DMF (15 mL) se añaden K_2CO_3 (1.69 g, 12.2 mmol) y yoduro de isobutilo (1.5 g, 8.14 mmol), y se agita la mezcla resultante a 60 °C por 2 horas. Se diluye entonces la mezcla con EtOAc, se lava con agua, $KHSO_4$ acuoso saturado, $NaHCO_3$ acuoso saturado, salmuera y se seca sobre $MgSO_4$. Se concentra al vacío la fase orgánica para dar el residuo crudo, el cual es purificado por cromatografía en columna de SiO_2 para dar producto intermedio 3.7 como un cristal incoloro; ES-MS: $M+H= 302$; HPLC: $c_{Ret} = 4.49$ min.

Producto intermedio 3.8



- 15
- 20 A una solución de 3-metoxipropan-1-ol (1.4 g) en THF (30 mL) se añade NaH (625 mg, 15.6 mmol) a 0 °C y se agita la mezcla por 30 min a temperatura ambiente. Entonces, a la mezcla se añade una solución de ácido 4,6-dicloronicotínico (1.2 g, 6.25 mmol, U.S. Pat. 2005049419.) en THF (10 mL) a 0 °C y se agita a continuación por 3 h a temperatura ambiente. Después de añadir agua, se lava la mezcla con éter. Se lleva el pH de la fase acuosa hasta el rango ácido con $KHSO_4$ y después se realiza extracción con éter. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca sobre $MgSO_4$. Se concentra al vacío la fase orgánica para dar residuo crudo, el cual es purificado por cromatografía en columna de SiO_2 para dar producto intermedio 3.7 como un cristal incoloro; ES-MS: $M+H=$; 246, HPLC: $c_{Ret} = 3.34$ min.

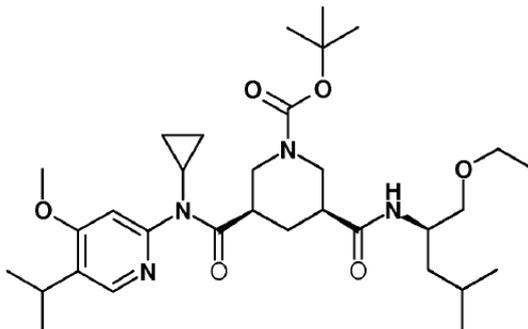
Ejemplo 4



25

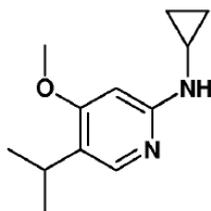
Se sintetiza el Ejemplo 4 por eliminación de la protección de producto intermedio 4.1 (18 mg, 0.03 mmol) de manera análoga a la preparación de Ejemplo 1. Ejemplo 4: ES-MS: M+H = 489: $t_{Ret} = 2.84$ min.

Producto intermedio 4.1



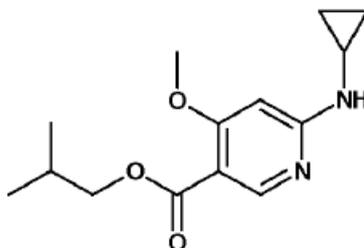
- 5 Se agita una solución de producto intermedio 4.2 (468 mg, 2.27 mmol), producto intermedio 1.2 (1 g, 2.5 mmol), BopCl (1.73 g, 6.81 mmol) y trietilamina (688 mg, 6.81 mmol) a temperatura ambiente por 4h. Después de añadir KHSO_4 acuoso saturado, se realiza extracción a la mezcla con EtOAc. Se lava la capa orgánica con agua, NaHCO_3 acuoso saturado, salmuera y se seca sobre MgSO_4 . La cromatografía en columna de gel de sílice da producto intermedio 4.1: aceite incoloro, ES-MS: M+H = 589: $t_{Ret} = 1.92$ min.

10 Producto intermedio 4.2



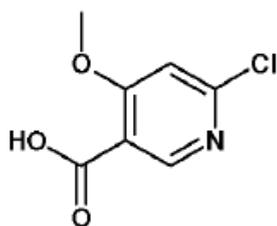
- 15 Se disuelve el producto intermedio 4.3 (2 g, 9 mmol) en CH_2Cl_2 (14 ml). A la solución se añade trietilsilano (14 mL) y TFA (14 mL) a temperatura ambiente y se agita la mezcla a 50 °C por 3 h. Se elimina del solvente bajo el vacío y se diluye el residuo con AcOEt. Se lava la mezcla resultante con NaHCO_3 acuoso saturado, salmuera y se seca sobre MgSO_4 . La cromatografía en columna de gel de sílice da producto intermedio 4.2: cristal incoloro, ES-MS: M+H = 207: $t_{Ret} = 1.51$ min.

Producto intermedio 4.3



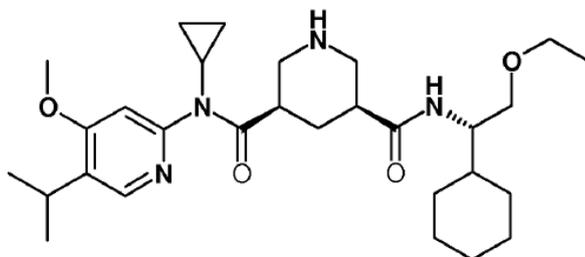
- 20 A una solución de producto intermedio 4.4 (2.5 g, 2.63 mmol) en NMP (20 mL) se añade K_2CO_3 (9.2 g, 66.6 mmol) y yoduro de isobutilo (2.3 mL, 20 mmol). Se agita la mezcla resultante a 80 °C por 40 min. Se añade entonces ciclopropilamina (4.6 mL, 66.6 mmol) y se agita la mezcla de reacción durante la noche a 110 °C. Después de añadir agua, se realiza extracción a la mezcla con AcOEt. Se lava la capa orgánica con agua, salmuera y se seca sobre MgSO_4 . La recristalización a partir de EtOAc-n-hexano da producto intermedio 4.3: cristal incoloro, ES-MS: M+H = 265: $t_{Ret} = 1.54$ min.

25 Producto intermedio 4.4



- 5 A una suspensión de NaH (5.2 g, 130 mmol) en THF (100 mL) se añade MeOH (4.2 g, 130 mmol) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente por 30 min, se añade gota a gota una solución de ácido 4,6-dicloronicotínico (10 g, 52.9 mmol, U.S. Pat. 2005049419.) en THF (100 mL) a 0 °C. Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Después de añadir agua, se lava la mezcla con éter. Se acidifica la fase acuosa con KHSO₄ y después se realiza extracción con éter. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca sobre MgSO₄. La concentración bajo presión reducida da producto intermedio 4.4: cristal incoloro, ES-MS: M+H = 188: t_{Ret} = 1.80 min.

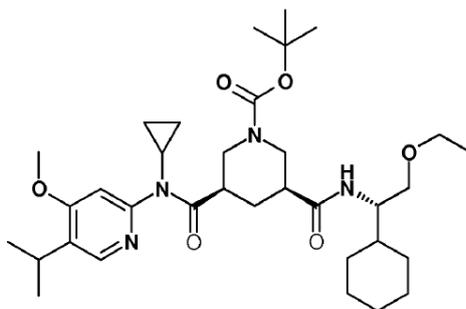
Ejemplo 5



10

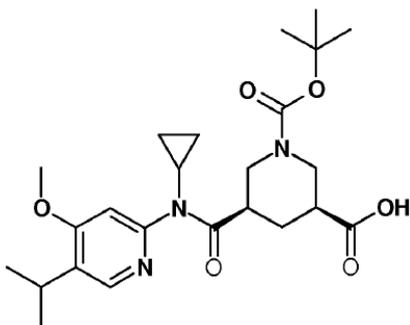
Se sintetiza el Ejemplo 5 por eliminación de la protección de producto intermedio 5.1 de manera análoga a la preparación de Ejemplo 1. Ejemplo 5: ES-MS: M+H = 515: t_{Ret} = 3.92 min.

Producto intermedio 5.1

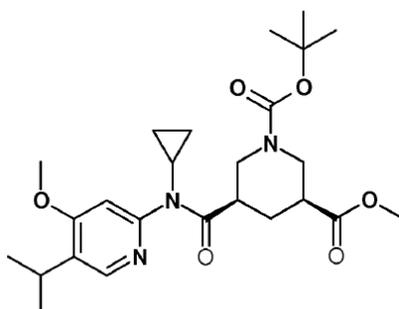


- 15 Se sintetiza el producto intermedio 5.1 por reacción de acoplamiento de producto intermedio 5.2 con producto intermedio 2.4 de manera análoga a la preparación de producto intermedio 1.1: ES-MS: M+H = 615: t_{Ret} = 4.45 min.

Producto intermedio 5.2



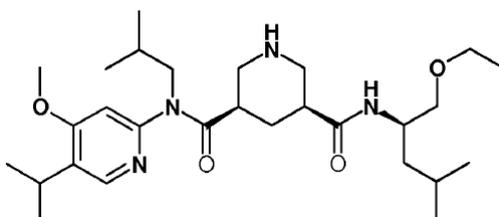
Se sintetiza producto intermedio 5.2 por saponificación de producto intermedio 5.3 (1 g, 2.1 mmol) de manera análoga a la preparación de producto intermedio 1.2. Producto intermedio 5.2; aceite incoloro, ES-MS: M= 462; HPLC: $c_{Ret}^t = 2.85$ min.



5

Se sintetiza el producto intermedio 5.3 por condensación de producto intermedio 4.2 (800 mg, 3.88 mmol) y material de partida F (3R, 5S) (1230 mg, 4.27 mmol) de manera análoga a la preparación de producto intermedio 1.3. Producto intermedio 5.3; aceite incoloro, ES-MS: M= 476; HPLC: $c_{Ret}^t = 1.78$ min.

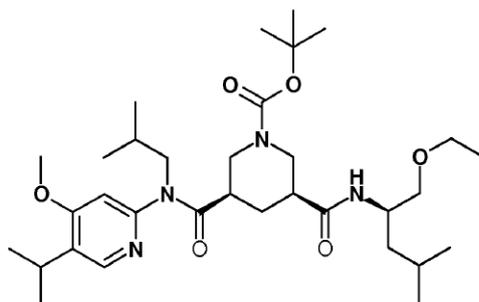
Ejemplo 6



10

Se sintetiza el Ejemplo 6 por eliminación de la protección de producto intermedio 6.1 de manera análoga a la preparación de Ejemplo 1. Ejemplo 6: ES-MS: M+H = 505; $c_{Ret}^t = 3.29$ min.

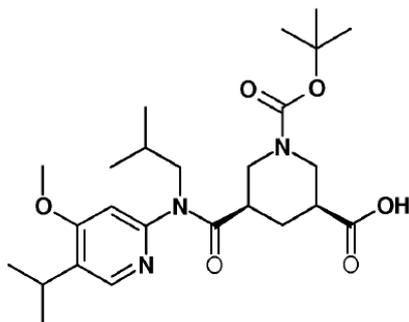
Producto intermedio 6.1



ES 2 543 641 T3

Se sintetiza el producto intermedio 6.1 por reacción de acoplamiento de producto intermedio 6.2 con producto intermedio 1.7. de manera análoga a la preparación de producto intermedio 1.1. Producto intermedio 6.1: ES-MS: M+H = 605: c_{tRet} = 4.11 min.

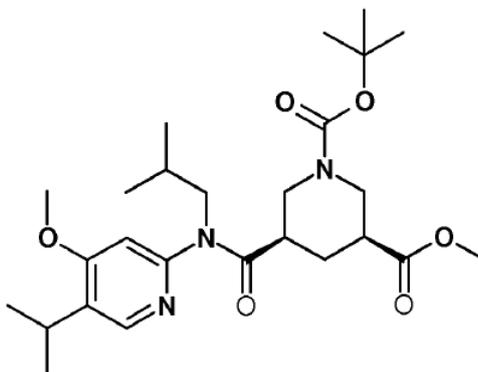
Producto intermedio 6.2



5

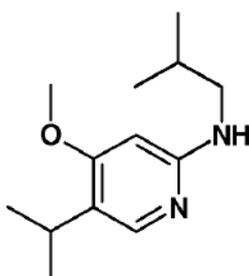
Se sintetiza producto intermedio 6.2 por saponificación de producto intermedio 6.3 de manera análoga a la preparación de producto intermedio 1.2. Producto intermedio 6.2: ES-MS: M+H = 478: c_{tRet} = 3.41 min.

Producto intermedio 6.3



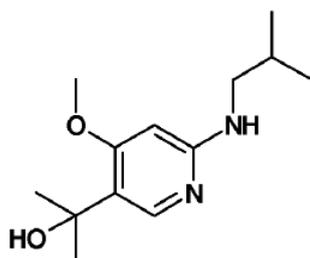
10 Se sintetiza producto intermedio 6.3 por reacción de acoplamiento de producto intermedio 6.4 con material de partida F (3R, 5S) de manera análoga a la preparación de producto intermedio 1.3. Producto intermedio 6.3: S-MS: M+H = 492: c_{tRet} = 3.81 min.

Producto intermedio 6.4



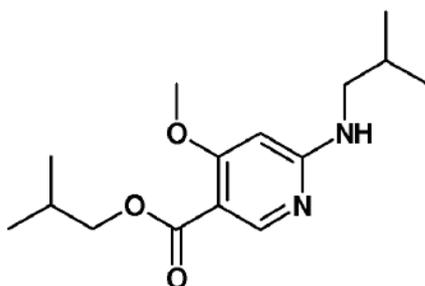
15 Se sintetiza producto intermedio 6.4 por eliminación de grupo hidroxilo de producto intermedio 6.5 de manera análoga a la preparación de producto intermedio 1.4. Producto intermedio 6.4: ES-MS: M+H = 223: c_{tRet} = 2.78 min.

Producto intermedio 6.5



Se sintetiza producto intermedio 6.5 por introducción de grupo alquilo en producto intermedio 6.6 de manera análoga a la preparación de producto intermedio 1.5. Producto intermedio 6.5: ES-MS: M+H = 239: t_{Ret} = 1.95 min.

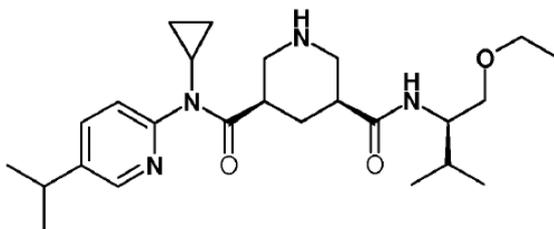
Producto intermedio 6.6



5

Se sintetiza producto intermedio 6.6 a partir de producto intermedio 4.6 (usando isobutilamina en lugar de ciclopropilamina) de manera análoga a la preparación de producto intermedio 4.5. Producto intermedio 6.6: ES-MS: M+H = 281: t_{Ret} = 2.54 min.

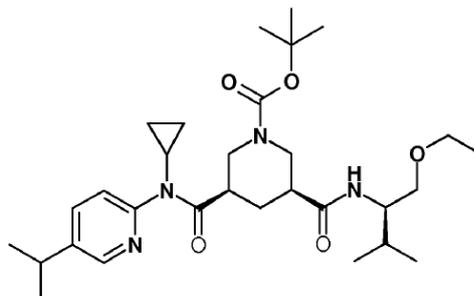
Ejemplo 7



10

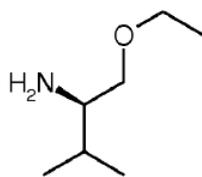
Se sintetiza Ejemplo 7 por eliminación de la protección de producto intermedio 7.1 de manera análoga a la preparación de Ejemplo 1. Producto intermedio 7.1: ES-MS: M+H = 445: t_{Ret} = 3.44 min.

