

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 616 539**

(51) Int. Cl.:

**C07D 487/14** (2006.01)  
**C07D 487/22** (2006.01)  
**A61K 31/517** (2006.01)  
**A61K 31/496** (2006.01)  
**A61K 31/4427** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)  
**A61P 11/06** (2006.01)  
**A61P 25/06** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.05.2003 PCT/US2003/16576**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **18.12.2003 WO03104236**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.05.2003 E 03736721 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016 EP 1539766**

---

(54) Título: **Antagonistas de receptores de péptidos relacionados con el gen de calcitonina**

(30) Prioridad:

**05.06.2002 US 386138 P**  
**13.06.2002 US 388617 P**  
**19.06.2002 US 389870 P**  
**01.07.2002 US 393200 P**  
**25.09.2002 US 413534 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**13.06.2017**

(73) Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)**  
Route 206 and Province Line Road  
Princeton, NJ 08543, US

(72) Inventor/es:

**CHATURVEDULA, PRASAD, V.;**  
**CHEN, LING;**  
**CIVIELLO, RITA;**  
**CONWAY, CHARLES, MARK;**  
**DEGNAN, ANDREW, P.;**  
**DUBOWCHIK, GENE, M.;**  
**HAN, XIAOJUN;**  
**KARAGEORGE, GEORGE, N.;**  
**LUO, GUANGLIN;**  
**MACOR, JOHN, E.;**  
**POINDEXTER, GRAHAM y**  
**VIG, SHIKHA**

(74) Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 616 539 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

Antagonistas de receptores de péptidos relacionados con el gen de calcitonina

5 **Campo de la Invención**

La presente invención se refiere a antagonistas novedosos de molécula pequeña de receptores de péptidos relacionados con el gen de calcitonina ("receptor de CGRP"), a composiciones farmacéuticas que los comprenden, a métodos para identificarlos, su uso en métodos de tratamiento y a su uso en la terapia para el tratamiento de migraña y otras afecciones, el tratamiento de las cuales puede ser efectuado por el antagonismo de los receptores de CGRP.

10 **Antecedentes de la Invención**

15 El péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP, por sus siglas en inglés) es un péptido de 37 aminoácidos de origen natural identificado primero en 1982 (Amara, S. G. et al., *Science* 1982, 298, 240-244). Dos formas del péptido son expresadas ( $\alpha$ CGRP y  $\beta$ CGRP), las cuales difieren por uno a tres aminoácidos en ratas y humanos, respectivamente. El péptido está distribuido ampliamente tanto en el sistema nervioso periférico (PNS, por sus siglas en inglés) como en el sistema nervioso central (CNS, por sus siglas en inglés), está localizado principalmente en 20 neuronas sensoriales, aferentes y centrales y exhibe varios efectos biológicos, que incluyen la vasodilatación.

25 Cuando se libera de la célula, el CGRP se une a receptores específicos acoplados a la proteína G de la superficie celular y ejerce su acción biológica predominantemente por la activación de la adenilato-ciclasa intracelular (Poyner, D. R. et al., *Br J Pharmacol* 1992, 105, 441-7; Van Valen, F. et al., *Neurosci Lett* 1990, 119, 195-8). Dos clases de 30 receptores de CGRP, CGRP<sub>1</sub> y CGRP<sub>2</sub>, han sido propuestos basándose en las propiedades antagónicas del fragmento peptídico CGRP(8-37) y la capacidad de análogos lineales del CGRP para activar los receptores de CGRP<sub>2</sub> (Juaneda, C. et al., *TiPS* 2000, 21, 432-438). Sin embargo, existe una falta de evidencia molecular para el receptor de CGRP<sub>2</sub> (Brain, S. D. et al., *TiPS* 2002, 23, 51-53). El receptor de CGRP<sub>1</sub> tiene tres componentes: (i) un receptor similar al receptor de calcitonina transmembrana 7 (CRLR, por sus siglas en inglés); (ii) la proteína 35 modificadora de la actividad de receptores transmembrana individual tipo uno (RAMP1); y (iii) la proteína componente de receptor intracelular (RCP, por sus siglas en inglés) (Evans B. N. et al., *J Biol Chem* 2000, 275, 31438-43). La RAMP1 es requerida para el transporte de CRLR a la membrana plasmática y para la unión de ligandos al receptor de CGRP (McLatchie, L. M. et al., *Nature* 1998, 393, 333-339). La RCP es requerida para la transducción de señales (Evans B. N. et al., *J Biol Chem* 2000, 275, 31438-43). Existen diferencias específicas de 40 especies conocidas en la unión de antagonistas de molécula pequeña al receptor de CGRP con afinidad normalmente mayor observada por el antagonismo del receptor humano que por otras especies (Brain, S. D. et al., *TiPS* 2002, 23, 51-53). La secuencia de aminoácidos de RAMP1 determina la selectividad de especies, en particular, el residuo de aminoácido Trp74 es responsable del fenotipo del receptor humano (Mallee et al., *J Biol Chem* 2002, 277, 14294-8).

45 Se requiere que los inhibidores a nivel de receptor para CGRP sean útiles en condiciones patofisiológicas donde ha ocurrido una activación excesiva de receptores de CGRP. Algunas de estas incluyen la vasodilatación neurogénica, inflamación neurogénica, migraña, dolor de cabeza histamínico y otros dolores de cabeza, lesión térmica, choque circulatorio, flujo repentino por menopausia y asma. La activación de receptores de CGRP ha sido implicada en la 50 patogénesis del dolor de cabeza por migraña (Edvinsson L. *CNS Drugs* 2001; 15(10): 745-53; Williamson, D. J. *Microsc. Res. Tech.* 2001, 53, 167-178.; Grant, A. D. *Brit. J. Pharmacol.* 2002, 135, 356-362). Los niveles en el suero de CGRP son elevados durante la migraña (Goadsby PJ et al., *Ann Neurol* 1990; 28: 183-7) y el tratamiento con fármacos anti-migraña regresa los niveles de CGRP a un estado normal acorde con el alivio del dolor de cabeza (Gallai V. et al., *Cephalgia* 1995; 15: 384-90). Los individuos migrañosos exhiben niveles basales elevados de CGRP en comparación con los controles (Ashina M et al., *Pain* 2000; 86(1-2): 133-8,2000). La infusión intravenosa de CGRP produce un dolor de cabeza duradero en los individuos migrañosos (Lassen LH et al., *Cephalgia*. 2002 Feb; 22(1): 54-61). Los estudios preclínicos en perros y ratas reportan que el bloqueo sistémico de CGRP con el antagonista peptídico CGRP(8-37) no altera la hemodinámica sistémica, restante ni el flujo sanguíneo, regional (Shen, Y-T. et al., *J Pharmacol Exp Ther* 2001, 298, 551-8). De esta manera, los antagonistas de receptores de CGRP 55 pueden presentar un tratamiento novedoso para la migraña que evita las desventajas cardiovasculares de la vasoconstricción activa asociada con agonistas no selectivos de 5-HT<sub>1B/1D</sub>, "triptanos" (por ejemplo, sumatriptano).

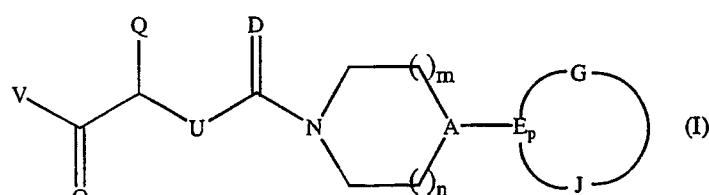
60 Existen varios modelos de migraña *in vivo* que son conocidos en la bibliografía (véase De Vries, P. et al., *Eur J Pharmacol* 1999, 375, 61-74). Algunos estimulan eléctricamente el ganglio trigeminal y miden la dilatación de los vasos intracraniales que inervan (por ejemplo, Williamson et al., *Cephalgia* 1997 17:518-24). Puesto que las arterias faciales también son inervadas por el nervio trigeminal, otros modelos estudian los cambios en el flujo sanguíneo facial inducido por la activación trigeminal, eléctrica (por ejemplo, Escott et al., *Brain Res* 1995 669:93). Alternativamente, también son estudiados otros nervios periféricos (por ejemplo, safeno) y lechos vasculares (por ejemplo, el flujo sanguíneo abdominal) (por ejemplo, Escott et al., *Br J Pharmacol* 1993 110, 772-6.). Se ha mostrado que todos los modelos son bloqueados mediante el tratamiento previo con el antagonista peptídico CGPR(8-37), un fragmento peptídico que tiene ausente los primeros siete residuos o por un antagonista de receptores de CGRP de 65