Producto intermedio 7.1



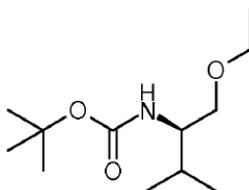
15 Se sintetiza producto intermedio 7.1 por reacción de acoplamiento de producto intermedio 2.2 con producto intermedio 7.2 de manera análoga a la preparación de producto intermedio 1.1. Producto intermedio 7.1: ES-MS: M+H = 545: t_{Ret} = 4.30 min.

Producto intermedio 7.2



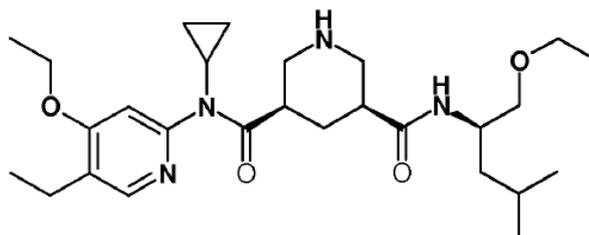
Se sintetiza producto intermedio 7.2 por eliminación de la protección de producto intermedio 7.3 de manera análoga a la preparación de Ejemplo 1. Producto intermedio 7.2: ES-MS: M+H = 132; t_{Ret} = 1.17 min.

5 Producto intermedio 7.3



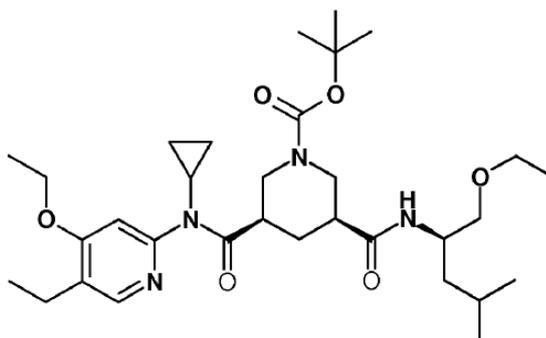
Se sintetiza producto intermedio 7.3 por introducción de grupo alquilo en Boc-D-valinol [Journal de Organic Chemistry, 2000, 65 (16), 5037-5042] de manera análoga a la preparación de Ejemplo 1.8. Producto intermedio 7.3: ES-MS: M+H-Boc = 132; t_{Ret} = 2.03 min

10 **Ejemplo 8**



Se sintetiza Ejemplo 8 por eliminación de la protección de producto intermedio 8.1 de manera análoga a la preparación de Ejemplo 1. Ejemplo 8: ES-MS: M+H = 589; t_{Ret} = 3.50 min.

Producto intermedio 8.1

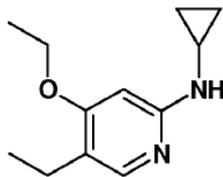


15

A una solución de producto intermedio 8.2 (49 mg, 0.239 mmol) y producto intermedio 1.2 (80 mg, 0.20 mmol) en CH_2Cl_2 se añaden BopCl (153 mg, 0.60mmol) y Et_3N (61 mg, 0.60 mmol). Después de agitar por 25 h a temperatura ambiente, se diluye la mezcla de reacción con H_2O (10 mL) y se realiza extracción con EtOAc (50 mL). Se lava sucesivamente la fase orgánica con NaHCO_3 acuoso 5 %, H_2O , y salmuera, después se seca sobre Na_2SO_4 . Se concentra al vacío la fase orgánica para dar el residuo crudo, el cual es purificado por cromatografía en columna de SiO_2 para dar producto intermedio 8.1 como un material amorfo blanco; ES-MS: M+H= 589; HPLC: t_{Ret} = 3.50 min.

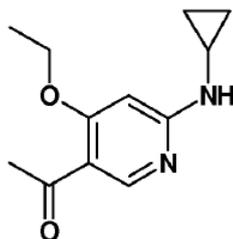
20

Producto intermedio 8.2



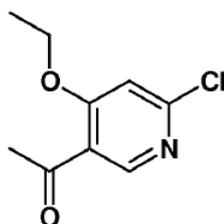
Se sintetiza producto intermedio 8.2 por reducción de producto intermedio 8.3 de manera análoga a la preparación de producto intermedio 1.4. Producto intermedio 8.2: ES-MS: M+H = 207; c_{Ret} = 3.71 min.

5 Producto intermedio 8.3



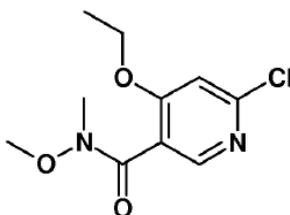
10 A una solución de producto intermedio 8.4 (500 mg, 2.5 mmol) en DMSO (10 mL) se añaden ciclopropilamina (1.65 g, 28.9 mmol) y K_2CO_3 (415 mg, 7.5 mmol) a temperatura ambiente. Se agita entonces la mezcla de reacción a 80 °C. Después de agitar por 5 h, se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se detiene la reacción con H_2O (50 mL). Se realiza extracción a la mezcla resultante con EtOAc (100 mL). Se lava la fase orgánica con H_2O y salmuera, y después se seca sobre Na_2SO_4 . Se concentra al vacío la fase orgánica para dar el residuo crudo, el cual es purificado por cromatografía en columna de SiO_2 para dar producto intermedio 8.3 como un material amorfo amarillo; ES-MS: M+H= 221; HPLC: c_{Ret} = 2.34 min.

Producto intermedio 8.4



15
20 A una solución de producto intermedio 8.5 (1.85 g, 7.56 mmol) en THF (40 mL) se añade MeLi (1M en Et_2O , 9.07 mmol) a 0 °C, se agita entonces la mezcla a temperatura ambiente. Después de agitar por 1 h a temperatura ambiente, se enfría la mezcla de reacción a 0 °C y se detiene la reacción con $KHSO_4$ acuoso al 5% (100 mL). Se realiza entonces extracción a la mezcla de reacción con CH_2Cl_2 (100 mL). Se lava la fase orgánica con $NaHCO_3$ acuoso al 5%, H_2O y salmuera, y después se seca sobre Na_2SO_4 . Se concentra al vacío la fase orgánica para dar producto intermedio 8.4 como un material amorfo amarillo; ES-MS: M+H= 200; HPLC: c_{Ret} = 2.82 min.

Producto intermedio 8.5

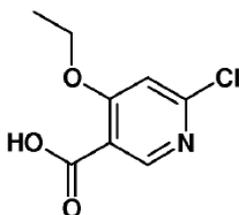


ES 2 543 641 T3

A una solución de producto intermedio 8.6 (2 g, 10 mmol) en $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ se añaden SOCl_2 (2 mL) y DMF (0.1 mL) a temperatura ambiente, se agita entonces la mezcla a 60 °C. Después de agitar por 3 h a 60 °C, se concentra al vacío la mezcla de reacción para dar un material gomoso que es usado en la siguiente reacción sin purificación adicional.

- 5 A una solución del crudo en CH_2Cl_2 se añade clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1.46 g, 15 mmol) and Et_3N (1.52 g, 15 mmol) a 0 °C, se agita entonces la mezcla a temperatura ambiente. Después de agitar por 19 h a temperatura ambiente, se detiene la reacción en la mezcla con H_2O (100mL) y se realiza extracción con CH_2Cl_2 (100mL). La fase orgánica es lavada sucesivamente con NaHCO_3 acuoso al 5%, H_2O , y salmuera, y después se seca sobre Na_2SO_4 . Se concentra al vacío la fase orgánica para dar el residuo crudo, el cual es purificado por cromatografía en columna de SiO_2 para dar producto intermedio 8.5 como un aceite marrón; ES-MS: $\text{M}+\text{H}= 245$; HPLC: $t_{\text{Ret}} = 2.27$ min.
- 10

Producto intermedio 8.6



- 15 Se sintetiza producto intermedio 8.6 por reacción de ácido 2,4-dicloronicotínico (U.S. Pat. 2005049419.) con etóxido de sodio, de manera análoga a la preparación de producto intermedio 4.6. Producto intermedio 8.6: ES-MS: $\text{M}+\text{H} = 202$; $t_{\text{Ret}} = 2.12$ min.

Pruebas biológicas

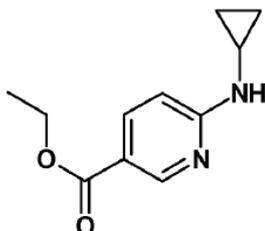
Se evaluó la actividad inhibidora de renina in vitro mediante el método delineado arriba en el punto 2).

Resultados de compuestos representativos de la fórmula II

Estructura	IC50 (FRET) nM
	0.9
	3
	0.6
	0.9
	0.9
	0.3
	0.8
	0.6

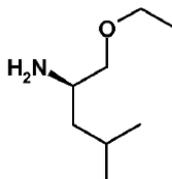
- 5 Aquellas personas expertas en la técnica reconocerán, o serán capaces de comprobar usando no más que experimentos de rutina, numerosos equivalentes a los procedimientos específicos descritos aquí. Se considera que tales equivalentes están dentro del alcance de la presente invención y están cubiertos por las siguientes reivindicaciones. Los componentes, procesos y métodos apropiados de aquellas patentes, solicitudes y otros documentos pueden ser seleccionados para la presente invención y realizaciones de la misma.

Producto intermedio 1.6



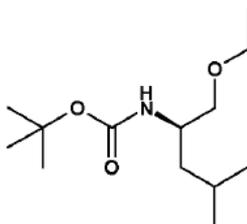
- 10 A una solución de etiléster del ácido 6-cloronicotínico (1 g, 5.4 mmol) en NMP (10 mL) se añaden ciclopropilamina (4.12 g, 72.2 mmol) y K_2CO_3 (2.2 g, 16 mmol) a temperatura ambiente, se agita entonces la mezcla a 70°C. Después de agitar por 12 h, se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se detiene la reacción con H_2O (100 mL). Se realiza extracción a la mezcla de reacción con EtOAc (200 mL). Se lava la fase orgánica con H_2O y salmuera, después se seca sobre Na_2SO_4 . Se concentra al vacío la fase orgánica para dar el residuo crudo, el cual es recristalizado partir de n-hexano/ Et_2O para dar producto intermedio 1.6 como un material amorfo blanco; ES-MS: M+H= 207; HPLC: t_{Ret} = 1.98 min.

- 15 Producto intermedio 1.7



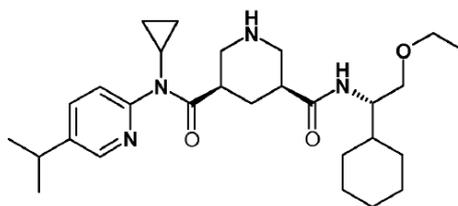
Se sintetiza producto intermedio 1.7 por eliminación de la protección de producto intermedio 1.8 de manera análoga a la preparación de Ejemplo 1: ES-MS: M+H = 146: t_{Ret} = 1.32min.

Producto intermedio 1.8



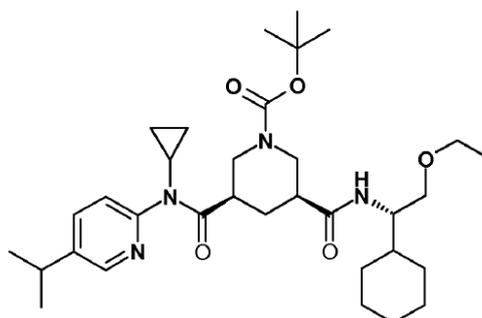
- 20
- 25 A una solución de Boc-D-Leucinol (277.9 mg, 1.278 mmol) en DMF (5 mL) bajo N_2 a 0 °C se añade NaH (80.3 mg de 60 % en peso en aceite mineral, 2.00 mmol). Después de agitar a la misma temperatura por algunos minutos, se añade EtI (0.122 mL, 1.53 mmol). Se agita la solución resultante a temperatura ambiente por 2 h. Se detiene la reacción con H_2O y se realiza extracción a la mezcla con EtOAc, y se seca sobre Na_2SO_4 . La concentración bajo presión reducida da el producto crudo. El producto crudo es purificado por cromatografía en gel de sílice para suministrar producto intermedio 1.8: ES-MS: M+H-Boc = 146: t_{Ret} = 2.11 min.

Ejemplo 2



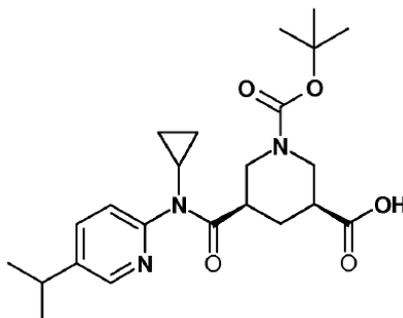
Se agita una solución de producto intermedio 2.1 (194.2 mg, 0.33 mmol) en HCl 4N en EtOAc (3 mL) bajo N₂ a temperatura ambiente por 35 min. La concentración bajo presión reducida da Ejemplo 2 como un material amorfo blanco; ES-MS: M+H = 485; c_{tRet} = 3.08 min.

5 Producto intermedio 2.1



10 A una solución de producto intermedio 2.2 (153.8 mg, 0.356 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) bajo N₂ a temperatura ambiente se añaden EDCI.HCl (95 mg, 0.42 mmol) y HOAt (70 mg, 0.51 mmol). Se agita la solución resultante a la misma temperatura por 15 min. Entonces, se añade lentamente una solución de producto intermedio 2.4 (73 mg, 0.35 mmol) y trietilamina (0.25 mL, 1.78 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) a 0 °C. Se agita la solución a temperatura ambiente por 60 min. La concentración bajo presión reducida da el residuo crudo, el cual es purificado por cromatografía en gel de sílice para suministrar producto intermedio 2.1 como un material amorfo blanco; ES-MS: M= 585; HPLC: c_{tRet} = 4.78 min.

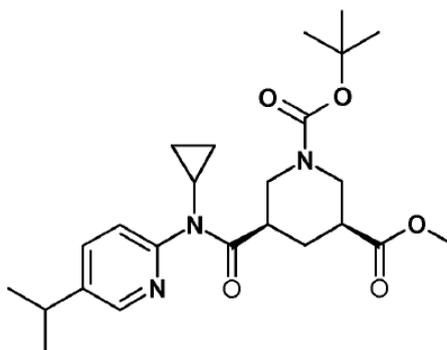
Producto intermedio 2.2



15

20 A una solución de producto intermedio 2.3 (160 mg, 0.359 mmol) en THF/H₂O (5/5 mL) se añade LiOH.H₂O (29 mg, 0.691 mmol) a 0 °C. Después de agitar por 1 h a la misma temperatura, se detiene la reacción con KHSO₄ acuoso al 5% (20 mL) y se realiza extracción con CH₂Cl₂ (50 mL). Se lava la fase orgánica con H₂O y salmuera, después se seca sobre Na₂SO₄. Se concentra al vacío la fase orgánica para dar producto intermedio 2.2 como un material amorfo blanco; ES-MS: M+H= 432; HPLC: c_{tRet} = 3.50 min.

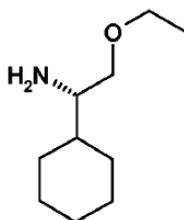
Producto intermedio 2.3



A una solución de material de partida F (3R, 5S) (293 mg, 1.02 mmol) en THF (10 mL) se añaden Et₃N (206 mg,

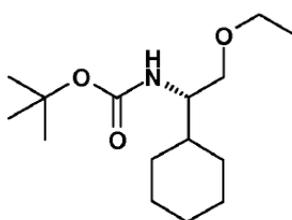
2.04 mmol) y TcBocCl (488 mg, 2.04 mmol) a 0 °C. Después de agitar por 1 h a la misma temperatura, se añaden MgBr₂·Et₂O (527 mg, 2.04 mmol) y producto intermedio 1.4 (180 mg, 1.02 mmol) a 0 °C, se agita entonces la mezcla a temperatura ambiente. Después de agitar por 3h, se detiene la reacción con KHSO₄ acuoso al 5% (50 mL) y se realiza extracción con EtOAc (100 mL). Se lava la fase orgánica con H₂O y salmuera, y después se seca sobre Na₂SO₄. Se concentra al vacío la fase orgánica y se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de SiO₂ para dar producto intermedio 2.3 como un material amorfo blanco; ES-MS: M+H= 446; HPLC: *t*_{Ret} = 3.86 min.