molécula pequeña. En algunos casos, el CGRP exógeno ha sido utilizado como un estímulo. Sin embargo, todos estos modelos son procedimientos terminales, invasivos y ninguno ha mostrado el efecto abortivo clínicamente importante de invertir un incremento establecido en la dilatación arterial o el flujo sanguíneo incrementado utilizando el tratamiento posterior de un antagonista de receptores de CGRP. Williamson et al., *Cephalalgia* 1997 17:518-24 y 5 Williamson et al., *Cephalalgia*. 1997 17:525-31: utilizaron *inter alia* el CGRP i.v. como un estímulo para incrementar el diámetro de arterias durales, intracraneal en ratas anestesiadas con pentobarb sódico empleando un procedimiento "vital", terminal que involucró la perforación para adelgazar el cráneo y la creación de una ventana craneal, cerrada para visualizar las arterias durales. El efecto fue bloqueado mediante el tratamiento previo con CGRP(8-37) i.v. Escott et al., *Brain Res* 1995 669:93; *inter alia* perforaron el cráneo de la rata y utilizaron electrodos 10 cerebrales para estimular eléctricamente el ganglio trigeminal y midieron el flujo sanguíneo facial con la técnica Laser Doppler en un procedimiento terminal en ratas anestesiadas con pentobarb sódico que involucra el bloqueo neuromuscular, intubación traqueal y ventilación artificial. El efecto fue bloqueado por el tratamiento con CGRP(8-37). Escott et al., *Br J Pharmacol* 1993 110, 772-6; *inter alia* utilizaron el CGRP intradérmico (i.d.) como el estímulo 15 para incrementar el flujo sanguíneo en la piel abdominal de rata de animales anestesiados con pentobarb sódico equipados con venas yugulares, canuladas para el suministro de anestésico y de fármaco. El efecto fue bloqueado por el tratamiento previo con el CGRP(8-37) i.v. Chu et al., *Neurosci Lett* 2001 310, 169-72, utilizaron *inter alia* el CGRP i.d. como el estímulo en ratas y midieron los cambios con la técnica Laser Doppler en el flujo sanguíneo en la piel de la espalda en un método terminal utilizando animales anestesiados con pentobarb sódico y con cánula traqueal; y mostraron el bloqueo mediante el tratamiento previo por liberación continua de CGRP(8-37) de bombas 20 osmóticas implantadas subcutáneamente (s.c.). Hall et al., *Br J Pharmacol* 1995 114, 592-7 y Hall et al. *Br Pharmacol* 1999 126, 280-4 *inter alia* utilizaron el CGRP tópico para incrementar el diámetro de arteriolas de los sacos de mejillas de hámster y el CGRP i.d. para incrementar el flujo sanguíneo en la piel dorsal de rata de animales anestesiados con pentobarb sódico equipados con venas yugulares, canuladas para el suministro de anestésico y fármaco. El efecto fue bloqueado por medio del tratamiento previo con CGRP(8-37) i.v. Doods et al., *Br J Pharmacol*. 25 febrero de 2000; 129(3):420-3 *inter alia* perforaron el cráneo del tití (mono del Nuevo Mundo) y utilizaron electrodos cerebrales para producir la estimulación eléctrica del ganglio trigeminal y midieron el flujo sanguíneo facial en un procedimiento terminal, invasivo que involucra el bloqueo neuromuscular y la ventilación artificial de animales anestesiados con pentobarbital sódico. El incremento en el flujo fue bloqueado por el tratamiento previo de un antagonista de CGRP de molécula pequeña. Véase, también la patente WO 03/272252 "Isolated DNA Molecules 30 Encoding Humanized Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor, Related Non-Human Transgenic Animals and Assay Methods". De esta manera, el método de la presente invención, procedimiento que es *inter alia* un modelo de supervivencia no invasivo en primates, que mide los cambios inducidos por CGRP exógeno en el flujo sanguíneo facial y que demuestra los efectos del tratamiento previo y posterior de los antagonistas de CGRP peptídicos de molécula pequeña en titíes anestesiados con isoflurano que respiran espontáneamente quienes se recuperan del 35 procedimiento ofrece ventajas significantes.

Se ha informado recientemente sobre varios antagonistas de receptores de CGRP de molécula pequeña, no peptídicos. La patente WO 97/09046 y equiv. describe *inter alia* compuestos relacionados con quinina y quinidina los cuales son ligandos, en particular antagonistas, del receptor de CGRP. Las patentes WO 98/09630 y WO 98/56779 y 40 equiv. describen *inter alia* compuestos de nitrobenzamida diversamente sustituidos como antagonistas de receptores de CGRP. Las patentes WO 01/32649, WO 01/49676 y WO 01/32648 y equiv. describen *inter alia* una serie de 4-oxobutanamidas y derivados de ciclopropano relacionados como antagonistas de receptores de CGRP. Las patentes WO 00/18764, WO 98/11128 y WO 00/55154 y equiv. describen *inter alia* bencimidazolinil-piperidinas como antagonistas para el receptor de CGRP. Aparte del CGRP, se ha descrito una serie de antagonistas de somatostatina en las patentes WO 99/52875 y WO 01/25228 y equiv. Véase también las patentes norteamericanas n.º 6,344,449, 6,313,097, 6,521,609, 6,552,043 y solicitudes relacionadas. De esta manera, los antagonistas de receptores de CGRP que son efectivos para el tratamiento de la inflamación neurogénica, migraña y otros trastornos serían grandemente ventajosos.

## 50 Sumario de la invención

De esta manera, de acuerdo con una primera realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de la fórmula (I)



55

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos en la que

V es  $-N(R^1)(R^2)$  u  $OR^4$ ;

5 R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o (alquileno C<sub>1-4</sub>)<sub>0-1</sub>R<sup>4</sup>

10 R<sup>4</sup> es cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, adamantilo, quinuclidilo, azabiciclo[2.2.1]heptilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, furanilo, dioxolanilo, tienilo, tetrahidrotienilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, piranilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfolino o dioxolanilo; y

15 R<sup>4</sup> se sustituye opcionalmente con 1 o 2 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, hidroxi, amino, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alquilamino C<sub>1-3</sub>, dialquilamino C<sub>1-3</sub>, (alquil C<sub>1-3</sub>)<sub>0-2</sub>ureido, fenilo y bencilo; y

20 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente L<sup>1</sup>, en el que L<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, -alquilen C<sub>1-6</sub>-amino(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, azetidinilo, adamantilo, tetrahidrofuranilo, furanilo, dioxolanilo, tienilo, tetrahidrotienilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, piranilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfolino y dioxolanilo; y

25 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se sustituyen cada uno opcional e independientemente por 1 o 2 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, hidroxi, amino, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alquilamino C<sub>1-3</sub>, dialquilamino C<sub>1-3</sub>, (alquilo-C<sub>1-C<sub>3</sub></sub>)<sub>0-2</sub>ureido, fenilo y bencilo;

30 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> contienen opcional e independientemente 1 o 2 carbonilos en el que el átomo de carbono del carbonilo es un miembro de los heterociclos que comprenden R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>;

35 en el que L<sup>1</sup> se interrumpe opcional e independientemente del átomo de nitrógeno al cual está unido por L<sup>2</sup>, en el que L<sup>2</sup> es independientemente alquieno C<sub>1-3</sub> o alquilideno C<sub>1-3</sub>; o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman X,

40 en el que X es azetidinilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, azepinilo, diazepinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolino o tiomorfolino;

45 en el que X se sustituye opcionalmente con Y, en el que Y es dioxolanilo, alquilo C<sub>1-9</sub>, alquenilo C<sub>2-9</sub>, alquinilo C<sub>2-9</sub>, alquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, azetidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, imidazolidinonilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, azepinilo, diazepinilo, piridilo, pirimidinilo, dihidrobencimidazolono, piperazinilo, piperidinilo, morfolino, benzotiazolilo, bencisotiazolilo o tiomorfolino; y en el que X e Y son

50 interrumpidos opcionalmente por Z, en el que Z es  $-NHC(O)O-$ ,  $-NHC(O)NH-$ ,  $NC(O)NH_2$ ,  $-NH-$ , -alquieno- C<sub>1-3</sub>, -alquieno C<sub>1-3</sub>, alquenilen C<sub>1-3</sub>-NHC(O)O-alquieno C<sub>1-3</sub>; y

55 sustituidos opcional e independientemente por 1 o 2 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C<sub>1-4</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-3</sub>, -alquilen C<sub>1-6</sub>-amino (alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, (alquil C<sub>1-3</sub>)<sub>0-2</sub>ureido, fenilo y bencilo;

55 X e Y contienen opcional e independientemente 1 o 2 carbonilos en el que el átomo de carbono del carbonilo es un miembro de los heterociclos que comprenden X e Y;

60 con la condición de que, si X se sustituye con Y, y si X e Y no se interrumpen por Z, entonces