Producto intermedio 2.4



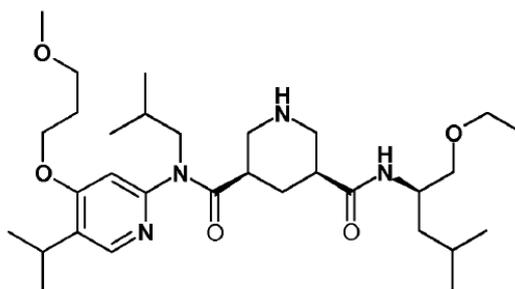
Se sintetiza producto intermedio 2.4 por eliminación de la protección de producto intermedio 2.5 de manera análoga a la preparación de Ejemplo 1. ES-MS: M+H = 172; *t*_{Ret} = 1.55 min.

Producto intermedio 2.5



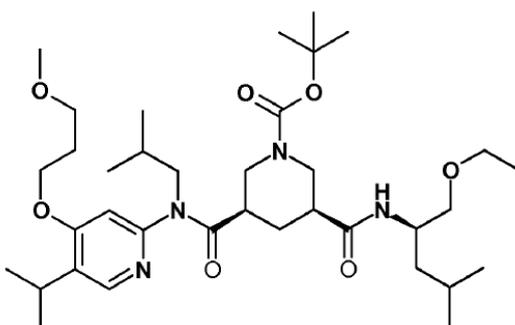
A una solución de N-Boc-L-ciclohexilglicinol comercialmente disponible (499 mg, 2.05 mmol) en DMF (8 mL) bajo N₂ a temperatura ambiente se añaden NaH (164 mg, 4.10 mmol) y EtI (179 μL, 2.26 mmol) a 0 °C. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente por 2h. Después, se añade H₂O a la solución resultante. Se realiza extracción a la fase acuosa con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas son secadas sobre Na₂SO₄. La concentración bajo presión reducida, seguida por purificación con cromatografía en columna de gel de sílice da producto intermedio 2.5: material amorfo blanco, ES-MS: M+H = 272; *t*_{Ret} = 2.46 min.

Ejemplo 3



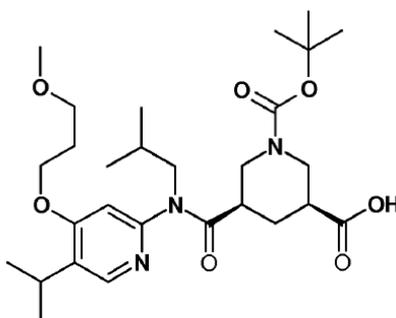
Se agita una mezcla de producto intermedio 3.1 (65 mg, 0.098 mmol) y HCl 4M en dioxano (2 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar por 1 h, se concentra al vacío la mezcla de reacción para dar Ejemplo 3: ES-MS: M+H = 563; $c_{Ret} = 4.21$ min.

5 Producto intermedio 3.1



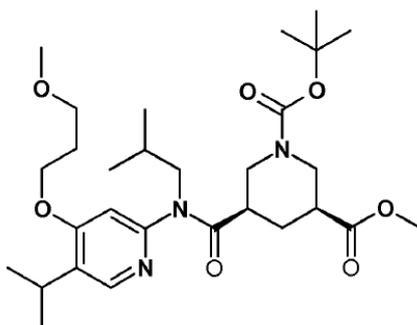
10 A una solución de producto intermedio 3.2 (60 mg, 0.112 mmol) y producto intermedio 1.7 (24mg, 0.132 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) se añaden EDCI.HCl (32 mg, 0.168 mmol), HOAt (23 mg, 0.168 mmol), y Et_3N (17 mg, 0.168 mmol) a temperatura ambiente; se agita entonces la mezcla a temperatura ambiente. Después de agitar por 16 h a la misma temperatura, se diluye la mezcla de reacción con H_2O (10 mL) y se realiza extracción con EtOAc (50 mL). La fase orgánica es lavada sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso al 5%, H_2O y salmuera, y después se seca sobre Na_2SO_4 . Se concentra al vacío la fase orgánica para dar el residuo crudo, el cual es purificado por cromatografía en columna de SiO_2 para dar producto intermedio 3.1 como un material amorfo blanco; ES-MS: M+H= 663; HPLC: $c_{Ret} = 4.83$ min.

15 Producto intermedio 3.2



20 A una solución de producto intermedio 3.3 (85 mg, 0.155 mmol) en THF/ H_2O (5/5 mL) se añade $LiOH \cdot H_2O$ (14 mg, 0.330 mmol) a $0^\circ C$. Después de agitar por 1 h a la misma temperatura, se detiene la reacción en la mezcla con $KHSO_4$ acuoso al 5% (20 mL) y se realiza extracción con Et_2O (100 mL). Se lava la fase orgánica con H_2O y salmuera, y después se seca sobre Na_2SO_4 . Se concentra al vacío la fase orgánica para dar producto intermedio 3.2 como un material amorfo blanco; ES-MS: M+H= 536; HPLC: $c_{Ret} = 4.32$ min.

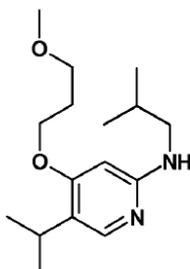
Producto intermedio 3.3



A una solución de material de partida F (3R, 5S) (103 mg, 0.36 mmol) en CH₃CN (1 mL) se añaden Et₃N (43 mg,

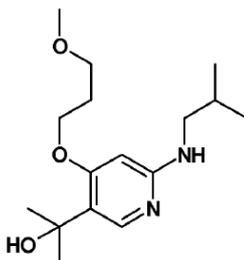
- 5 0.43 mmol), TcBocCl (86 mg, 0.36 mmol) a 0 °C. Después de agitar por 1 h a la misma temperatura, se añaden MgBr₂.Et₂O (112 mg, 0.43 mmol) y producto intermedio 3.4 (100 mg, 0.36 mmol) a 0°C, se agita entonces la mezcla a temperatura ambiente. Después de agitar por 24h, se detiene la reacción en la mezcla con KHSO₄ acuoso al 5% y se realiza extracción con EtOAc. Se lava la fase orgánica con H₂O y salmuera, y después se seca sobre Na₂SO₄. Se concentra al vacío la fase orgánica para dar el residuo crudo, el cual es purificado por cromatografía en columna de SiO₂ para dar producto intermedio 3.3 como un material amorfo blanco; ES-MS: M+H= 550; HPLC: *c*_{tRet} = 4.65 min.

10 Producto intermedio 3.4



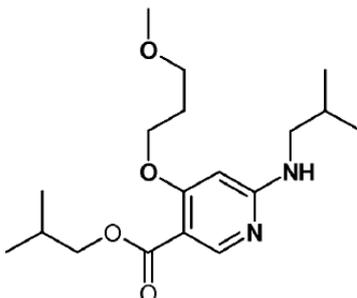
- 15 A una solución de producto intermedio 3.5 (550 mg, 1.85 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) se añaden Et₃SiH (2.3 g, 10.8 mmol) y TFA (7.4 g, 64.5 mmol) a 0 °C. Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente. Después de agitar por 15 h, se concentra al vacío la mezcla de reacción. El residuo es suspendido en NaHCO₃ acuoso al 5% y se realiza extracción con CH₂Cl₂. Se lava la fase orgánica con H₂O y salmuera, y después se seca sobre Na₂SO₄. Se concentra al vacío la fase orgánica para dar un residuo crudo, el cual es purificado por cromatografía en columna de SiO₂ para dar producto intermedio 3.4 como un material amorfo blanco; ES-MS: M+H= 281; HPLC: *c*_{tRet} = 3.61 min.

Producto intermedio 3.5



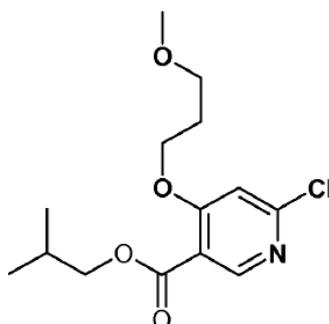
- 20 A una solución de producto intermedio 3.6 (574 mg, 1.7 mmol) en THF (18 mL) se añade MeMgBr (0.96 M solución en éter, 8.83 mL, 8.48 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante es agitada a temperatura ambiente por 1 h. Después de añadir agua, se realiza extracción a la mezcla con EtOAc, se lava con NaHCO₃ acuoso, salmuera y se seca sobre MgSO₄. Se concentra al vacío la fase orgánica para dar el residuo crudo, el cual es purificado por cromatografía en columna de SiO₂ para dar producto intermedio 3.5 como un aceite incoloro; ES-MS: M+H= 297; HPLC: *c*_{tRet} = 3.50 min.
- 25

Producto intermedio 3.6



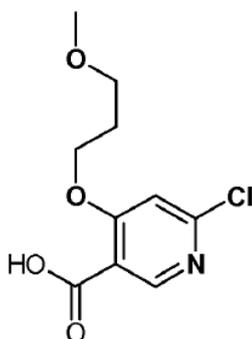
- 5 A una solución de producto intermedio 3.7 (737 mg, 2.44 mmol) en NMP (17 mL) se añaden K_2CO_3 (1.69 g, 12.2 mmol) e isobutilamina (535 mg, 7.32 mmol), y la mezcla resultante es agitada a 120 °C durante la noche. Después de añadir agua, se realiza extracción a la mezcla con EtOAc, se lava con agua, salmuera y se seca sobre $MgSO_4$. Se concentra al vacío la fase orgánica para dar el residuo crudo, el cual es purificado por cromatografía en columna de SiO_2 para dar producto intermedio 3.6 como un cristal incoloro; ES-MS: M+H= 339; HPLC: $c_{Ret} = 3.94$ min.

Producto intermedio 3.7



- 10 A una solución de producto intermedio 3.8 (1 g, 4.07 mmol) en DMF (15 mL) se añaden K_2CO_3 (1.69 g, 12.2 mmol) y yoduro de isobutilo (1.5 g, 8.14 mmol), y la mezcla resultante es agitada a 60 °C por 2 horas. La mezcla es entonces diluida con EtOAc, lavada con agua, $KHSO_4$ acuoso saturado, $NaHCO_3$ acuoso saturado, salmuera y se seca sobre $MgSO_4$. Se concentra al vacío la fase orgánica para dar el residuo crudo, el cual es purificado por cromatografía en columna de SiO_2 para dar producto intermedio 3.7 como un cristal incoloro; ES-MS: M+H= 302; HPLC: $c_{Ret} = 4.49$ min.
- 15

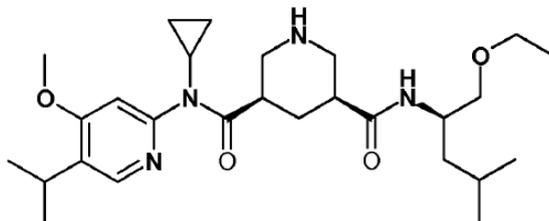
Producto intermedio 3.8



- 20 A una solución de 3-metoxipropan-1-ol (1.4 g) en THF (30 mL) se añade NaH (625 mg, 15.6 mmol) a 0 °C y se agita la mezcla por 30 min a temperatura ambiente. Entonces, a la mezcla se añade una solución de ácido 4,6-dicloronicotínico (1.2 g, 6.25 mmol, U.S. Pat. 2005049419.) en THF (10 mL) a 0 °C y se agita a continuación por 3 horas a temperatura ambiente. Después de añadir agua, se lava la mezcla con éter. Se acidifica la fase acuosa con $KHSO_4$ y entonces se realiza extracción con éter. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca sobre $MgSO_4$. Se

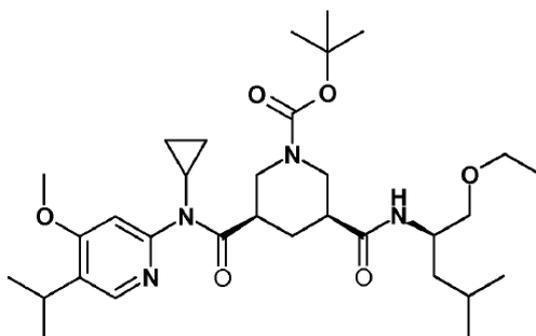
concentra al vacío la fase orgánica para dar residuo crudo, el cual es purificado por cromatografía en columna de SiO₂ para dar producto intermedio 3.7 como un cristal incoloro; ES-MS: M+H=; 246, HPLC: $c_{Ret} = 3.34$ min.

Ejemplo 4



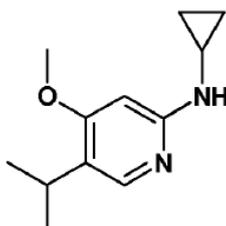
- 5 Se sintetiza Ejemplo 4 por eliminación de la protección de producto intermedio 4.1 (18 mg, 0.03 mmol) de manera análoga a la preparación de Ejemplo 1. Ejemplo 4: ES-MS: M+H = 489: $c_{Ret} = 2.84$ min.

Producto intermedio 4.1



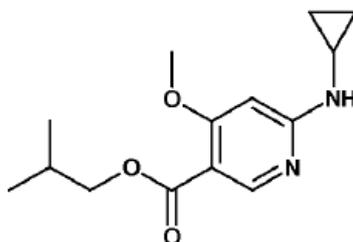
- 10 Se agita una solución de producto intermedio 4.2 (468 mg, 2.27 mmol), producto intermedio 1.2 (1 g, 2.5 mmol), BopCl (1.73 g, 6.81 mmol) y trietilamina (688 mg, 6.81 mmol) a temperatura ambiente por 4 h. Después de añadir KHSO₄ acuoso saturado, se realiza extracción a la mezcla con EtOAc. Se lava la capa orgánica con agua, NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera y se seca sobre MgSO₄. La cromatografía en columna de gel de sílice da producto intermedio 4.1: aceite incoloro, ES-MS: M+H = 589: $b_{Ret} = 1.92$ min.

Producto intermedio 4.2



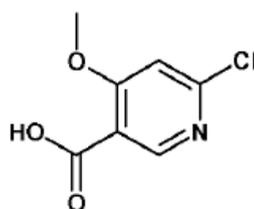
- 15 Se disuelve producto intermedio 4.3 (2 g, 9 mmol) en CH₂Cl₂ (14 ml). A la solución se añade trietilsilano (14 mL) y TFA (14 mL) a temperatura ambiente y se agita la mezcla a 50 °C por 3 h. Se elimina el solvente bajo vacío, y se diluye el residuo con AcOEt. Se lava la mezcla resultante con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera y se seca sobre MgSO₄. La cromatografía en columna de gel de sílice da producto intermedio 4.2: cristal incoloro, ES-MS: M+H = 207: $b_{Ret} = 1.51$ min.

Producto intermedio 4.3



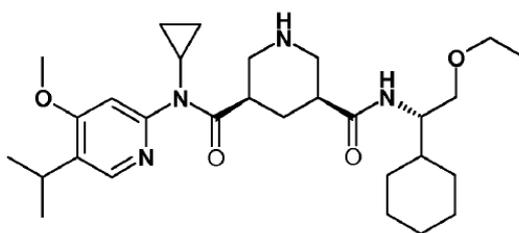
- 5 A una solución de producto intermedio 4.4 (2.5 g, 2.63 mmol) en NMP (20 mL) se añade K_2CO_3 (9.2 g, 66.6 mmol) y yoduro de isobutilo (2.3 mL, 20 mmol). La mezcla resultante es agitada a 80 °C por 40 min. Se añade entonces ciclopropilamina (4.6 mL, 66.6 mmol) y se agita la mezcla de reacción durante la noche a 110 °C. Después de añadir agua, se realiza extracción a la mezcla con AcOEt. Se lava la capa orgánica con agua, salmuera y se seca sobre $MgSO_4$. La recristalización desde EtOAc-n-hexano da producto intermedio 4.3: cristal incoloro, ES-MS: M+H = 265: $t_{Ret} = 1.54$ min.