X e Y comparten opcionalmente un átomo de carbono y juntos forman un radical espirocíclico;

Q es Q';  
en el que

65 Q' es (S<sup>y</sup>)<sub>s</sub>R<sup>3</sup>; y

en el que S<sup>y</sup> es alquíleno C<sub>1-3</sub> o alquildeno C<sub>1-3</sub> y s es 0 o 1;

U es CH<sub>2</sub> o NH;

5 R<sup>3</sup> es R<sup>3a</sup> o R<sup>3b</sup>  
en la que

R<sup>3a</sup> es

10 (i) un heterociclo que tiene dos anillos fusionados con 5 a 7 miembros en cada uno de los anillos, el heterociclo contiene de uno a cinco de los mismos o diferentes heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de O, N y S y el heterociclo contiene opcionalmente 1 o 2 carbonilos en el que el átomo de carbono del carbonilo es un miembro de los anillos fusionados;

15 en el que R<sup>3a</sup> se sustituye opcionalmente con 1 a 3 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de bencilo, fenilo, -O-fenilo, -O-alquilenfenilo C<sub>1-3</sub>, -alquilen C<sub>1-3</sub>-OC(O)-fenilo, ciano, amino, nitro, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, mono-bi-tri-haloalquilo C<sub>1-3</sub>, mono-bi-tri-haloalquilo C<sub>1-3</sub>, (alquil C<sub>1-3</sub>)<sub>1-2</sub>amina, -OR<sup>3</sup>, -C(O)R<sup>3</sup>, -C(O)O-R<sup>3</sup>, -O-C(O)R<sup>3</sup>, -N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>3</sup>)C(O)(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>3</sup>)C(O)N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>3</sup>)C(O)OR<sup>3</sup>, -O-C(O)N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>3</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> y -SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>;

20 R<sup>3</sup> es H o -alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>3b</sup> es R<sup>3a</sup> pero no es 1H-indol-3-ilo, 1-metil-1H-indol-3-ilo, 1-formil-1H-indol-3-ilo, 1-(1,1-dimetiletoxicarbonilo)-1H-indol-3-ilo, 1H-indazol-3-ilo, 1-metil-1H-indazol-3-ilo, benzo[b]fur-3-ilo, benzo[b]tien-3-ilo, quinolinilo o isoquinolinilo; sustituido opcionalmente en el esqueleto de carbono C<sub>1-3</sub> por mono-, di- o trisustituido por átomos de flúor, cloro o bromo o por grupos alquilo de cadena recta o ramificada, grupos -cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, grupos fenilalquilo, grupos alquenilo, alcoxi, fenilo, fenilalcoxi, trifluorometilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilo, carboxi, dialquilaminoalquilo, dialquilaminoalcoxi, hidroxi, nitro, amino, acetilamino, propionilamino, benzoilo, benzoilamino, benzoilmethylamino, metilsulfoniloxy, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alcanoilo, ciano, tetrazolilo, fenilo, piridinilo, tiazolilo, furilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, trifluorometilsulfinilo o trifluorometilsulfonilo;

25 en el que los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes y los grupos benzoilo, benzoilamino y benzoilmethylamino mencionados anteriormente pueden ser sustituidos adicionalmente, a su vez, en el radical fenilo por un átomo de flúor, cloro o bromo o por un grupo alquilo, trifluorometilo, amino o acetilamino;

30 en el que los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes y los grupos benzoilo, benzoilamino y benzoilmethylamino mencionados anteriormente pueden ser sustituidos adicionalmente, a su vez, en el radical fenilo por un átomo de flúor, cloro o bromo o por un grupo alquilo, trifluorometilo, amino o acetilamino;

35 en el que los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes y los grupos benzoilo, benzoilamino y benzoilmethylamino mencionados anteriormente pueden ser sustituidos adicionalmente, a su vez, en el radical fenilo por un átomo de flúor, cloro o bromo o por un grupo alquilo, trifluorometilo, amino o acetilamino;

D es O;

A CH;

40 m y n son independientemente 0, 1 o 2;  
con la condición que

45 si m y n son 0, entonces A no es N;

si m es 2, entonces n no es 2; o

si n es 2, entonces m no es 2;

E es N, CH o C;

50 p es 0 o 1;

si p es 1, entonces G, J y E juntos forman A<sup>x</sup> o A<sup>y</sup>;

A<sup>x</sup> es un heterociclo fusionado que tiene dos anillos fusionados con 5 a 7 miembros en cada uno de los anillos, el heterociclo contiene de uno a cuatro de los mismos o diferentes heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de O, N y S; y

55 que contiene opcionalmente 1 o 2 carbonilos en el que el átomo de carbono del carbonilo es un miembro del heterociclo fusionado;

A<sup>y</sup> es un heterociclo de 4 a 6 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de O, N y S; y

60 que contiene opcionalmente 1 a 2 carbonilos, en el que el átomo de carbono del carbonilo es un miembro del heterociclo de 4 a 6 miembros;

en el que A<sup>x</sup> y A<sup>y</sup> se sustituyen opcionalmente por alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, ciano, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, halofenilo, halo, furanilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piridilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolino; o

si  $p$  es 0, de tal manera que  $G$  y  $J$  se unen cada uno a  $A$ , entonces  $A$  es  $C$ , y  $G$ ,  $J$  y  $A$  forman juntos un sistema de anillos espirocíclicos con los anillos del sistema que contienen  $A$  y en el que  $G$ ,  $J$  y  $A$  juntos son  $GJA'$  o  $GJA''$ ;

en el que

5 GJA' es  $A^x$  o  $A^y$ ; y

GJA" es  $A^x \circ A^y$ :

10 con la condición que

A<sup>x</sup> no sea un heterociclo 1,3-diaza-fusionado; y

A<sup>y</sup> no sea un 1,3-diaza-heterociclo;

15 y con la condición adicional que

si  $Q$  es  $Q'$ , entonces

20  $R^3$  es  $R^{3b}$ ; o

$R^3$  es  $R^{3a}$ ,  $p$  es 0 y  $G, J$  y  $A$  juntos forman  $GJA$ ".

25 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que Q es Q' y R<sup>3</sup> es R<sup>3b</sup>.

De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que Q es  $Q'$ ,  $R^3$  es  $R^{3a}$  y p es 0, tal como G, J y A juntos forman GJA.

30 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que Q es Q' y Q' es  $(S^y)_s R^3$ ,  $S^y$  es alquieno  $C_{1-3}$  y s es 1.

35 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que Q es Q' y Q' es  $(S')_s R^3$ , S' es alquilideno  $C_{1-3}$  y s es 1.

40 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que Q es Q' y U es  $\text{CH}_2$ .

De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que Q es Q', Q' es  $(S^y)_sR^3$ , S<sup>y</sup> es alquieno  $C_{1-3}$ , s es 1 y U es  $CH_2$ .

45 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que Q es Q', Q' es  $(S^y)_s R^3$ ,  $S^y$  es alquilideno  $C_{1-3}$ , s es 1 y U es  $CH_2$ .

50 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que Q es Q' y U es NH.

De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención en el que Q es Q', Q' es  $(S^Y)_sR^3$ , S<sup>Y</sup> es alquileno  $C_{1-3}$ , s es 1 y U es NH.

35 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que Q es Q', Q' es  $(S^Y)_sR^3$ ,  $S^Y$  es alquilideno  $C_{1-3}$ , s es 1 y U es NH.

60 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que V es OR<sup>4</sup>.

65 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que V es OR<sup>4</sup> y R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>6-6</sub>.

De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que V es -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>).

5 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que  
V es -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>) u OR<sup>4</sup>;

R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, (alquilen C<sub>1-4</sub>)<sub>0-1</sub>R<sup>4</sup>

10 R<sup>4</sup> es cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, adamantilo, quinuclidilo, azabiciclo[2.2.1]heptilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, furanilo, dioxolanilo, tienilo, tetrahidrotienilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, piranilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfolino o dioxolanilo; y

15 15 R<sup>4</sup> se sustituye opcionalmente con 1 o 2 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, hidroxi, amino, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alquilamino C<sub>1-3</sub>, dialquilamino C<sub>1-3</sub>, (alquil C<sub>1-3</sub>)<sub>0-2</sub>ureido, fenilo o bencilo;

20 20 R<sup>4</sup> contiene opcionalmente 1 o 2 carbonilos en el que el átomo de carbono del carbonilo es un miembro de la estructura de anillo de R<sup>4</sup>;

25 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente L<sup>1</sup>, en el que L<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>1-6</sub>-amino(alquil C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, adamantilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, furanilo, dioxolanilo, tienilo, tetrahidrotienilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, piranilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfolino y dioxolanilo; y

30 30 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se sustituyen cada uno opcional e independientemente por 1 o 2 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, hidroxi, amino, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alquilamino C<sub>1-3</sub>, dialquilamino C<sub>1-3</sub>, (alquil C<sub>1-3</sub>)<sub>0-2</sub>ureido, fenilo y bencilo;

35 35 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> contienen opcional e independientemente 1 o 2 carbonilos en el que el átomo de carbono del carbonilo es un miembro de los heterociclos que comprenden R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>;

en el que L<sup>1</sup> se interrumpe opcionalmente del nitrógeno al cual está unido por L<sup>2</sup>, en el que L<sup>2</sup> es alquieno C<sub>1-3</sub>; O

40 40 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman X, en el que X es azetidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, azepinilo, diazepinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolino o tiomorfolino; en el que X se sustituye opcionalmente con Y, en el que Y es dioxolanilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilamino C<sub>1-4</sub>, dialquilamino C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, azetidinilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, imidazolidinonilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, azepinilo, diazepinilo, piridilo, pirimidinilo, dihidrobencimidazolono, piperazinilo, piperidinilo, morfolino, benzotiazolilo, bencisotiazolilo o tiomorfolino; y en el que X e Y

50 50 se interrumpen opcionalmente por Z, en el que Z es -NHC(O)O-, -NHC(O)NH-, NC(O)NH<sub>2</sub>, -NH-, -alquieno-C<sub>1-3</sub>, -alquilen-C<sub>1-C<sub>3</sub></sub>-NHC(O)O-alquieno C<sub>1-3</sub>; y

55 55 sustituidos opcional e independientemente por 1 o 2 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C<sub>1-4</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-3</sub>, alquilen C<sub>1-6</sub>-amino(alquil C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, (alquil C<sub>1-3</sub>)<sub>0-2</sub>ureido, fenilo y bencilo;

55 X e Y contienen opcional e independientemente 1 o 2 carbonilos en el que el átomo de carbono del carbonilo es un miembro de los heterociclos que comprenden X e Y;

60 60 con la condición que, si X se sustituye con Y, y si X e Y no se interrumpen por Z, entonces X e Y comparten opcionalmente un átomo de carbono y juntos forman un radical espirocíclico.

65 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o (alquilen C<sub>1-4</sub>)<sub>0-1</sub>R<sup>4</sup>; R<sup>4</sup> es cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, adamantilo, quinuclidilo, azabiciclo[2.2.1]heptilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, furanilo, dioxolanilo, tienilo, tetrahidrotienilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo,

oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, piranilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfólico o dioxolanilo; y  $R^4$  se sustituye opcionalmente con 1 o 2 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, hidroxi, amino, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alquilamino C<sub>1-3</sub>, dialquilamino C<sub>1-3</sub>, (alquil-C<sub>1-C<sub>3</sub></sub>)<sub>0-2</sub>ureido, fenilo y bencilo.

5 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que  $R^4$  es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o (alquilen C<sub>1-4</sub>)<sub>0-1</sub>R<sup>4</sup>; R<sup>4</sup> es cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, adamantilo, quinuclidilo, azabiciclo[2.2.1]heptilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, furanilo, dioxolanilo, tienilo, tetrahidrotienilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, piranilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfólico o dioxolanilo.

10 15 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o (alquilen C<sub>1-4</sub>)<sub>0-1</sub>R<sup>4</sup>; R<sup>4</sup> es cicloalquilo C<sub>3-7</sub>.

20 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que V es -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>) y

25 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente L<sup>1</sup>, en el que L<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>1-6</sub>-amino(alquil C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, azetidinilo, adamantilo, tetrahidrofuranilo, furanilo, dioxolanilo, tienilo, tetrahidrotienilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, piranilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfólico y dioxolanilo; o

30 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman X,

35 40 en el que X es azetidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, azepinilo, diazepinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolino o tiomorfólico;

45 en el que X se sustituye con Y, en el que Y es dioxolanilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, azetidinilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, imidazolidinonilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, azepinilo, diazepinilo, piridilo, pirimidinilo, dihidrobencimidazolono, piperazinilo, piperidinilo, morfolino, benzotiazolilo, bencisotiazolilo o tiomorfólico;

50 y en el que X e Y comparten opcionalmente un átomo de carbono y juntos forman un radical espirocíclico.

55 60 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que V es -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>) y

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente L<sup>1</sup>, en el que L<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-6</sub>, O

65 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto que el nitrógeno al que están unidos forman X,

en el que X es piperidinilo o morfolino;

70 75 en el que X se sustituye con Y, en el que, Y es dioxolanilo, alquilo C<sub>1-4</sub> o piperidinilo;

80 y en el que X e Y comparten opcionalmente un átomo de carbono y juntos forman un resto espirocíclico.

85 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que V es -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>) en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente L<sup>1</sup>, en el que L<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C<sub>1-6</sub>.

90 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que V es -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>) y en el que

95 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto, con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman X,

100 en el que X es piperidinilo o morfolino;

105 en el que X se sustituye con Y, en el que Y es dioxolanilo, alquilo C<sub>1-4</sub> o piperidinilo;

110 y en el que X e Y comparten opcionalmente un átomo de carbono y juntos forman un radical espirocíclico.

De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que V es -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>) y en el que

5 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman X,

en el que X es piperidinilo;

en el que X se sustituye con Y, en el que Y es piperidinilo.

10 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que V es -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>) y en el que

15 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman X,

en el que X es morfolino;

en el que X se sustituye con Y, en el que Y es alquilo C<sub>1-4</sub>.

20 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que V es -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>) y en el que

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman X,

25 en el que X es piperidinilo;

en el que X se sustituye con Y, en el que Y es alquilo C<sub>1-4</sub>.

30 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que V es -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>) y en el que

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman X,

35 en el que X es piperidinilo;

en el que X se sustituye con Y, en el que Y es dioxolanilo,

y en el que X e Y comparten un átomo de carbono y juntos forman un radical espirocíclico.

40 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que X e Y no se interrumpen por Z.

45 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que X e Y no se interrumpen por Z; y X e Y comparten un átomo de carbono y juntos forman un radical espirocíclico.

50 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que R<sup>3</sup> es R<sup>3a</sup>.

55 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que R<sup>3</sup> es R<sup>3b</sup>.

De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que R<sup>3a</sup> es un heterociclo que tiene dos anillos fusionados con 5 a 7 miembros en cada uno de los anillos, el heterociclo contiene de uno a cinco de los mismos o diferentes heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de O, N y S.

60 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que R<sup>3a</sup> es un heterociclo que tiene dos anillos fusionados con 5 a 7 miembros en cada uno de los anillos, el heterociclo contiene de uno a cinco de los mismos o diferentes heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de O, N y S y dicho heterociclo contiene opcionalmente 1 o 2 carbonilos en el que el átomo de carbono de dicho carbonilo es un miembro de dichos anillos fusionados.

65 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de

acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que  $R^{3a}$  es un heterociclo que tiene dos anillos fusionados con 5 a 7 miembros en cada uno de los anillos, el heterociclo contiene de uno a cinco de los mismos o diferentes heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de O, N y S y el heterociclo contiene opcionalmente 1 o 2 carbonilos en el que el átomo de carbono del carbonilo es un miembro de los anillos fusionados;

5 en el que  $R^{3a}$  se sustituye opcionalmente con 1 a 3 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de bencilo, fenilo, -O-fenilo, -O-alquilfenilo C<sub>1-3</sub>, -alquilen C<sub>1-3</sub>-OC(O)-fenilo, ciano, amino, nitro, halo, mono-bi-tri-haloalquilo C<sub>1-3</sub>, mono-bi-tri-haloalquiloxi C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, (alquil-C<sub>1-C<sub>3</sub></sub>)<sub>1-2</sub>amina, -OR<sup>3</sup>, -C(O)R<sup>3</sup>, -C(O)OR<sup>3</sup>, -O-C(O)R<sup>3</sup>, -N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>3</sup>)C(O)R<sup>3</sup>, -N(R<sup>3</sup>)C(O)OR<sup>3</sup>, -O-C(O)N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>3</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> y -SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>; R<sup>3</sup> es H o -alquilo C<sub>1-6</sub>.

10 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que R<sup>3</sup> es R<sup>3a</sup> y R<sup>3a</sup> es dihidroquinolinonilo, hidroquinolinonilo, quinolinilo, dihidroisoquinolinonilo, hidroisoquinolinonilo, isoquinolinilo, dihidroquinazolinonilo, hidroquinazolinonilo, quinazolinilo, dihidroquinoxalinonilo, hidroquinoxalinonilo, quinoxalinilo, bencimidazolilo, indazolilo, dihidrobencimidazolonilo, hidrobencimidazolonilo, bencimidazolinilo, dihidrobenzotiazolonilo, hidrobenzotiazolonilo, benzotiazolilo, dihidrobenzoxazolilo, benzotriazolilo, dihidrobenzotiofenonilo, hidrobenzotiofenonilo, benzotienilo, dihidrobenzofuranonilo, hidrobenzofuranonilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, dihidroindolonilo, hidroindolonilo, indolilo, indolizinilo, isoindolilo, indolinilo, indazolilo, triazolopirimidinilo o tetrahidropirazolopirimidinilo; sustituido opcionalmente como se proporciona en la primera realización del primer aspecto.