Producto intermedio 4.4



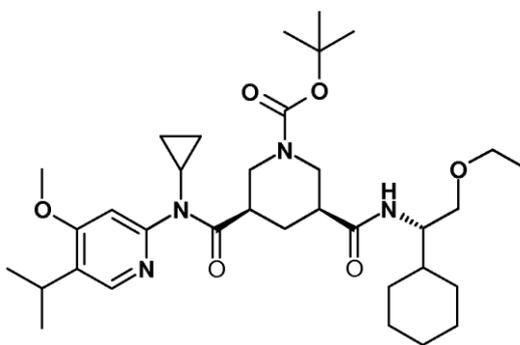
- 10 A una suspensión de NaH (5.2 g, 130 mmol) en THF (100 mL) se añade MeOH (4.2 g, 130 mmol) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente por 30 min, se añade gota a gota una solución de ácido 4,6-dicloronicotínico (10 g, 52.9 mmol, U.S. Pat. 2005049419.) en THF (100 mL) a 0 °C. La mezcla resultante es agitada a temperatura ambiente durante la noche. Después de añadir agua, se lava la mezcla con éter. Se acidifica la fase acuosa con $KHSO_4$ y entonces se realiza extracción con éter. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca sobre $MgSO_4$.
 15 La concentración bajo presión reducida da producto intermedio 4.4: cristal incoloro, ES-MS: M+H = 188: $t_{Ret} = 1.80$ min.

Ejemplo 5



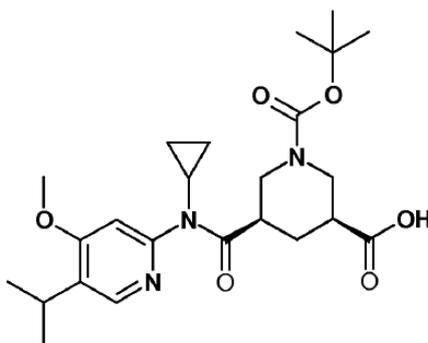
- 20 Se sintetiza Ejemplo 5 por eliminación de la protección de producto intermedio 5.1 de manera análoga a la preparación de Ejemplo 1. Ejemplo 5: ES-MS: M+H = 515: $t_{Ret} = 3.92$ min.

Producto intermedio 5.1



Se sintetiza producto intermedio 5.1 por reacción de acoplamiento de producto intermedio 5.2 con producto intermedio 2.4 de manera análoga a la preparación de producto intermedio 1.1: ES-MS: M+H = 615; $c_{Ret} = 4.45$ min.

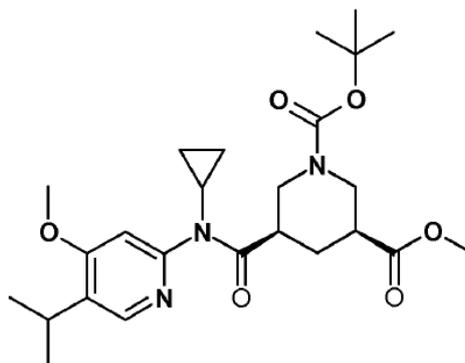
Producto intermedio 5.2



5

Se sintetiza producto intermedio 5.2 por saponificación de producto intermedio 5.3 (1 g, 2.1 mmol) de manera análoga a la preparación de producto intermedio 1.2. Producto intermedio 5.2; aceite incoloro, ES-MS: M= 462; HPLC: $c_{Ret} = 2.85$ min.

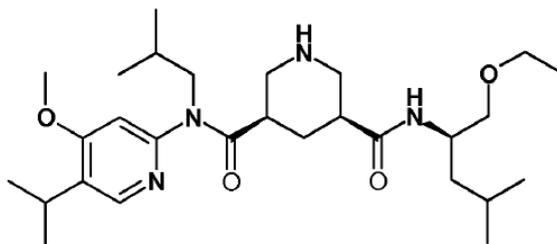
Producto intermedio 5.3



10

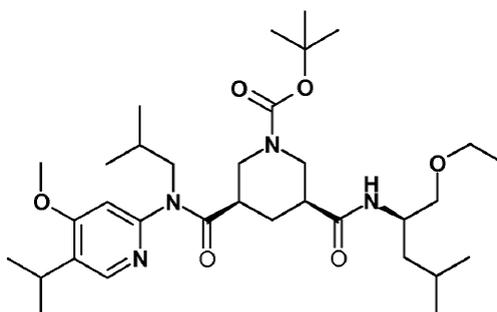
Se sintetiza producto intermedio 5.3 por condensación de producto intermedio 4.2 (800 mg, 3.88 mmol) y material de partida F (3R, 5S) (1230 mg, 4.27 mmol) de manera análoga a la preparación de producto intermedio 1.3. Producto intermedio 5.3; aceite incoloro, ES-MS: M= 476; HPLC: $c_{Ret} = 1.78$ min.

Ejemplo 6



Se sintetiza Ejemplo 6 por eliminación de la protección de producto intermedio 6.1 de manera análoga a la preparación de Ejemplo 1. Ejemplo 6: ES-MS: M+H = 505: c_{tRet} = 3.29 min.

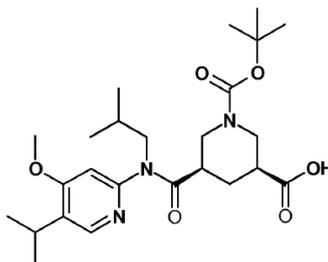
Producto intermedio 6.1



5

Se sintetiza producto intermedio 6.1 por reacción de acoplamiento de producto intermedio 6.2 con producto intermedio 1.7. de manera análoga a la preparación de producto intermedio 1.1. Producto intermedio 6.1: ES-MS: M+H = 605: c_{tRet} = 4.11 min.

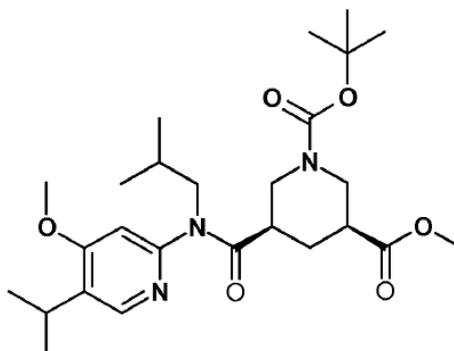
Producto intermedio 6.2



10

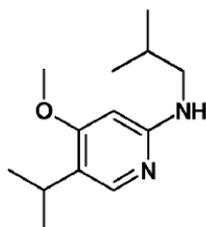
Se sintetiza producto intermedio 6.2 por saponificación de producto intermedio 6.3 de manera análoga a la preparación de producto intermedio 1.2. Producto intermedio 6.2: ES-MS: M+H = 478: c_{tRet} = 3.41 min.

Producto intermedio 6.3



Se sintetiza producto intermedio 6.3 por reacción de acoplamiento de producto intermedio 6.4 con material de partida F (3R, 5S) de manera análoga a la preparación de producto intermedio 1.3. Producto intermedio 6.3: S-MS: M+H = 492; $c_{Ret} = 3.81$ min.

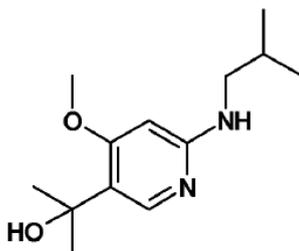
Producto intermedio 6.4



5

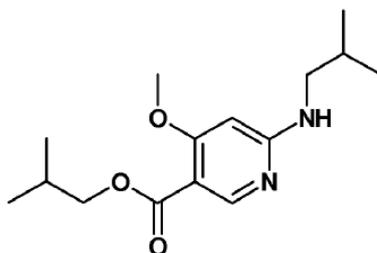
Se sintetiza producto intermedio 6.4 por eliminación de grupo hidroxilo de producto intermedio 6.5 de manera análoga a la preparación de producto intermedio 1.4. Producto intermedio 6.4: ES-MS: M+H = 223; $c_{Ret} = 2.78$ min.

Producto intermedio 6.5



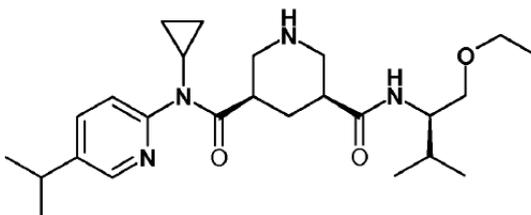
10 Se sintetiza producto intermedio 6.5 por introducción de grupo alquilo en producto intermedio 6.6 de manera análoga a la preparación de producto intermedio 1.5. Producto intermedio 6.5: ES-MS: M+H = 239; $c_{Ret} = 1.95$ min.

Producto intermedio 6.6



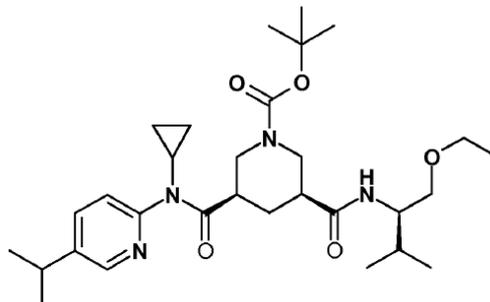
15 Se sintetiza producto intermedio 6.6 a partir de producto intermedio 4.6 (usando isobutilamina en lugar de ciclopropilamina) de manera análoga a la preparación de producto intermedio 4.5. Producto intermedio 6.6: ES-MS: M+H = 281; $c_{Ret} = 2.54$ min.

Ejemplo 7



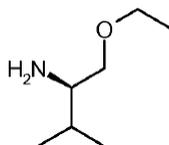
Se sintetiza Ejemplo 7 por eliminación de la protección de producto intermedio 7.1 de manera análoga a la preparación de Ejemplo 1. Producto intermedio 7.1: ES-MS: M+H = 445: $c_{tRet} = 3.44$ min.

Producto intermedio 7.1



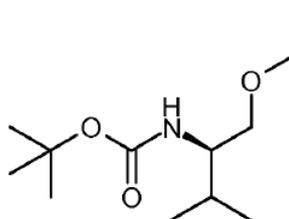
- 5 Se sintetiza producto intermedio 7.1 por reacción de acoplamiento de producto intermedio 2.2 con producto intermedio 7.2 de manera análoga a la preparación de producto intermedio 1.1. Producto intermedio 7.1: ES-MS: M+H = 545: $c_{tRet} = 4.30$ min.

Producto intermedio 7.2



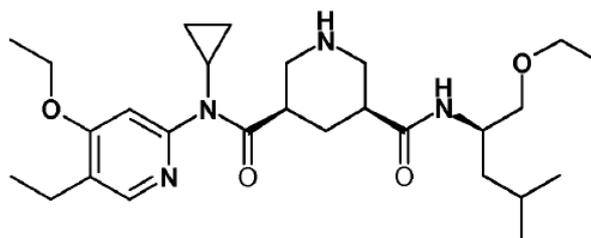
- 10 Se sintetiza producto intermedio 7.2 por eliminación de la protección de producto intermedio 7.3 de manera análoga a la preparación de Ejemplo 1. Producto intermedio 7.2: ES-MS: M+H = 132: $b_{tRet} = 1.17$ min.

Producto intermedio 7.3



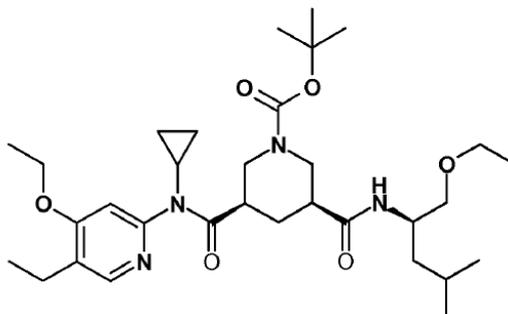
- 15 Se sintetiza producto intermedio 7.3 por introducción de grupo alquilo en Boc-D-valinol [Journal de Organic Chemistry, 2000, 65 (16), 5037-5042] de manera análoga a la preparación de Ejemplo 1.8. Producto intermedio 7.3: ES-MS: M+H-Boc = 132: $b_{tRet} = 2.03$ min

Ejemplo 8



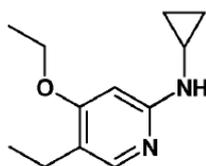
- 20 Se sintetiza Ejemplo 8 por eliminación de la protección de producto intermedio 8.1 de manera análoga a la preparación de Ejemplo 1. Ejemplo 8: ES-MS: M+H = 589: $c_{tRet} = 3.50$ min.

Producto intermedio 8.1



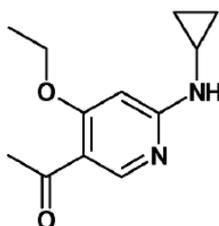
- 5 A una solución de producto intermedio 8.2 (49 mg, 0.239 mmol) y producto intermedio 1.2 (80 mg, 0.20 mmol) en CH_2Cl_2 se añaden BopCl (153 mg, 0.60 mmol) y Et_3N (61 mg, 0.60 mmol). Después de agitar por 25 h a temperatura ambiente, se diluye la mezcla de reacción con H_2O (10 mL) y se realiza extracción con EtOAc (50 mL). La fase orgánica es lavada sucesivamente con NaHCO_3 acuoso al 5%, H_2O , y salmuera, después se seca sobre Na_2SO_4 . Se concentra al vacío la fase orgánica para dar el residuo crudo, el cual es purificado por cromatografía en columna de SiO_2 para dar producto intermedio 8.1 como un material amorfo blanco; ES-MS: $\text{M}+\text{H}=589$; HPLC: $t_{\text{Ret}}=3.50$ min.

Producto intermedio 8.2



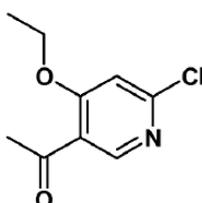
- 10 Se sintetiza producto intermedio 8.2 por reducción de producto intermedio 8.3 de manera análoga a la preparación de producto intermedio 1.4. Producto intermedio 8.2: ES-MS: $\text{M}+\text{H}=207$; $t_{\text{Ret}}=3.71$ min.

Producto intermedio 8.3



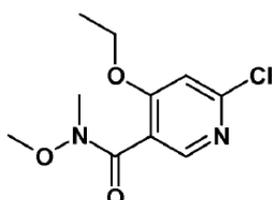
- 15 A una solución de producto intermedio 8.4 (500 mg, 2.5 mmol) en DMSO (10 mL) se añaden ciclopropilamina (1.65 g, 28.9 mmol) y K_2CO_3 (415 mg, 7.5 mmol) a temperatura ambiente. Se agita entonces la mezcla de reacción a 80 $^\circ\text{C}$. Después de agitar por 5 h, se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se detiene la reacción con H_2O (50 mL). Se realiza extracción a la mezcla resultante con EtOAc (100 mL). Se lava la fase orgánica con H_2O y salmuera, y después se seca sobre Na_2SO_4 . Se concentra al vacío la fase orgánica para dar el residuo crudo, el cual es purificado por cromatografía en columna de SiO_2 para dar producto intermedio 8.3 como un material amorfo amarillo; ES-MS: $\text{M}+\text{H}=221$; HPLC: $t_{\text{Ret}}=2.34$ min.