15 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que R<sup>3</sup> es R<sup>3a</sup> y R<sup>3a</sup> es indazolilo, bencimidazolinilo, dihidrobenzoxazolilo, benzotriazolilo, benzotienilo, benzodioxolanilo, dihidroindolonilo, indolilo, purinilo, carbazolilo, triazolopirimidinilo o tetrahidropirazolopirimidinilo; sustituido opcionalmente como se proporciona en la primera realización del primer aspecto.

20 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que R<sup>3</sup> es R<sup>3a</sup> y R<sup>3a</sup> es indazolilo, bencimidazolinilo, dihidrobenzotiazolonilo, benzotiazolilo, dihidrobenzotiofenonilo, hidrobenzotiofenonilo, benzotienilo, dihidrobenzofuranonilo, hidrobenzofuranonilo, benzofuranilo, dihidroindolonilo, hidroindolonilo, indolilo, indolizinilo, isoindolilo, indolinilo o indazolilo; sustituido opcionalmente como se proporciona en la primera realización del primer aspecto.

25 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que R<sup>3</sup> es R<sup>3a</sup> y R<sup>3a</sup> es dihidrobenzoxazolilo, benzotriazolilo, indolilo, halopurinilo, triazolopirimidinilo, indazolilo o benzodioxolanilo; sustituido opcionalmente como se proporciona en la primera realización del primer aspecto.

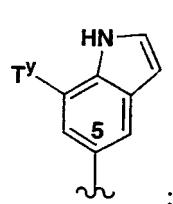
30 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que R<sup>3</sup> es R<sup>3a</sup> y R<sup>3a</sup> es dihidrobenzotiazolonilo, hidrobenzotiazolonilo, benzotiazolilo, dihidrobenzotiofenonilo, hidrobenzotiofenonilo, benzotienilo, dihidrobenzofuranonilo, hidrobenzofuranonilo, benzofuranilo, dihidroindolonilo, hidroindolonilo, indolilo, indolizinilo, isoindolilo, indolinilo o indazolilo; sustituido opcionalmente como se proporciona en la primera realización del primer aspecto.

35 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que R<sup>3</sup> es R<sup>3a</sup> y R<sup>3a</sup> es dihidrobenzoxazolilo, benzotriazolilo, indolilo, halopurinilo, triazolopirimidinilo, indazolilo o benzodioxolanilo; sustituido opcionalmente como se proporciona en la primera realización del primer aspecto.

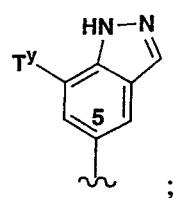
40 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención, en el que R<sup>3</sup> es R<sup>3b</sup>.

De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que R<sup>3</sup> es R<sup>3b</sup> y R<sup>3b</sup> es

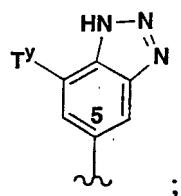
45 1H-Indol-5-ilo



50 1H-Indazol-5-ilo

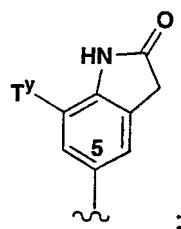


1H-Benzotriazol-5-ilo

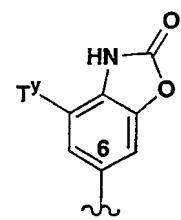


5

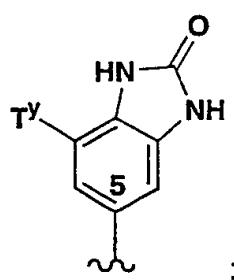
1,3-Dihidro-indol-2-on-5-ilo



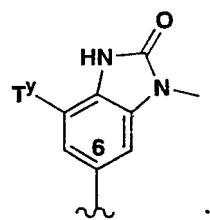
10 3H-Benzooxazol-2-on-6-ilo



15 1,3-Dihidro-benzoimidazol-2-on-5-ilo

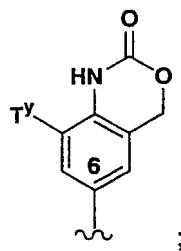
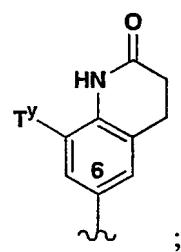


1-Metil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-on-6-ilo

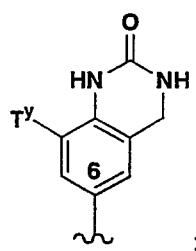


20

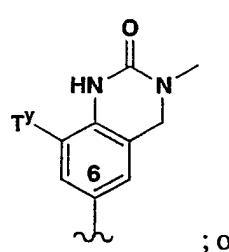
3,4-Dihidro-1H-quinolin-2-on-6-ilo



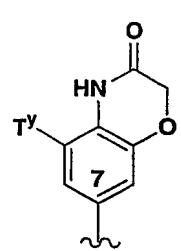
5



10



15 o



20

- De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que R<sup>3</sup> es R<sup>3b</sup> y R<sup>3b</sup> es dihidroquinolinonilo, hidroquinolinonilo, dihidroisoquinolinonilo, hidroisoquinolinonilo, dihidroquinazolinonilo, hidroquinazolinonilo, quinazolinilo, dihidroquinoxalinonilo, hidroquinoxalinonilo, quinoxalinilo, benzoimidazolilo, 1H-indazol-5-ilo, dihidrobenzoimidazolonilo, hidrobenzoimidazolonilo, benzoimidazolinilo, dihidrobenzotiazolonilo, hidrobenzotiazolonilo, benzotiazolilo, dihidrobenzotiofenonilo, hidrobenzotiofenonilo, dihidrobenzofuranonilo, hidrobenzofuranonilo, benzodioxolanilo, dihidrobenzoxazolilo, benzotriazolilo, dihidroindolonilo, hidroindolonilo, indolizinilo, isoindolilo, indolinilo, purinilo o carbazolilo; opcionalmente sustituidos como se proporcionan en la primera realización del primer aspecto.
- De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que R<sup>3</sup> es R<sup>3b</sup> y R<sup>3b</sup> es dihidrobenzoimidazolonilo, hidrobenzoimidazolonilo, benzoimidazolinilo, dihidrobenzotiazolonilo, hidrobenzotiazolonilo, benzotiazolilo, dihidrobenzotiofenonilo, hidrobenzotiofenonilo, dihidrobenzofuranonilo, hidrobenzofuranonilo, 1H-indazol-5-ilo, benzodioxolanilo, dihidrobenzoxazolilo, benzotriazolilo, dihidroindolonilo, hidroindolonilo, indolizinilo, isoindolilo, indolinilo, purinilo o carbazolilo; opcionalmente sustituidos como se proporcionan en la primera realización del primer aspecto.
- De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que R<sup>3</sup> es R<sup>3b</sup> y R<sup>3b</sup> es dihidroquinolinonilo, hidroquinolinonilo, dihidroisoquinolinonilo, hidroisoquinolinonilo, dihidroquinazolinonilo, hidroquinazolinonilo, quinazolinilo, dihidroquinoxalinonilo, hidroquinoxalinonilo, quinoxalinilo, benzoimidazolilo, 1H-indazol-5-ilo, dihidrobenzoimidazolonilo, hidrobenzoimidazolonilo, benzoimidazolinilo, dihydro-benzotiazolonilo, hidrobenzotiazolonilo, benzotiazolilo, dihidrobenzotiofenonilo, hidrobenzotiofenonilo, dihidrobenzofuranonilo, hidrobenzofuranonilo, benzodioxolanilo, dihidrobenzoxazolilo, benzotriazolilo, purinilo o carbazolilo; opcionalmente sustituidos como se proporcionan en la primera realización del primer aspecto.
- De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que R<sup>3</sup> es R<sup>3b</sup> y R<sup>3b</sup> es dihidroquinolinonilo, hidroquinolinonilo, dihidroisoquinolinonilo, hidroisoquinolinonilo, dihidroquinazolinonilo, hidroquinazolinonilo, quinazolinilo, dihidroquinoxalinonilo, hidroquinoxalinonilo, quinoxalinilo, bencimidazolilo, benzodioxolanilo, dihidrobenzoxazolilo, benzotriazolilo, dihidroindolonilo, hidroindolonilo, 1H-indazol-5-ilo, indolizinilo, isoindolilo, indolinilo, purinilo o carbazolilo; sustituido opcionalmente como se proporciona en la primera realización del primer aspecto.
- De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que R<sup>3</sup> es R<sup>3b</sup> y R<sup>3b</sup> es benzodioxolanilo, dihidrobenzoxazolilo, benzotriazolilo, purinilo, carbazolilo; sustituido opcionalmente como se proporciona en la primera realización del primer aspecto.
- De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que R<sup>3</sup> es R<sup>3b</sup> y R<sup>3b</sup> es dihidrobenzoxazolilo, benzotriazolilo, indolilo, halopurinilo, alquil C<sub>1-3</sub>-nitroaminopirimidinilo, triazolopirimidinilo, 1H-indazol-5-ilo o benzodioxolanilo.
- De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que Q es Q' y en el que los compuestos tienen una configuración absoluta de R.
- De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que Q es Q' y en el que los compuestos tienen una configuración absoluta de S.
- De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que m y n son cada uno 1.
- De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que D es O.
- De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que A es CH.
- De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que E es N.

- De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que E es CH.
- 5 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que E es C.
- De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que los compuestos exhiben, como se describe en el presente documento, un valor  $Cl_{50}$  de unión a CGRP menor que 10 nM.
- 10 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que los compuestos exhiben, como se describe en el presente documento, un valor  $Cl_{50}$  de unión a CGRP menor que 100 nM.
- 15 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que los compuestos exhiben, como se describe en el presente documento, un valor  $Cl_{50}$  de unión a CGRP menor que 1000 nM.
- 20 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que p es 1; y G, J y E forman juntos  $A^x$  o  $A^y$ .
- De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que p es 1; y G, J y E forman juntos  $A^x$ .
- 25 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que p es 1; y G, J y E forman juntos  $A^y$ .
- 30 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que  $A^x$  es un heterociclo fusionado que tiene dos anillos fusionados con 5 a 7 miembros en cada uno de los anillos, el heterociclo contiene de uno a cuatro de los mismos o diferentes heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de O, N y S; y que contiene opcionalmente 1 o 2 carbonilos en el que el átomo de carbono del carbonilo es un miembro del heterociclo fusionado.
- 35 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que  $A^x$  es un heterociclo fusionado que tiene dos anillos fusionados con 5 a 7 miembros en cada uno de los anillos, el heterociclo contiene de uno a cuatro de los mismos o diferentes heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de O, N y S.
- 40 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que  $A^x$  es un heterociclo fusionado que tiene dos anillos fusionados con 5 a 7 miembros en cada uno de los anillos, el heterociclo contiene de uno a cuatro de los mismos o diferentes heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de O, N y S.
- 45 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que  $A^x$  es un heterociclo fusionado que tiene dos anillos fusionados con 5 a 7 miembros en cada uno de los anillos, el heterociclo contiene de uno a cuatro de los mismos o diferentes heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de O, N y S y en el que  $A^x$  se sustituye con fenilo.
- 50 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que  $A^x$  es un heterociclo fusionado descrito en el presente documento.
- 55 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que  $A^y$  es un heterociclo de 4 a 6 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de O, N y S; y que contiene opcionalmente de 1 a 2 carbonilos, en el que el átomo de carbono del carbonilo es un miembro del heterociclo de 4 a 6 miembros.
- 60 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que  $A^y$  es un heterociclo de 4 a 6 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S.
- 65 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que  $A^y$  es un heterociclo de 4 a 6 miembros que contienen de uno a tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S; y que opcionalmente contienen de 1 a 2 carbonilos, en el que el átomo de carbono de dicho carbonilo es un miembro de

dicho heterociclo de 4 a 6 miembros; y en el que A<sup>y</sup> está sustituido con fenilo.

De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que A<sup>y</sup> es un heterociclo de 4 a 6 miembros descrito en el presente documento.

5 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que p es 0, de tal manera que G y J se unen cada uno a A, luego G, J y A forman juntos un sistema de anillos espirocíclicos con los anillos del sistema que contienen A y en el que G, J y A juntos son GJA' o GJA".

10 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que p es 0, de tal manera que G y J se unen cada uno a A, luego G, J y A forman juntos un sistema de anillos espirocíclicos con los anillos del sistema que contienen A y en el que G, J y A juntos son GJA'.

15 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que p es 0, de tal manera que G y J se unen cada uno a A, luego G, J y A forman juntos un sistema de anillos espirocíclicos con los anillos del sistema que contienen A y en el que G, J y A juntos son GJA".

20 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que p es 0, de tal manera que G y J se unen cada uno a A, luego G, J y A forman juntos un sistema de anillos espirocíclicos con los anillos del sistema que contienen A y en el que G, J y A juntos son GJA".

25 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que p es 0, de tal manera que G y J se unen cada uno a A, luego G, J y A forman juntos un sistema de anillos espirocíclicos con los anillos del sistema que contienen A y en el que G, J y A juntos son GJA' y GJA' es A<sup>x</sup>.

30 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que p es 0, de tal manera que G y J se unen cada uno a A, luego G, J y A forman juntos un sistema de anillos espirocíclicos con los anillos del sistema que contienen A y en el que G, J y A juntos son GJA' y GJA' es A<sup>y</sup>.

35 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que p es 0, de tal manera que G y J se unen cada uno a A, luego G, J y A forman juntos un sistema de anillos espirocíclicos con los anillos del sistema que contienen A y en el que G, J y A juntos son GJA" y GJA" es A<sup>x</sup>.

40 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que p es 0, de tal manera que G y J se unen cada uno a A, luego G, J y A forman juntos un sistema de anillos espirocíclicos con los anillos del sistema que contienen A y en el que G, J y A juntos son GJA" y GJA" es A<sup>y</sup>.

45 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que p es 0 tal que G y J se unen cada uno a A, entonces G, J y A juntos forman un sistema de anillo espirocíclico con dichos anillos de dicho sistema que contiene A y en el que G, J y A juntos forman un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en imidazolinonilo, imidazolidinonilo, dihidroquinolinonilo, dihidroisoquino linonilo, dihidroquinazo linonilo, dihidroquinoxalinonilo, dihidrobenzoxazinilo, hidrobenzoxazinilo, dihidrobenzoxazinonilo, dihidrobenzoimidazolonilo, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzotiazolonilo, dihidrobenzotiazolilo, dihidrobenzotiofenonilo, dihidrobenzofuranonilo, dihidroindolonilo, indolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolino; en el que dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, ciano, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, halofenilo, furanilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilico, imidazolidinilo, pirazolilico, pirazolinilo, pirazolidinilo, piridilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolino.

55 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que p es 0 tal que G y J se unen cada uno a, entonces G, J y A forman juntos un sistema de anillo espirocíclico con dichos anillos de dicho sistema que contiene A y en el que G, J y A forman juntos un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en imidazolinonilo, imidazolidinonilo, dihidroquinolinonilo, dihidroisoquino linonilo, dihidroquinazo linonilo, dihidroquinoxalinonilo, dihidrobenzoxazinilo, hidrobenzoxazinilo, dihidrobenzoxazinonilo, dihidrobenzoimidazolonilo, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzotiazolonilo, dihidrobenzotiazolilo, dihidrobenzotiofenonilo, dihidrobenzofuranonilo, dihidroindolonilo, indolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolino; en el que dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, ciano, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, halofenilo, furanilo, pirazolilico, pirazolinilo, pirazolidinilo, piridilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolino.

60 De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que p es 0 tal que G y J se unen cada uno a, entonces G, J y A forman juntos un sistema de anillo espirocíclico con dichos anillos de dicho sistema que contiene A y en el que G, J y A forman juntos un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en imidazolinonilo, imidazolidinonilo, dihidroquinolinonilo, dihidroisoquino linonilo, dihidroquinazo linonilo, dihidroquinoxalinonilo, dihidrobenzoxazinilo, hidrobenzoxazinilo, dihidrobenzoxazinonilo, dihidrobenzoimidazolonilo, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzotiazolonilo, dihidrobenzotiazolilo, dihidrobenzotiofenonilo, dihidrobenzofuranonilo, dihidroindolonilo, indolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolino; en el que dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, ciano, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, halofenilo, furanilo, pirazolilico, pirazolinilo, pirazolidinilo, piridilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolino.