Producto intermedio 8.4



- 5 A una solución de producto intermedio 8.5 (1.85 g, 7.56 mmol) en THF (40 mL) se añade MeLi (1M en Et₂O, 9.07 mmol) a 0 °C, se agita entonces la mezcla a temperatura ambiente. Después de agitar por 1 h a temperatura ambiente, se enfría la mezcla de reacción a 0 °C y se detiene la reacción con KHSO₄ acuoso al 5% (100 mL). Se realiza entonces extracción a la mezcla de reacción con CH₂Cl₂ (100 mL). Se lava la fase orgánica con NaHCO₃ acuoso al 5%, H₂O y salmuera, y después se seca sobre Na₂SO₄. Se concentra al vacío la fase orgánica para dar producto intermedio 8.4 como un material amorfo amarillo; ES-MS: M+H= 200; HPLC: c_{tRet} = 2.82 min.

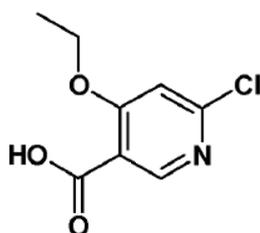
Producto intermedio 8.5



- 10 A una solución de producto intermedio 8.6 (2 g, 10 mmol) en ClCH₂CH₂Cl se añaden SOCl₂ (2 mL) y DMF (0.1 mL) a temperatura ambiente, se agita entonces la mezcla a 60 °C. Después de agitar por 3 h a 60 °C, se concentra al vacío la mezcla de reacción para dar un material gomoso que es usado en la siguiente reacción sin purificación adicional.

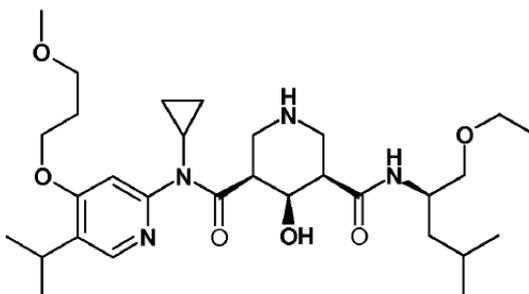
- 15 A una solución del producto crudo en CH₂Cl₂ se añade clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1.46 g, 15 mmol) y Et₃N (1.52 g, 15 mmol) a 0 °C, se agita entonces la mezcla a temperatura ambiente. Después de agitar por 19 h a temperatura ambiente, se detiene la reacción en la mezcla con H₂O (100mL) y se realiza extracción con CH₂Cl₂ (100mL). La fase orgánica es lavada sucesivamente con NaHCO₃ acuoso al 5%, H₂O, y salmuera, y después se seca sobre Na₂SO₄. Se concentra al vacío la fase orgánica para dar el residuo crudo, el cual es purificado por cromatografía en columna de SiO₂ para dar producto intermedio 8.5 como un aceite marrón; ES-MS: M+H= 245; HPLC: c_{tRet} = 2.27 min.

- 20 Producto intermedio 8.6



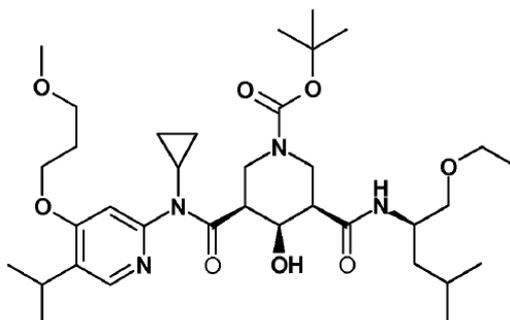
Se sintetiza producto intermedio 8.6 por reacción de ácido 2,4-dicloronicotínico (U.S. Pat. 2005049419.) con etóxido de sodio, de manera análoga a la preparación de producto intermedio 4.6. Producto intermedio 8.6: ES-MS: M+H = 202; c_{tRet} = 2.12 min.

- 25 **Ejemplo 9**



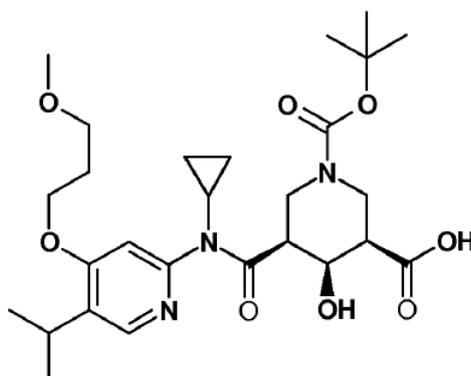
Se agita una solución de producto intermedio 9.1 (13 mg, 0.02 mmol) en HCl 4 N -dioxano (4 mL) bajo N₂ a 0 °C por 15 min. Después se calienta la solución hasta temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente por 1 h. Se concentra la mezcla bajo presión reducida para dar Ejemplo 9 como un material amorfo blanco. ES-MS: M+H = 563; $t_{Ret} = 2.48$ min.

5 Producto intermedio 9.1



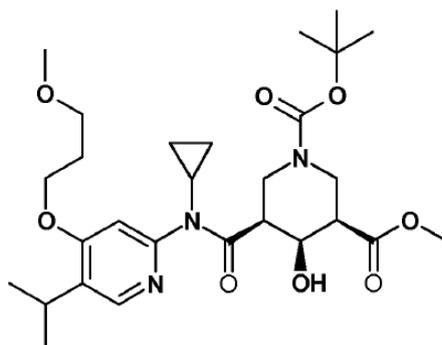
- 10 A una solución de producto intermedio 9.2 (20 mg, 0.037 mmol) en CH₂Cl₂ (3 mL) bajo N₂ a 0 °C se añaden EDCI.HCl (11.6 mg, 0.075 mmol) y HOAt (10.1 mg, 0.075 mmol). Después de agitar a la misma temperatura por 5 min, se añaden a la mezcla de reacción producto intermedio 1.7 (13.6 mg, 0.075 mmol) y Et₃N (0.04 mL, 0.22 mmol). La solución resultante es calentada hasta temperatura ambiente y agitada a temperatura ambiente durante la noche. Se detiene la reacción con H₂O y se realiza extracción con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados son lavados con H₂O y salmuera, secados sobre Na₂SO₄, filtrados, y concentrados al vacío. El residuo es purificado mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice para dar el producto deseado de acoplamiento, producto intermedio 9.1 como un material amorfo blanco. ES-MS: M+H = 663; HPLC: $t_{Ret} = 3.71$ min.

15 Producto intermedio 9.2



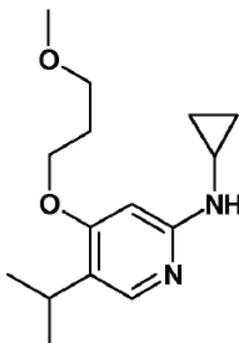
- 20 A una solución de producto intermedio 9.3 (20 mg, 0.04 mmol) en THF seco (1 mL) se añade solución 0.22 M de LiOH (0.5 mL, 0.11 mmol) a 0 °C. Se agita la solución resultante a temperatura ambiente por 2 h. Se detiene la reacción con solución saturada de KHSO₄ (1 mL) y se realiza extracción con EtOAc. Luego de secado sobre Na₂SO₄, la concentración bajo presión reducida da producto intermedio 9.2 como un sólido. Este material es usado en el paso siguiente sin purificación adicional. ES-MS: M+H = 536; $t_{Ret} = 2.93$ min.

Producto intermedio 9.3



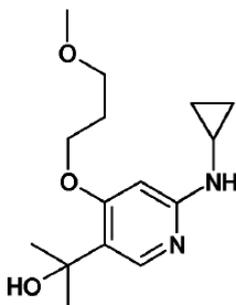
- 5 A una solución de material de partida (3R,4S,5S) (100 mg, 0.33 mmol) en THF (5 mL) bajo N₂ se añade (1-cloro-2-metil-propenil)-dimetil-amina (0.066 ml, 0.69 mmol) con enfriamiento en un baño de hielo. Después de agitación a la misma temperatura por 5 min., se calienta la reacción hasta temperatura ambiente y se agita adicionalmente por 20 min. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida para dar 1-tert-butiléster 3-metiléster de ácido (3R,4R,5S)-5-clorocarbonil-4-hidroxi-piperidin-1,3-dicarboxílico. Este material es usado en el siguiente paso sin purificación adicional. A una solución de producto intermedio 9.4 (87 mg, 0.33 mmol) y Et₃N (0.13 mL, 0.99 mmol) en THF seco (2 mL) se añade gota a gota una solución del cloruro de acilo en THF (2 mL) a 0 °C, y la mezcla resultante es agitada por 2 h a temperatura ambiente. Se detiene la reacción en la mezcla con NaHCO₃ acuoso saturado y se lava con agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida. El residuo es purificado mediante cromatografía en fase inversa para suministrar producto intermedio 9.3 como un aceite. ES-MS: M+H = 550: *c*_{tRet} = 3.74 min.

Producto intermedio 9.4



- 15 Se disuelve producto intermedio 9.5 (4.3 g, 15.3 mmol) en CH₂Cl₂ (51 mL). A la solución se añade trietilsilano (24.4 mL, 153 mmol) y TFA (22.7 mL, 306 mmol) a temperatura ambiente y se agita la mezcla a 35 °C por 10 h. El solvente es eliminado bajo vacío, y el residuo es diluido con AcOEt. Se lava la fase orgánica con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. La cromatografía en columna de gel de sílice da producto intermedio 9.4: Cristal incoloro, ES-MS: M+H = 265: *c*_{tRet} = 2.53 min.

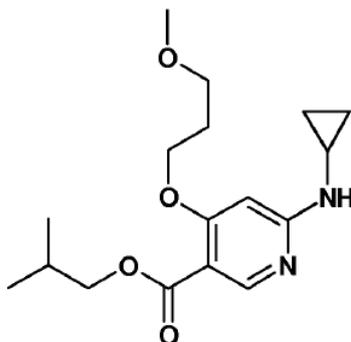
20 Producto intermedio 9.5



Se disuelve producto intermedio 9.6 (5.3 g, 16.4 mmol) en THF (84 mL). A la solución se añade 0.97 M MeMgBr en THF (85 mL, 82.2 mmol) a 0 °C y se agita la mezcla por 1 h a la misma temperatura. Después de añadir agua, se

realiza extracción a la mezcla con AcOEt. Se lava la capa orgánica con salmuera y se seca sobre Na_2SO_4 . La cromatografía en columna de gel de sílice da producto intermedio 9.5: Cristal incoloro, ES-MS: $\text{M}+\text{H} = 281$: $t_{\text{Ret}} = 1.75$ min.

Producto intermedio 9.6

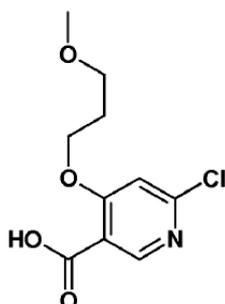


5

Se disuelve producto intermedio 9.7 (22.1 g, 90.2 mmol) en NMP (250 mL). A la solución se añade K_2CO_3 (37.2 g, 270.6 mmol) y yoduro de isobutilo (15.5 mL, 135.3 mmol) y se agita la mezcla a 80°C por 1 h, se añade entonces ciclopropilamina (33.9 mL, 451.0 mmol) y se agita la mezcla durante la noche a 110°C . Después de añadir agua, se realiza extracción a la mezcla con AcOEt. Se lava la capa orgánica con agua, salmuera y se seca sobre Na_2SO_4 . La cromatografía en columna de gel de sílice da producto intermedio 9.6: Cristal incoloro, ES-MS: $\text{M}+\text{H} = 323$: $t_{\text{Ret}} = 2.61$ min.

10

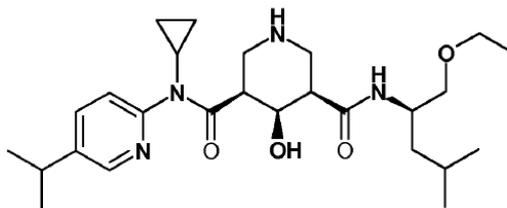
Producto intermedio 9.7



15

Se disuelve ácido 4,6-dicloronicotínico (20 g, 104.7 mmol, U.S. Pat. 2005049419.) en THF (120 mL). Se añade la solución a una solución de NaH (11.4, 262 mmol) y 3-metoxi-propan-1-ol (23.6 g, 262 mmol) en THF (120 mL) a 0°C y la mezcla resultante es agitada por 2 h a temperatura ambiente. Después de añadir agua, se lava la mezcla con éter. Se acidifica la capa acuosa con HCl 1 N ac. y se realiza extracción con EtOAc. Se lava la capa orgánica con salmuera y se seca sobre Na_2SO_4 . La eliminación del solvente bajo vacío da producto intermedio 9.7: Cristal incoloro, ES-MS: $\text{M}+\text{H} = 246$: $t_{\text{Ret}} = 2.14$ min.

20 Ejemplo 10

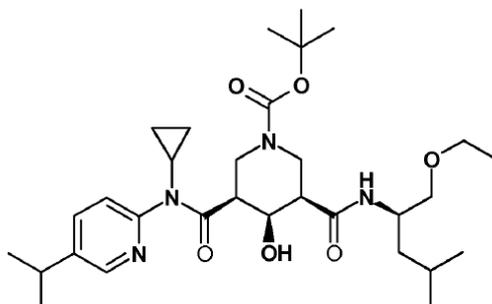


25

Se agita una solución de producto intermedio 10.1 (262 mg, 0.46 mmol) en HCl 4N en dioxano (3 mL) bajo N_2 a temperatura ambiente por 40 min. La concentración bajo presión reducida da la sal de HCl. Entonces se añade NaHCO_3 acuoso saturado. Se realiza extracción a la fase acuosa con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados son secados sobre Na_2SO_4 . La concentración bajo presión reducida da el residuo crudo, el cual es purificado por cromatografía en gel de sílice seguida por cromatografía preparativa en fase inversa HPLC para dar la amina

deseada (170.2 mg, 0.358 mmol). A una solución de amina en tolueno (3 mL) se añade HCl 4N dioxano (3 mL). La concentración bajo presión reducida da el Ejemplo 10 deseado (sal de HCl) como un material blanco; ESMS: M+H =475; c_{Ret} = 2.87min.

Producto intermedio 10.1

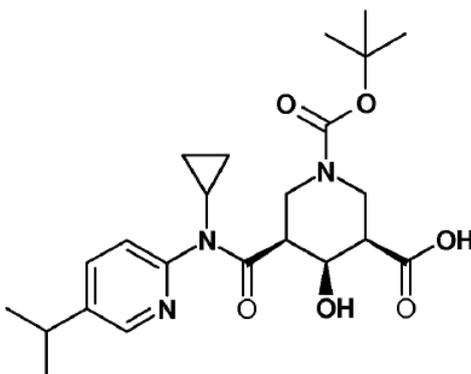


5

A una solución de producto intermedio 10.2 (174.5 mg, 0.39 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL), bajo N_2 a temperatura ambiente, se añaden EDCI.HCl (130 mg, 0.57 mmol) y HOAt (100 mg, 0.73 mmol). Se agita la mezcla de reacción a la misma temperatura por unos minutos. Entonces se añaden producto intermedio 1.7 (117 mg, 0.64 mmol) y trietilamina (0.19 mL, 1.36 mmol) a 0 °C. Se agita la solución resultante a temperatura ambiente durante la noche, y entonces se añade H_2O a la mezcla de reacción. Se realiza extracción a la fase acuosa con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas son secadas sobre Na_2SO_4 . La concentración bajo presión reducida da el residuo crudo, el cual es purificado por cromatografía en gel de sílice para suministrar producto intermedio 10.1 como un material amorfo blanco; ES-MS: M= 575; HPLC: c_{Ret} = 3.90 min.