- De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que p es 0, de tal manera que G y J se unen cada uno a A, luego G, J y A forman juntos un sistema de anillos espirocíclicos con los anillos del sistema que contienen A y en el que G, J y A forman juntos un heterociclo seleccionado del grupo que consiste de imidazolinonilo, imidazolidinonilo, dihidroquinolinonilo, dihidroisoquinolinonilo, dihidroquinazolinonilo, dihidroquinoxalinonilo, dihidrobenzoxazinilo, hidrobenzoxazinilo, dihidrobenzoxazinonilo, dihidrobencimidazolonilo, dihidrobencimidazolilo, dihidro-benzotiazolonilo, dihidrobenzotiazolilo, dihidrobenzotiofenonilo, dihidrobenzofuranonilo, dihidroindolono, indolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolino; en el que el heterociclo se sustituye opcionalmente con alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, ciano, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, halofenilo, piperazinilo o morfolino.
- De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que p es 0, de tal manera que G y J se unen cada uno a A, luego G, J y A forman juntos un sistema de anillos espirocíclicos con los anillos del sistema que contienen A y en el que G, J y A forman juntos un heterociclo seleccionado del grupo que consiste de imidazolinonilo, imidazolidinonilo, dihidroquinolinonilo, dihidroisoquinolinonilo, dihidroquinazolinonilo, dihidroquinoxalinonilo, dihidrobenzoxazinilo, hidrobenzoxazinilo, dihidrobenzoxazinonilo, dihidrobencimidazolonilo, dihidrobencimidazolilo, dihidro-benzotiazolonilo, dihidrobenzotiazolilo, dihidrobenzotiofenonilo, dihidrobenzofuranonilo, dihidroindolono, indolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolino.
- De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que p es 0, de tal manera que G y J se unen cada uno a A, luego G, J y A forman juntos un sistema de anillos espirocíclicos con los anillos del sistema que contienen A y en el que G, J y A forman juntos un heterociclo seleccionado del grupo que consiste de imidazolinonilo, imidazolidinonilo, dihidroquinolinonilo, dihidroisoquinolinonilo, dihidroquinazolinonilo, dihidroquinoxalinonilo, dihidrobenzoxazinilo, hidrobenzoxazinilo, dihidrobenzoxazinonilo, dihidrobencimidazolonilo, dihidrobencimidazolilo, dihidro-benzotiazolonilo, dihidrobenzotiazolilo, dihidrobenzotiofenonilo, dihidrobenzofuranonilo, dihidroindolono, indolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolino.
- De acuerdo con otra realización del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de acuerdo con la primera realización del primer aspecto de la presente invención en el que p es 0, de tal manera que G y J se unen cada uno a A, luego G, J y A forman juntos un sistema de anillos espirocíclicos con los anillos del sistema que contienen A y en el que G, J y A forman juntos un heterociclo seleccionado del grupo que consiste de imidazolinonilo, imidazolidinonilo, dihidroquinolinonilo, dihidroisoquinolinonilo, dihidroquinazolinonilo, dihidroquinoxalinonilo, dihidrobenzoxazinilo, hidrobenzoxazinilo y dihidrobenzoxazinonilo.
- De acuerdo con otras realizaciones de un segundo aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprende los compuestos de la fórmula (I) como se define en el presente documento.
- De acuerdo con varias realizaciones de un tercer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en métodos para tratar la inflamación (particularmente inflamación neurogénica), dolor de cabeza (particularmente migraña), dolor, lesión térmica, choque circulatorio, diabetes, síndrome de Reynaud, insuficiencia arterial periférica, hemorragia subaracnoidea/craneal, crecimiento tumoral, flujo repentino asociado con la menopausia y otras condiciones, el tratamiento de las cuales puede efectuarse por el antagonismo del receptor de CGRP mediante la administración de composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención como se define en el presente documento.
- De acuerdo con varias realizaciones de un cuarto aspecto de la presente invención, son los usos de los compuestos de la presente invención seleccionados del grupo que consiste de (a) regulación inmune de mucosa del intestino, (b) efecto protector contra la lesión anafiláctica, cardiaca, (c) estimulación o prevención de la estimulación de interleucina 1b (IL-1b) de la resorción del hueso, (d) modulación de la expresión de receptores de NK1 en neuronas espinales y (e) enfermedades inflamatorias de las vías áreas y enfermedad pulmonar, obstructiva, crónica, que incluye el asma. Véase (a) Calcitonin Receptor Is Expressed on Gastrointestinal Immune Cells. Hagner, Stefanie; Knauer, Jens; Haberberger, Rainer; Goeke, Burkhard; Voigt, Karlheinz; McGregor, Gerard Patrick. Institute of Physiology, Philipps University, Marburg, Alemania. Digestion (2002), 66(4), 197-203; (b) Protective effects of calcitonin gene-related peptide-mediated evodiamine on guinea-pig cardiac anaphylaxis. Rang, Wei-Qing; Du, Yan-Hua; Hu, Chang-Ping; Ye, Feng; Tan, Gui-Shan; Deng, Han-Wu; Li, Yuan-Jian. School of Pharmaceutical Sciences, Department of Pharmacology, Central South University, Xiang-Ya Road 88, Changsha, Hunan, Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology (2003), 367(3), 306-311; (c) The experimental study on the effect calcitonin gene-related peptide on bone resorption mediated by interleukin-1. Lian, Kai; Du, Jingyuan; Rao, Zhenyu; Luo, Huaican. Department of Orthopedics, Xiehe Hospital, Tongli Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Peop. Rep. China. Journal of Tongji Medical University (2001), 21(4), 304-307, (d) Calcitonin gene-related Peptide regulates expression of neurokinin1 receptors by rat spinal neurons. Seybold VS, McCarson KE, Mermelstein PG, Groth RD, Abrahams LG. J. Neurosci. 2003 23(5):1816-1824. Department of Neuroscience, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota 55455, and Department of Pharmacology, Toxicology, and Therapeutics, University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas 66160, (e) Attenuation of antigen-induced airway hyperresponsiveness in CGRP-deficient mice. Aoki-Nagase, Tomoko; Nagase, Takahide;

5 Oh-Hashi, Yoshio; Shindo, Takayuki; Kurihara, Yukiko; Yamaguchi, Yasuhiro; Yamamoto, Hiroshi; Tomita, Tetsuji; Ohga, Eijiro; Nagai, Ryozo; Kurihara, Hiroki; Ouchi, Yasuyoshi. Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japón. American Journal of Physiology (2002), 283 (5.Pt. 1), L963-L970; (f) Calcitonin gene-related peptide as inflammatory mediator. Springer, Jochen; Geppetti, Pierangelo; Fischer, Axel; Groneberg, David A. Charite Campus-Virchow, Department of Pediatric Pneumology and Immunology, Division of Allergy Research, Humboldt-University Berlin, Berlin, Alemania. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics (2003), 16(3), 121-130; y (g) Pharmacological targets for the inhibition of neurogenic inflammation. Helyes, Zsuzsanna; Pinter, Erika; Nemeth, Jozsef; Szolcsanyi, Janos. Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, Faculty of Medicine, University of Pecs, Pecs, Hung. Current Medicinal Chemistry: Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents (2003), 2(2), 191-218.

10

15 De acuerdo con varias realizaciones de un quinto aspecto de la presente invención, se proporcionan combinaciones de los compuestos de la presente invención con uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste de inhibidores de COX-2, NSAIDS, aspirina, acetaminofeno, triptanos, ergotamina y cafeína para el tratamiento de la migraña.

20 Otras realizaciones de la presente invención pueden comprender una combinación adecuada de dos o más de las realizaciones y/o aspectos descritos en el presente documento.

25 Todavía aún otras realizaciones y aspectos de la invención serán aparentes de acuerdo con la descripción proporcionada a continuación.

#### Breve descripción de las figuras

Figura 1. Análisis Schild.

30 La respuesta a la dosis de la producción de cAMP estimulada por CGRP en ausencia (cuadros rellenos) y presencia (todos los otros) de concentraciones crecientes (izquierda a derecha) del antagonista de CGRP, ejemplo 2. Esta insertado un diagrama Schild de la relación de dosis logarítmica menos 1 (eje Y) contra la concentración logarítmica del agonista, ejemplo 2 (eje X): Pendiente = 0,94,  $K_b$  = 0,16 nM.

35 Figura 2. Validación Directa del Flujo Sanguíneo Facial como Sustituto para la Dilatación de Arterias Intracraniales en la Rata.

40 El suministro intravenoso de HaCGRP i.v. induce incrementos porcentuales comparables (100-120 % de línea de base) en el diámetro de arterias del meníngeo intermedio y el flujo sanguíneo facial de rata (barras ralladas izquierda y derecha, respectivamente). El tratamiento previo con el antagonista peptídico CGRP(8-37) produce 50 % de inhibición de la administración de HaCGRP i.v. subsecuente para ambas medidas (barras rellenas). El diámetro de arterias intracraneales y el flujo sanguíneo facial se midieron concurrentemente en cada animal (n = 5 ratas). Los datos son promedio  $\pm$  sem \* p < 0,05, \*\* p < 0,01 vs HaCGRP correspondiente, sola.