10

Producto intermedio 10.2

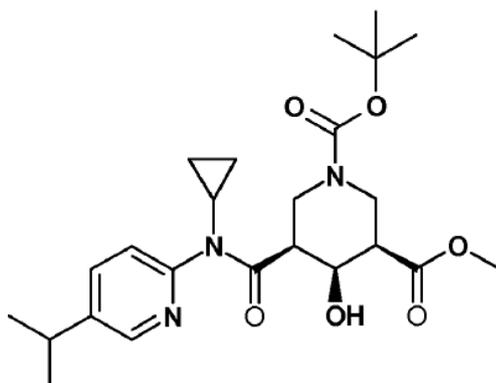


15

A una solución de producto intermedio 10.3 (180 mg, 0.39 mmol) en THF (7 mL) a 0 °C se añade lentamente LiOH acuoso (40.7 mg, 0.97 mmol en H_2O (7 mL)). Se agita la solución resultante a la misma temperatura por 25 min. Se diluye la mezcla de reacción con H_2O y se lava entonces con Et_2O . Se acidifica la fase acuosa con KHSO_4 acuoso saturado y se realiza entonces extracción con Et_2O . Los extractos orgánicos combinados son secados sobre Na_2SO_4 . La concentración bajo presión reducida da producto intermedio 10.2 como un material amorfo blanco; ES-MS: M= 448; HPLC: c_{Ret} = 3.00 min.

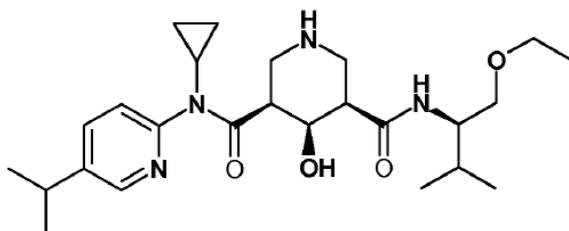
20

Producto intermedio 10.3



- 5 A una solución de material de partida G (3R,4S,5S) (200 mg, 0.65 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL), bajo N_2 a $0\text{ }^\circ\text{C}$, se añade 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina (0.1 mL, 0.76 mmol). Se agita la solución a la misma temperatura por 60 min. Entonces, se añade producto intermedio 1.4 (229 mg, 1.3 mmol) a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Se calienta la solución resultante hasta temperatura ambiente y se agita por 20 min, se añade entonces H_2O y se realiza extracción a la mezcla con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados son secados sobre Na_2SO_4 . La concentración bajo presión reducida da el residuo crudo, el cual es purificado por cromatografía en gel de sílice para dar producto intermedio 10.3. ES-MS: $M=462$; HPLC: $c_{\text{Ret}} = 3.66$ min.

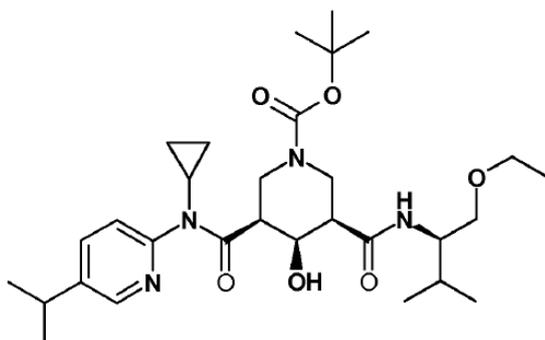
Ejemplo 11



10

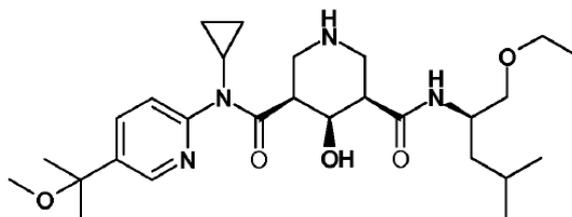
Se sintetiza Ejemplo 11 por eliminación de la protección de producto intermedio 11.1 de manera análoga a la preparación de Ejemplo 1. Ejemplo 11: ES-MS: $M+H = 461$; $c_{\text{Ret}} = 3.80$ min.

Producto intermedio 11.1



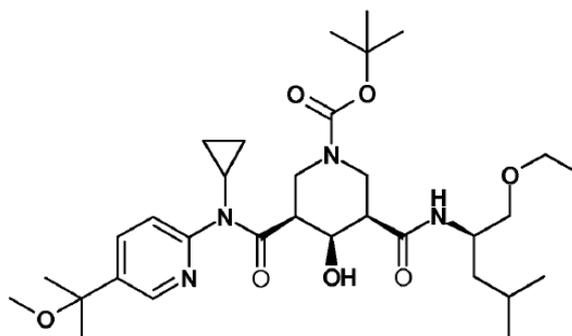
- 15 Se sintetiza producto intermedio 11.1 por reacción de acoplamiento de producto intermedio 10.2 con producto intermedio 7.2 de manera análoga a la preparación de producto intermedio 1.1. Producto intermedio 11.1: ES-MS: $M+H = 561$; $c_{\text{Ret}} = 4.14$ min.

Ejemplo 12



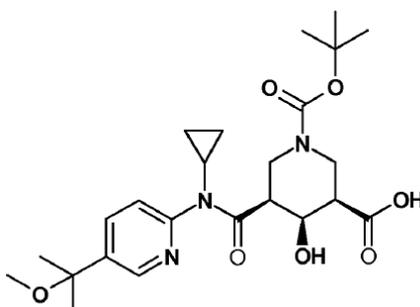
- 5 Se agita una solución de producto intermedio 12.1 (9.3 mg, 0.015 mmol) en HCl 4 N-dioxano (1 mL), bajo N_2 , a 0 °C por 15 min. Después, se calienta la solución a temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente por 20 min. Se concentra la mezcla bajo presión reducida para dar Ejemplo 12 como un material amorfo blanco. ES-MS: M+H = 505; c_{Ret} = 2.94 min.

Producto intermedio 12.1



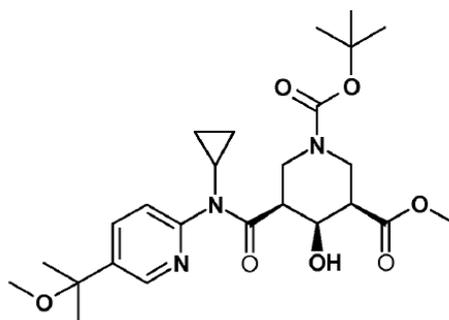
- 10 A una solución de producto intermedio 12.2 (63 mg, 0.13 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) bajo N_2 a 0 °C se añaden EDCI.HCl (33.0 mg, 0.21 mmol) y HOAt (29.0 mg, 0.21 mmol). Después de agitar a la misma temperatura por 5 min, se añaden producto intermedio 1.7 (38.0 mg, 0.21 mmol) y Et_3N (0.06 mL, 0.42 mmol) a la mezcla de reacción. Se calienta la solución resultante hasta temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se detiene la reacción con H_2O y se realiza extracción con CH_2Cl_2 . Se lavan los extractos orgánicos combinados con H_2O y salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran, y se concentran al vacío. El residuo es purificado mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice para dar producto intermedio 12.1 como un material amorfo blanco.
- 15 ES-MS: M+H = 605; HPLC: c_{Ret} = 3.93 min.

Producto intermedio 12.2



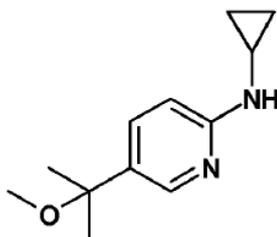
- 20 A una solución de producto intermedio 12.3 (68 mg, 0.14 mmol) en THF seco (1 mL) se añade solución 0.4 M de LiOH (1.0 mL, 0.41 mmol) a 0 °C. Se agita la solución resultante a temperatura ambiente por 2 h. Se detiene la reacción con $KHSO_4$ acuoso saturado (1 mL) y se realiza extracción con EtOAc. Luego de secado con Na_2SO_4 , la concentración bajo presión reducida da producto intermedio 12.2 como un sólido. Este material es usado en el paso siguiente sin purificación adicional. ES-MS: M+H = 478; A_{Ret} = 2.77 min.

Producto intermedio 12.3



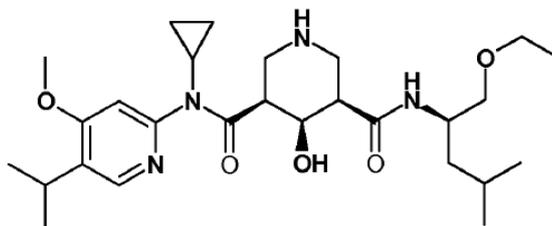
- 5 A una solución de material de partida G (3R,4S,5S) (132 mg, 0.44 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 mL), bajo N₂, se añade (1-cloro-2-metil-propenil)-dimetil-amina (0.06 ml, 0.66 mmol) con enfriamiento en un baño de hielo. Después de agitar a la misma temperatura por 5 min, se calienta la reacción hasta temperatura ambiente y se agita adicionalmente por 20 min. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida para dar 1-tert-butiléster 3-metiléster del ácido (3R,4R,5S)-5-clorocarbonil-4-hidroxi-piperidin-1,3-dicarboxílico. Este material es usado en el siguiente paso sin purificación adicional. A una solución de producto intermedio 12.4 (90 mg, 0.44 mmol) y Et₃N (0.18 mL, 1.32 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 mL) se añade gota a gota una solución del cloruro de acilo en CH₂Cl₂ (2 mL) a 0 °C. La mezcla resultante es agitada por 2 h a temperatura ambiente. Se apaga la reacción en la mezcla con NaHCO₃ (3 mL) acuoso saturado, se lava con agua, se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra bajo presión reducida. El residuo es purificado mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice para suministrar producto intermedio 12.3 como un aceite. ES-MS: M+H = 492: *t*_{Ret} = 3.10 min.

Producto intermedio 12.4



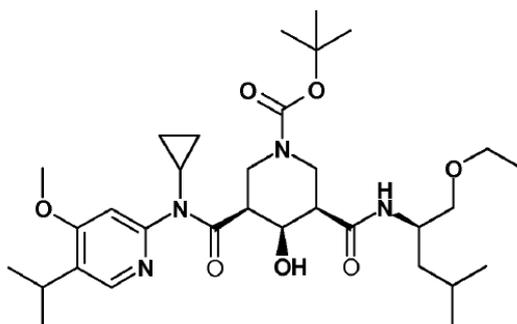
- 15 En un recipiente de vidrio para microondas de 5 mL se colocan producto intermedio 1.5 (100 mg, 0.52 mmol) y CAN (123.4 mg, 0.21 mmol) en MeOH seco (2 mL). La reacción es calentada bajo irradiación de microondas usando Biotage Initiator 60 EXP a 100°C por 15 min. Se elimina el solvente y el residuo es lavado con NaHCO₃ acuoso saturado, agua, secado sobre Na₂SO₄, y concentrado bajo presión reducida. El residuo es purificado mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice para dar producto intermedio 12.4 como un material sólido blanco. ES-MS: M+H = 207: *t*_{Ret} = 3.02 min.

Ejemplo 13



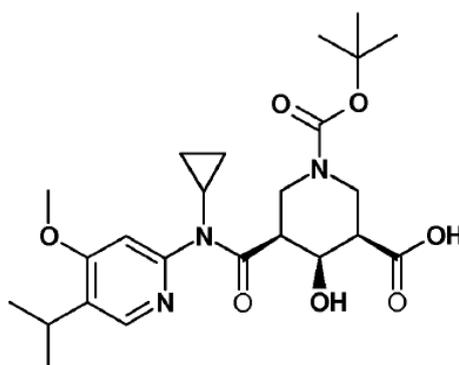
- 25 Se agita una solución de producto intermedio 13.1 (107 mg, 0.177 mmol) en HCl 4N en dioxano (3 mL) bajo N₂ a temperatura ambiente por 40 min. La concentración bajo presión reducida da la sal cruda de HCl. Se purifica el producto crudo mediante HPLC preparativa en fase inversa para dar Ejemplo 13 como un material blanco: ES-MS: M+H = 505: *t*_{Ret} = 2.63 min.

Producto intermedio 13.1



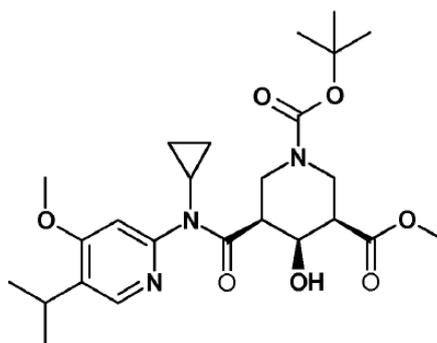
- 5 A una solución de producto intermedio 13.2 (122.7 mg, 0.257 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) bajo N_2 a temperatura ambiente se añaden EDCI.HCl (83 mg, 0.363 mmol) y HOAt (60.9 mg, 0.447 mmol). Se agita la mezcla de reacción a la misma temperatura por unos pocos minutos. Entonces, se añaden producto intermedio 1.7 (69 mg, 0.38 mmol) y trietilamina (0.11 mL, 0.82 mmol) a temperatura ambiente. Se agita la solución resultante a la misma temperatura durante la noche. La concentración bajo presión reducida da residuo crudo, el cual es purificado por cromatografía en gel de sílice para suministrar producto intermedio 13.1 como un material amorfo blanco; ES-MS: $M=605$; HPLC: $t_{\text{Ret}} = 3.39\text{min}$.

Producto intermedio 13.2



- 10 A una solución de producto intermedio 13.3 (168 mg, 0.34 mmol) en THF (10 mL) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ se añade lentamente LiOH acuoso (27.65 mg, 0.659 mmol en H_2O (10 mL)). Se agita la solución resultante a la misma temperatura por 40 min. Se diluye la mezcla de reacción con H_2O y se lava con Et_2O . Se acidifica la fase acuosa con KHSO_4 acuoso saturado y se realiza extracción con Et_2O . Los extractos orgánicos combinados son secados sobre Na_2SO_4 . La concentración bajo presión reducida da producto intermedio 13.2 como un material amorfo blanco; ES-MS: $M=478$; HPLC: $t_{\text{Ret}} = 1.61\text{ min}$.

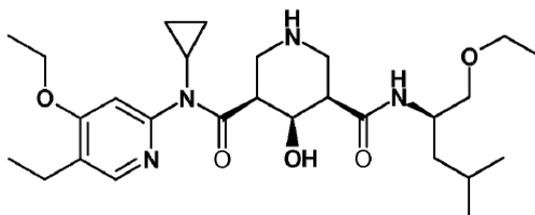
Producto intermedio 13.3



- 20 A una solución de material de partida G (3R,4S,5S) (499.7 mg, 1.647 mmol) en CH_2Cl_2 (33 mL) bajo N_2 a $0\text{ }^\circ\text{C}$ se añade 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina (0.22 mL, 1.65 mmol). Se agita la solución a la misma temperatura por 60 min. Entonces se añade producto intermedio 4.4 (683.3 mg, 3.3 mmol) a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Se calienta la solución resultante a temperatura ambiente y se agita por 60 min. Entonces se diluye la mezcla con H_2O y se realiza extracción con

CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados son secados sobre Na₂SO₄. La concentración bajo presión reducida da el residuo crudo, el cual es purificado por cromatografía en gel de sílice para dar producto intermedio 13.3. ES-MS: M= 492; HPLC: *c*_{tRet} = 2.96 min.

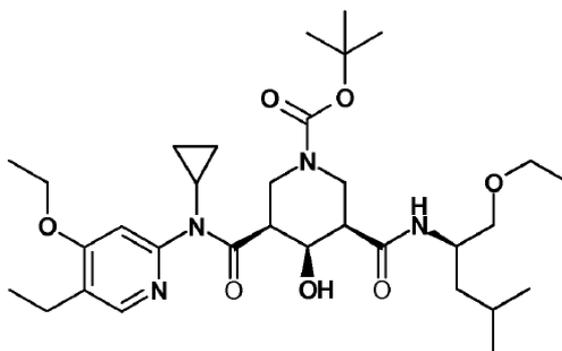
Ejemplo 14



5

Se agita una solución de producto intermedio 14.1 (65 mg, 0.107 mmol) en HCl 4N en dioxano (2 mL) bajo N₂ a temperatura ambiente por 40 min. La concentración bajo presión reducida da la sal cruda de HCl. Se purifica el producto crudo por HPLC preparativa de fase inversa para dar Ejemplo 14 como un material blanco: ES-MS: M+H =505; *c*_{tRet} = 2.79 min.

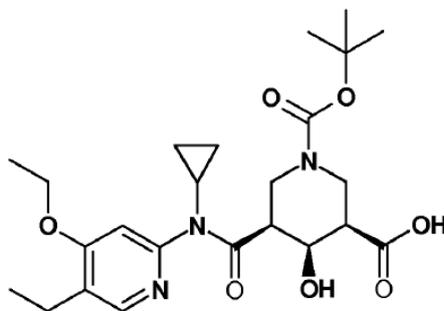
10 Producto intermedio 14.1



15

A una solución de producto intermedio 14.2 (150 mg, 0.314 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL) bajo N₂ a temperatura ambiente se añaden EDCI.HCl (90 mg, 0.471 mmol) y HOAt (64 mg, 0.471 mmol). Se agita la mezcla de reacción a la misma temperatura por unos pocos minutos. Entonces, se añaden producto intermedio 1.7 (69 mg, 0.38 mmol) y trietilamina (0.066 mL, 0.471 mmol) a temperatura ambiente. Se agita la solución resultante a la misma temperatura durante la noche. La concentración bajo presión reducida da residuo crudo, el cual es purificado por cromatografía en gel de sílice para suministrar producto intermedio 14.1 como un material amorfo blanco; ES-MS: M=605 ; HPLC: *c*_{tRet} = 3.56 min.

Producto intermedio 14.2

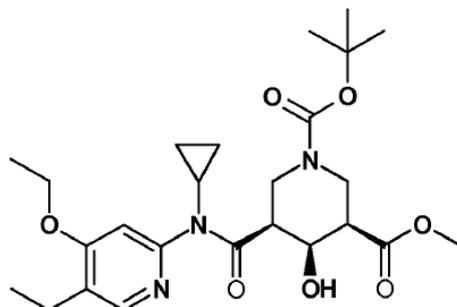


20

A una solución de producto intermedio 14.3 (500 mg, 1.02 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C se añade lentamente LiOH acuoso (84 mg, 2.10 mmol en H₂O (10 mL)). Se agita la solución resultante a la misma temperatura por 40 min. Se diluye la mezcla de reacción con H₂O y se lavan con Et₂O. Se acidifica la fase acuosa con KHSO₄ acuoso saturado y se realiza extracción con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados son secados sobre Na₂SO₄. La concentración

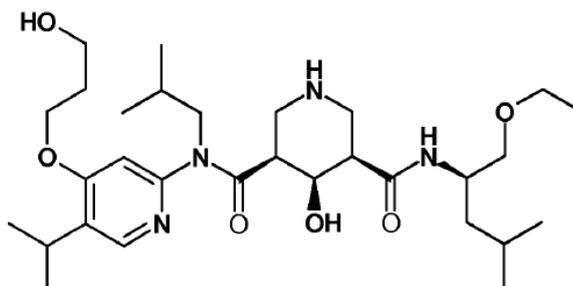
bajo presión reducida da producto intermedio 14.2 como un material amorfo blanco; ES-MS: M= 478; HPLC: c_{Ret} = 2.79 min.

Producto intermedio 14.3



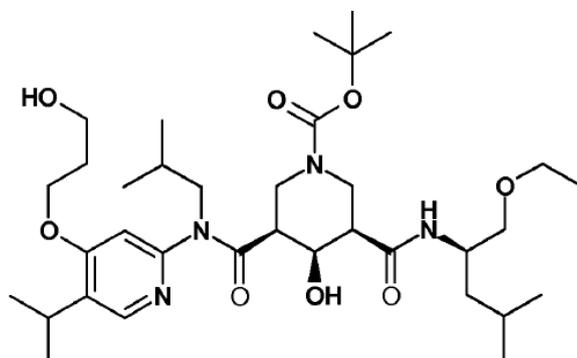
- 5 A una solución de material de partida G (3R,4S,5S) (1 g, 3.3 mmol) en CH_2Cl_2 (33 mL) bajo N_2 a 0 °C se añade 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina (0.523 mL, 3.95 mmol). Se agita la solución a la misma temperatura por 60 min. Entonces, se añade producto intermedio 8.2 (817 mg, 3.95 mmol) y Et_3N (0.552 mL, 3.95 mmol) a 0 °C. Se calienta la solución resultante a temperatura ambiente y se agita por 60 min. Entonces, se diluye la mezcla con H_2O y se realiza extracción con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados son secados sobre Na_2SO_4 . La concentración bajo presión reducida da el residuo crudo, el cual es purificado por cromatografía en gel de sílice para dar producto intermedio 14.3. ES-MS: M= 492; HPLC: c_{Ret} = 3.01 min.

Ejemplo 15



- 15 Se agita una solución de producto intermedio 15.1 (15.1 mg, 0.023 mmol) en HCl 4N en dioxano (3 mL) bajo N_2 a temperatura ambiente por 30 min. La concentración bajo presión reducida da Ejemplo 15 como un material blanco: ES-MS: M+H = 565; c_{Ret} = 4.30 min.

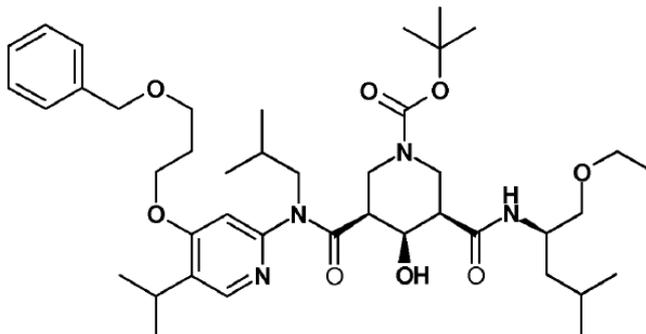
Producto intermedio 15.1



- 20 Se pasa una corriente de gas H_2 dentro de una suspensión negra de producto intermedio 15.2 (22 mg, 0.029 mmol) y Pd-C 10 % (1 mg) en MeOH (2 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se filtra la mezcla de reacción a través de Celite. Se concentra el filtrado bajo presión reducida y la

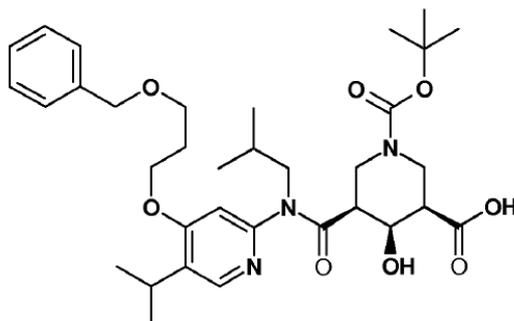
purificación con cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) da producto intermedio 15.1 (15.1 mg, 0.023 mmol, 78 %). ESI-MS (M+H): 665, HPLC: $c_{tRet} = 4.57$ min.

Producto intermedio 15.2



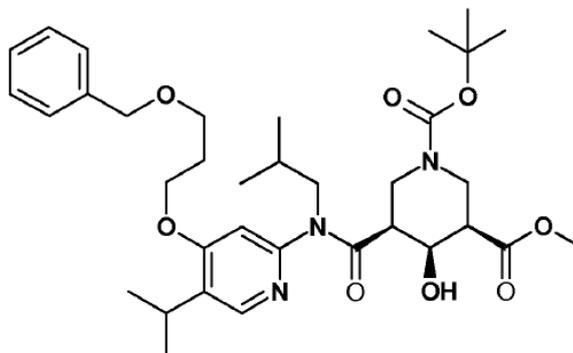
- 5 A una solución de producto intermedio 15.3 (34.9 mg) y producto intermedio 1.7 (12.1 mg, 0.067 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) se añaden EDCI·HCl (16 mg, 0.083 mmol), HOAt (11.3 mg, 0.083 mmol), y Et_3N (9. μL , 0.067 mmol) a temperatura ambiente, luego se agita la mezcla por durante la noche a temperatura ambiente. Después de añadir agua, se realiza extracción a la mezcla con CH_2Cl_2 . Se seca la capa orgánica y la concentración bajo presión reducida y purificación con cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) da producto intermedio 15.2
- 10 (22 mg, 0.029 mmol).; ES-MS: $M^+ = 755$; $c_{tRet} = 2.54$ min.

Producto intermedio 15.3



- 15 A una solución de producto intermedio 15.4 (36.6 mg) en THF/ H_2O (3/3 mL) se añade LiOH· H_2O (6.8 mg, 0.29 mmol) at 0 °C. Después de agitar por 30 min a temperatura ambiente, se detiene la reacción con KHSO_4 acuoso al 5% y se realiza extracción a la mezcla con Et_2O . Se seca la capa orgánica sobre Na_2SO_4 . La concentración bajo presión reducida da producto intermedio 15.3 (34.9 mg); ESI-MS (M+H): 628, HPLC: $c_{tRet} = 4.66$ min.

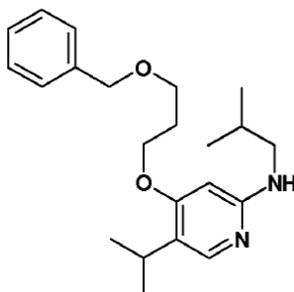
Producto intermedio 15.4



- 20 A una solución de material de partida (3R,4S,5S) (100 mg, 0.33 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) bajo N_2 a temperatura ambiente, se añade 1-cloro-N,N-2-trimetil-1-propenilamina (55.7 μL , 0.42 mmol). Se agita la solución a temperatura

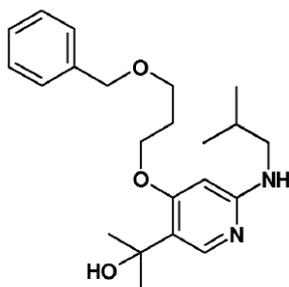
ambiente por 30 min. Luego se añade producto intermedio 15.5 (100 mg, 0.28 mmol) y trimetilamina (62.6 μ L, 0.45 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) a 0 $^\circ\text{C}$. Se calienta la solución resultante hasta temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente por 1 hora. Se añade el agua y HCl 1 N. Se realiza extracción a la fase acuosa con EtOAc. Se lava la capa orgánica con salmuera, y se seca sobre Na_2SO_4 . La concentración bajo presión reducida y purificación con TLC preparativa (hexano/EtOAc) da producto intermedio 15.4 (36.6 mg); ESI-MS (M+H): 642, HPLC: $t_{\text{Ret}} = 2.39$ min.

Producto intermedio 15.5



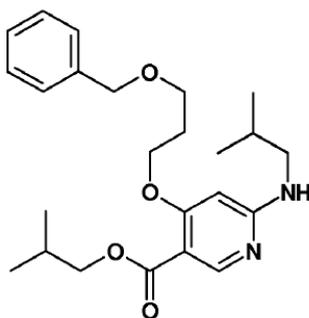
10 A una solución de producto intermedio 15.6 (801.1 mg, 2.15 mmol) en CH_2Cl_2 (3.5 mL) se añade trietilsilano (3.4 mL, 21.1 mmol) y TFA (3.3 mL, 43.0 mmol) a 0 $^\circ\text{C}$ se agita entonces la mezcla a 40 $^\circ\text{C}$ por 3 horas. Después de que se ha concentrado al vacío la mayoría del solvente, se diluyó el residuo con EtOAc, se neutralizó con NaOH 1 N acuoso y se realizó extracción a la mezcla con EtOAc. Se seca la capa orgánica, concentrada al vacío, sobre Na_2SO_4 . Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para dar producto intermedio 15.5 (651 mg, 1.83 mmol, 85 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (s, 1H), 7.35-7.27 (m, 5H), 5.81 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.41 (brs, 1H), 4.08 (dd, J=6.6, 6.0 Hz, 2H), 3.67 (dd, J=6.1, 6.0 Hz, 2H), 3.04 (dd, J=6.6, 6.0 Hz, 2H), 3.02-2.97 (m, 1H), 2.11 (quint, J=6.0 Hz, 2H), 1.87 (quint, J=6.6 Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (s, 3H); ESI-MS (M+H): 357, HPLC: $t_{\text{Ret}} = 3.60$ min.

Producto intermedio 15.6



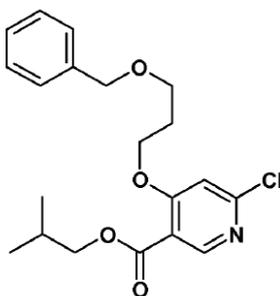
20 A una solución de producto intermedio 15.7 (1.28 g, 3.1 mmol) en THF (16 mL) se añade MeMgBr 1 M en THF (15.9 mL, 15.4 mmol) a 0 $^\circ\text{C}$. Después de agitar a la misma temperatura por 1 hora, se calienta la mezcla hasta temperatura ambiente y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Después de añadir agua y NaHCO_3 acuoso saturado, se realiza extracción a la mezcla con EtOAc. Se lava la capa orgánica, concentrada al vacío, con salmuera y se seca sobre Na_2SO_4 . El residuo es purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para dar producto intermedio 15.6 (1.06 g, 2.8 mmol, 92 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (s, 1 H), 7.35-7.27 (m, 5H), 5.86 (s, 1H), 4.53 (s, 3H), 4.18 (dd, J=6.1, 6 Hz, 2H), 3.72 (brs, 1H), 3.66 (dd, J=6.1, 6 Hz, 2H), 3.05 (dd, J=6.5, 6 Hz, 2H), 2.14 (quint, J=6.0 Hz, 2H), 1.87 (quint, J=6.5 Hz, 1H), 1.56 (s, 6H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (s, 3H); ESI-MS (M+): 372, HPLC: $t_{\text{Ret}} = 3.12$ min.

Producto intermedio 15.7



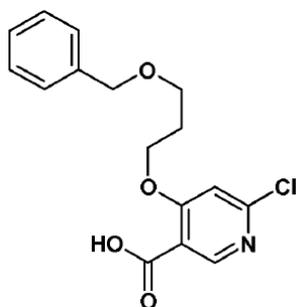
- 5 A una solución de producto intermedio 15.8 (1.56 g, 4.1 mmol) en NMP (42 mL) a temperatura ambiente se añade K_2CO_3 (856 mg, 6.2 mmol) e isobutilamina (604 μ L, 6.2 mmol) y se agita la mezcla durante la noche a 110 °C. Después de añadir agua, se realiza extracción a la mezcla con EtOAc. Se lava la capa orgánica, concentrada al vacío, con salmuera y se seca sobre Na_2SO_4 . Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para dar producto intermedio 15.7 (1.3 g, 3.1 mmol, 75 %). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (s, 1 H), 7.38-7.22 (m, 5H), 5.77 (s, 1 H), 4.95-4.86 (m, 1 H), 4.52 (s, 2H), 4.15 (dd, J=6.1, 6.0 Hz, 2H), 4.00 (d, J=6.6 Hz, 2H), 3.71 (dd, J=6.1, 5.5 Hz, 2H), 3.09 (dd, J=6.6, 6.0 Hz, 2H), 2.19-2.10 (m, 2H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 1 H), 1.00 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.97 (s, 3H); ESI-MS (M⁺): 414, HPLC: c_{tRet} = 3.59 min.

10 Producto intermedio 15.8

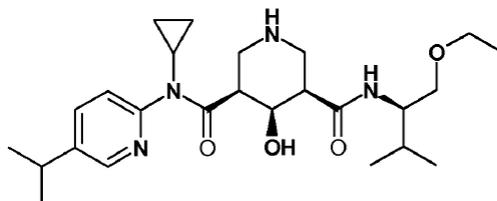


- 15 Se disuelve el producto intermedio crudo de arriba 15.9 (10.4 mmol) en NMP (52 mL). A la solución se añade K_2CO_3 (4.32 g, 31.2 mmol) y yoduro de isobutilo (1.8 mL, 15.6 mmol) y se agita la mezcla a 80 °C por 1 h. Después de añadir agua, se realiza extracción a la mezcla con EtOAc. Se lava la capa orgánica, concentrada al vacío, con salmuera y se seca sobre Na_2SO_4 . Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para dar producto intermedio 15.8 (3.1 g, 8.2 mmol, 79 %). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (s, 1 H), 7.36-7.23 (m, 5H), 6.91 (s, 1 H), 4.51 (s, 2H), 4.21 (t, J=6.0 Hz, 2H), 4.06 (d, J=7.0 Hz, 2H), 3.68 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.08-1.97 (m, 1 H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H); ESI-MS (M⁺): 377, HPLC: b_{tRet} = 2.31 min.

Producto intermedio 15.9

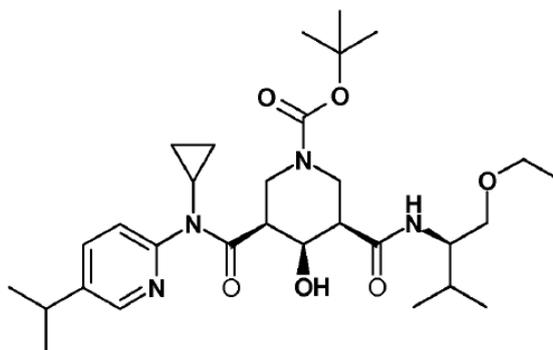


- 20
- 25 Se disuelve ácido 4,6-dicloronicotínico (2 g, 10.4 mmol) en THF (20 mL). Se añade la solución a una solución de NaH (1.04 g, 26.0 mmol) y 3-benciloxi-1-propanol (4.1 mL, 26.0 mmol) en THF (80 mL) a 0 °C y se agita la mezcla resultante por 3 horas a temperatura ambiente. Después de añadir agua, se acidifica la mezcla con HCl 1 N y entonces se realiza extracción con EtOAc. Los extractos orgánicos concentrados al vacío son secados sobre Na_2SO_4 . El residuo es purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para dar producto intermedio 15.9 como mezcla de 3-benciloxi-1-propanol. ESI-MS (M⁺): 321, HPLC: b_{tRet} = 1.82 min.

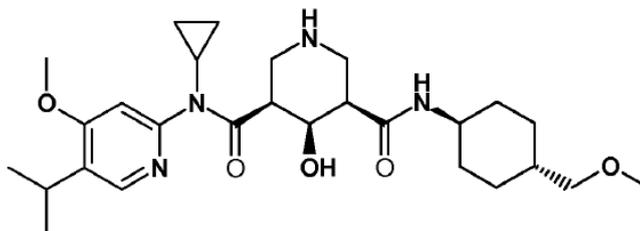
Ejemplo 16

Se agita una solución de producto intermedio 16.1 (65 mg, 0.116 mmol) en HCl 4 N en dioxano (2 mL) bajo N₂ a temperatura ambiente por 2 h. La concentración bajo presión reducida da Ejemplo 16 como un material blanco: ES-MS: M+H = 461; $c_{\text{Ret}} = 3.80$ min.

Producto intermedio 16.1

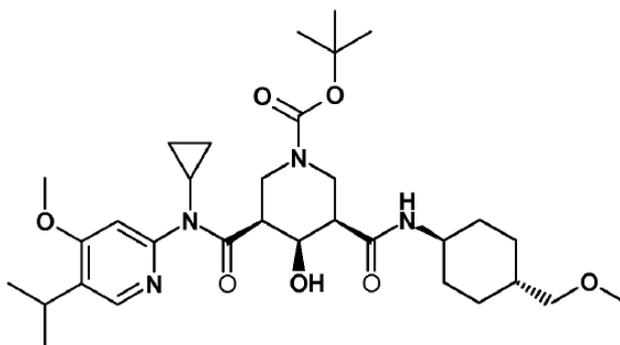


A una solución de producto intermedio 10.2 (80 mg, 0.179 mmol) y producto intermedio 7.2 (36 mg, 0.215 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) se añaden EDCI.HCl (54 mg, 0.281 mmol), HOAt (38 mg, 0.281 mmol), y Et₃N (28 mg, 0.281 mmol) a temperatura ambiente, se agita entonces la mezcla a la misma temperatura por 2 h. Se detiene la reacción con H₂O (10 mL) y se realiza extracción con EtOAc (50 mL). Se lavan los extractos orgánicos con NaHCO₃ acuoso al 5%, H₂O, y salmuera, después se seca sobre Na₂SO₄. Se concentra al vacío la fase orgánica para dar residuo crudo el cual es purificado mediante cromatografía en columna de SiO₂ para dar el producto intermedio Boc (65 mg, 0.116 mmol, 65 %) como un sólido amorfo incoloro; ES-MS: M+H=561, HPLC: $c_{\text{Ret}} = 4.64$ min.

15 Ejemplo 17

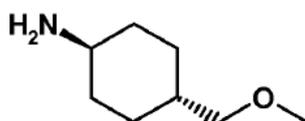
Se disuelve producto intermedio 17.1 (66 mg, 0.109 mmol) en HCl 4 N-dioxano (0.5 mL) bajo N₂ a temperatura ambiente. Después de agitar por 15 min, la concentración bajo presión reducida da la sal cruda. Entonces, se añade NaHCO₃ acuoso saturado. Se realiza extracción a la fase orgánica con CH₂Cl₂, secado sobre Na₂SO₄. La filtración y la concentración bajo presión reducida dan el producto crudo. El producto crudo es purificado por cromatografía en gel de sílice para dar Ejemplo 17 (base libre) (23.45 mg, 0.0466 mmol) en 43 %. ES-MS: M+H = 503, $t_{\text{ret}} = 2.10$ min.

Producto intermedio 17.1



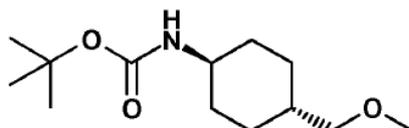
- 5 A una solución de producto intermedio 13.2 (91.6 mg, 0.192 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) bajo N_2 , se añaden a temperatura ambiente EDCI.HCl (60 mg, 0.26 mmol) y HOAt (49 mg, 0.36 mmol). Después de agitar a esa temperatura por algunos minutos, se añaden producto intermedio 17.2 (34.3 mg, 0.19 mmol) y Et_3N (0.133 ml, 0.96 mmol), disueltos en CH_2Cl_2 (3 mL). Se agita la solución resultante a esa temperatura por 1 hora. La concentración bajo presión reducida da el producto crudo. La purificación por cromatografía en gel de sílice provee producto intermedio 17.1 (66.0 mg, 0.109 mmol) en rendimiento de 57 %. ES-MS: $\text{M}+\text{H} = 603$, $c_{\text{Ret}} = 3.21$ min.

Producto intermedio 17.2



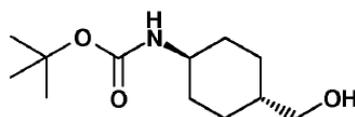
- 10 Se disuelve producto intermedio 17.3 (46.8 mg, 0.192 mmol) en HCl 4 N-dioxano (1 mL) bajo N_2 . Después de agitar a temperatura ambiente por 30 min, la concentración bajo presión reducida da producto intermedio 17.2 (34.3 mg, 0.19 mmol) en 99 %. ES-MS: $\text{M}+\text{H} = 144$, $c_{\text{Ret}} = 1.21$ min. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (br, 2H), 7.90-7.55 (br, 1 H), 3.31 (s, 3H), 3.18 (brd, $J = 6.04$ Hz, 2H), 3.13- 3.00 (br, 1 H), 2.40-2.00 (br, 3H), 1.88 (brd, $J = 13.12$ Hz, 2 H), 1.70-1.40 (br, 2H), 1.18-0.99 (br, 2H).

15 Producto intermedio 17.3



- 20 A una solución de producto intermedio 17.4 (112.1 mg, 0.488 mmol) en THF (3 mL) bajo N_2 , se añaden hidruro de sodio (19.5 mg en 60 % en peso de aceite mineral, 0.488 mmol) y yoduro de metilo (30.3 μL , 0.488 mmol) a 0 °C. Se calienta la solución a temperatura ambiente. Después de agitar esa temperatura durante la noche, se añaden H_2O y KHSO_4 acuoso saturado. Se realiza extracción a la fase orgánica con acetato de etilo, secado sobre Na_2SO_4 . La filtración y concentración bajo presión reducida dan el producto crudo. La purificación por cromatografía en gel de sílice suministra el producto intermedio deseado 17.3 (46.8 mg, 0.19 mmol) en rendimiento de 39 %. YS-MS: $\text{M}+\text{H} = 244$, $c_{\text{Ret}} = 1.92$ min. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.40-4.30 (m, 1 H), 3.37 (br, 1 H), 3.32 (s, 3H), 3.17 (d, $J = 6.56$ Hz, 2H), 2.02 (d, $J = 9.56$ Hz, 2H), 1.81 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 1.49 (m, 1 H), 1.44 (s, 9H), 1.13-0.98 (m, 4H).

25 Producto intermedio 17.4

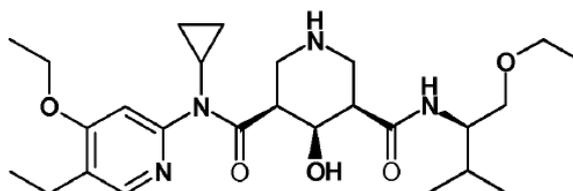


A una solución de ácido cis-4-tert-butoxicarbonilamino-ciclohexanocarboxílico disponible comercialmente (200 mg, 0.82 mmol) en THF (3 mL) bajo N_2 , se añaden Et_3N (0.17 mL, 1.23 mmol) y clorofornio de isobutilo (0.106 mL, 0.82

mmol) a 0 °C. Después de agitar esa temperatura por 30 min, la filtración y concentración bajo presión reducida dan anhídrido.

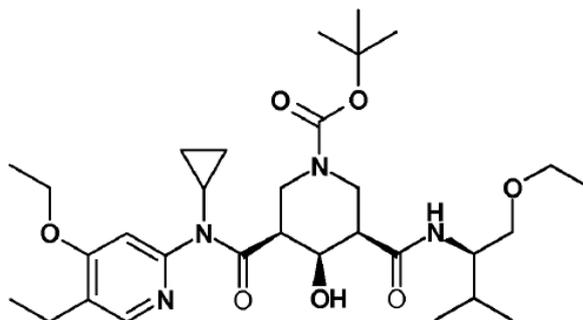
- 5 A una solución del producto crudo en MeOH (5 mL) bajo N₂, se añade NaBH₄ (170 mg, 4.49 mmol) a 0 °C. Después de agitar a esa temperatura por 40 min, se añade KHSO₄ acuoso saturado a la solución. Se realiza extracción a la fase orgánica con CH₂Cl₂, secado sobre Na₂SO₄. La filtración y concentración bajo presión reducida dan el producto crudo. La purificación por cromatografía en gel de sílice provee producto intermedio 17.4 (185.3 mg, 0.808 mmol) en rendimiento de 99 %. ES-MS: M+H = 230, c_{tRet} = 1.62 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.38 (br, 1 H), 3.45 (br, 2H), 3.38 (br, 1 H), 2.04 (d, J = 9.12 Hz, 2H), 1.83 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.26 (dd, J = 7.32, 7.08 Hz, 1 H), 1.15-0.99 (m, 4H).

10 Ejemplo 18



Se agita una mezcla de forma de producto intermedio 18.1 (180 mg, 0.305 mmol) y HCl en dioxano (solución 4 M, 2 mL) a temperatura ambiente por 1 h. Se concentra al vacío la mezcla de reacción para dar Ejemplo 18 (170 mg) como un sólido amorfo incoloro; ES-MS: M+H=491, HPLC: c_{tRet} = 2.46 min.

15 Producto intermedio 18.1



- 20 A una solución de producto intermedio 14.2 (200 mg, 0.419 mmol) y producto intermedio 7.2 (105 mg, 0.628 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) se añaden EDCI·HCl (120 mg, 0.628 mmol), HOAt (85 mg, 0.628 mmol), y Et₃N (64 mg, 0.628 mmol) a temperatura ambiente, se agita entonces la mezcla a la misma temperatura por 2 h. Se detiene la reacción con H₂O (50 mL) y se realiza extracción con EtOAc (100 mL). Se realiza extracción a los extractos orgánicos con NaHCO₃ acuoso 5%, H₂O, y salmuera, después se seca sobre Na₂SO₄. Se concentra al vacío la fase orgánica para dar el residuo crudo, el cual es purificado por cromatografía en columna de SiO₂ para dar producto intermedio 18.1 (180 mg, 0.305 mmol, 73 %) como un sólido amorfo incoloro; ES-MS: M+H=591, HPLC: c_{tRet} = 3.37 min.

Pruebas biológicas

- 25 Se evaluó in vitro la actividad inhibidora de renina mediante el método como se definió arriba en el punto 2).

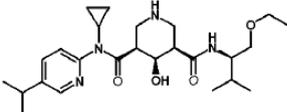
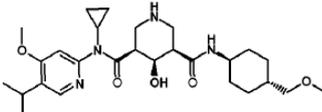
Resultados para compuestos representativos de la fórmula I

Estructura	IC50 (FRET) nM
	0.9
	3
	0.6
	0.4
	0.9

(Continuación)

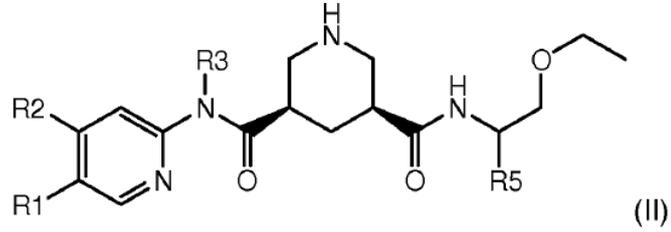
Estructura	IC50 (FRET) nM
	2
	0.9
	0.3
	2.5
	0.8
	2
	0.6
	0.8
	0.3
	6.0

(Continuación)

Estructura	IC50 (FRET) nM
	2.5
	9.0

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de entre los compuestos de la fórmula:



Como se representa en la siguiente tabla:

5

Ejemplos	R1	R2	R3	R5
1		H		
2		H		
3				
4				
5				
6				
7		H		
8				

o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos, respectivamente.

2. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de él, de acuerdo con la reivindicación 1 para uso en el diagnóstico o tratamiento terapéutico de un animal de sangre caliente.
- 5 3. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de él, de acuerdo con la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de hipertensión, aterosclerosis, síndrome coronario inestable, falla cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, fibrosis cardíaca, cardiomiopatía post-infarto, síndrome coronario inestable, disfunción diastólica, enfermedad crónica renal, fibrosis hepática, nefropatía, vasculopatía y neuropatía, enfermedades de las cavidades coronarias, restenosis posterior a la angioplastia, presión intraocular elevada, glaucoma, crecimiento vascular anormal, hiperaldosteronismo, discapacidad cognitiva adicional, enfermedad de Alzheimer, demencia, estados de ansiedad y desórdenes cognitivos.
- 10 4. Una formulación farmacéutica, que incluye un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de él, como se mencionó la reivindicación 1 y por lo menos un material vehículo farmacéuticamente aceptable.