45 Figura 3. Respuesta a la Dosis para HaCGRP en el Flujo Sanguíneo Facial con la Técnica Laser Doppler en Primates no Humanos.

50 El suministro de HaCGRP induce un incremento dependiente de la dosis en el flujo sanguíneo facial con la técnica Laser Doppler en primates no humanos (por ejemplo, tití común). Los animales (n = 6) recibieron dosis crecientes HaCGRP en intervalos de 30 min. Los datos son % de cambio pico de la línea de base  $\pm$  sem, con cada animal que sirve como su propio control.

55 Figura 4. Inhibición de Cambios Inducidos por CGRP en el Flujo Sanguíneo Facial en Primates no Humanos. El antagonista de CGRP novedoso, ejemplo 2 (barras rellenas) suministrado antes de HaCGRP (barra rallada), inhibe de manera dependiente de la dosis el incremento inducido por CGRP en el flujo sanguíneo facial con la técnica Laser Doppler. El vehículo (barra abierta) no tuvo efecto. Los datos son promedio  $\pm$  sem (n = 5-6 primates por grupo). \*p < 0,05 comparado con CGRP solo.

60 Figura 5. Efecto del Antagonista de CGRP Sobre la Presión Sanguínea en Primates no Humanos. En contraste a la inhibición dependiente de la dosis del flujo sanguíneo facial en primates (véase figura 4), el ejemplo 2 tiene un efecto insignificante sobre la presión sanguínea (estudios paralelos en animales separados, n=6). Los animales recibieron dosis repetidas del ejemplo 2 en intervalos de 20 min. Los datos BP son promedio  $\pm$  sem durante un periodo de 20 min medido de un esfigmomanómetro.

#### Descripción detallada de la invención

65 La descripción de la invención en el presente documento debe considerarse en congruencia con las leyes y principios de la unión química. Por ejemplo, puede ser necesario remover un átomo de hidrógeno a fin de acomodar

un sustituyente en cualquier ubicación dada.

Como se utiliza en el presente documento, el término "heterocílico" o "heterociclo" incluye radiales cíclicos que contienen uno o más heteroátomos (por ejemplo, O, N o S), los heterociclos incluyen aquellos que son aromáticos y aquellos que no lo son, es decir "alicíclicos", a menos que se especifique de otra manera.

Como se utiliza en el presente documento, el término "sistema bicíclico, fusionado" cuando se describe, por ejemplo, un sistema bicíclico 5,6-fusionado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, incluye sistemas aromáticos y alicíclicos, por ejemplo indolizina, indol, isoindol, 3H-indol, indolina, indazol o bencimidazol.

Si un sustituyente es nombrado genéricamente, entonces cualquiera y todas las especies de ese género comprenden ese aspecto de la invención. Por ejemplo, un sustituyente nombrado genéricamente como "pirrolonilo" (el radical de "pirrolona", un pirrol que tiene un carbonilo) incluye pirrol-2-onilos en el que el carbonilo es adyacente al átomo de nitrógeno y pirrol-3-onilos en el que el carbonilo y el átomo de nitrógeno tienen un metileno intermedio.

De manera similar, la presente invención comprende que un sustituyente puede ser unido en cualquiera y todos los puntos adecuados de unión en el sustituyente a menos que se especifique de otra manera.

Sin embargo, se debe entender que los compuestos incluidos por la presente invención son aquellos que son químicamente estables, es decir, los sustituyentes heteroalicíclicos de la presente invención no deben unirse de tal manera que un heteroátomo en el sustituyente heteroalicíclico sea alfa con respecto a un punto de unión en el que el punto de unión también sea un heteroátomo.

Una realización o aspecto, que depende de otra realización o aspecto, describirá solo las variables que tienen valores o condiciones que difieren de la realización o aspecto del cual depende. Por ejemplo, si una realización dependiente se dirige solo a  $R^2$ , entonces las variables y condiciones relacionadas con  $R^2$  deben reflejar de que realización dependen.

Si una variable es calificada con un valor de cero, entonces una unión que enlaza la variable ya no debe ser representada.

Como se utiliza en el presente documento, el término "alquíleno" significa un alcano divalente, *es decir*, un alcano que tiene dos átomos de hidrógeno removidos del alcano (el átomo de hidrógeno removido de dos diferentes átomos de carbono cuando el alcano contiene más de un átomo de carbono), por ejemplo  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .

Como se utiliza en el presente documento, el término "alquilideno" significa un alcano que tiene dos átomos de hidrógeno removidos de un átomo de carbono en el alcano, *por ejemplo*,



Se debe entender que las designaciones de enlace doble alternante en el anillo de seis miembros de la estructura fusionada de 5,6-miembros representada en la fórmula (I) son relativas y presentan los electrones orbitales  $\pi$  sacados de su lugar del anillo.

Como se utiliza en el presente documento, el término "arilo" o "ar-" incluye fenilo o naftilo.

Como se utiliza en el presente documento, el término "heterocílico" o "heterociclo" incluye tanto heteroarilo como heteroalicíclico.

Como se utiliza en el presente documento, el término "halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo y además significa que uno o más de los mismos o diferentes átomos de halógeno pueden ser sustituidos en un radical respectivo.

A menos que se especifique de otra manera, los hidrocarburos acíclicos tales como alquilo, alcoxi, alquenilo y alquinilo pueden ser de cadena recta o ramificada.

Se debe entender que la presente invención puede incluir cualquiera y todos los posibles estereoisómeros, isómeros geométricos, diastereoisómeros, enantiómeros, anómeros e isómeros ópticos, a menos que una descripción particular especifique de otra manera.

60

Como su utiliza en el presente documento, el término "Trp74" significa que el 74º residuo de RAMP1 es triptófano (Mallek et al., *J Biol Chem* 2002, 277, 14294-8).

5 Como su utiliza en el presente documento, el término "compuesto anti-migraña" incluye cualquier compuesto, péptido o fragmento peptídico (modificado o no modificado) capaz de revertir o atenuar la vasodilatación mediada por receptores de CGRP (por ejemplo, antagonistas de receptores de CGRP).

10 Como su utiliza en el presente documento, el término "compuesto de prueba" incluye cualquier compuesto, péptido o fragmento peptídico (modificado o no modificado) que se someta a prueba para determinar si es capaz de revertir o atenuar la vasodilatación mediada por receptores de CGRP (por ejemplo, antagonistas de receptores de CGRP putativos).

15 Como su utiliza en el presente documento, el término "agonista de receptores de CGRP" incluye cualquier compuesto, péptido o fragmento peptídico (modificado o no modificado) capaz de inducir la vasodilatación mediada por receptores de CGRP particularmente, por ejemplo,  $\alpha$ CGRP o  $\beta$ CGRP; otros miembros de la familia de calcitonina, por ejemplo, adrenomedulina; fragmentos de CGRP N-terminales, por ejemplo, CGRP(1-12) CGRP(1-15) y CGRP(1-22); versiones de amida C-terminal (NH2) de CGRP, por ejemplo, CGRP(1-8+NH2), CGRP(1-13+NH2) o CGRP(1-14+NH2); y análogos de CGRP de origen no natural, por ejemplo, [Ala<sup>1</sup>  $\psi$ CH2NH]Cys<sup>2</sup>]hCGRP el cual contiene un enlace pseudopeptídico entre Ala<sup>1</sup> y Cys<sup>2</sup>. Véase Maggi CA, Rovero P, Giuliani S, Evangelista S, Regoli D, Meli A. Biological activity of N-terminal fragments of calcitonin gene-related peptide. *Eur J Pharmacol.* 1990 Apr 10; 179(1-2): 217-9; Qing X, Wimalawansa SJ, Keith IM. Specific N-terminal CGRP fragments mitigate chronic hypoxic pulmonary hypertension in rats. *Regul Pept.* 31 de Enero de 2003; 110(2):93-9; y Dennis T, Fournier A, St Pierre S, Quirion R. Structure-activity profile of calcitonin gene-related peptide in peripheral and brain tissues. Evidence for receptor multiplicity. *J Pharmacol Exp Ther.* Noviembre de 1989; 251(2):718-25.

25 Los compuestos de esta invención pueden existir en la forma de sales farmacéuticamente aceptables. Estas sales pueden incluir sales de adición con ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico y con ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido toluensulfónico, ácido tartárico y ácido maleico. Además, en caso que los compuestos de esta invención contengan un grupo ácido, el grupo ácido puede existir en la forma de sales de metales alcalinos tales como, por ejemplo, una sal de potasio y una sal sódica; sales de metales alcalinotérreos tales como, por ejemplo, sal de magnesio y sal de calcio y sales con bases orgánicas tales como una sal de trietilamonio y una sal de arginina. En el caso de una formulación sublingual, una sal de sacarina o una sal de maleato puede ser de beneficio particular. Los compuestos de la presente invención pueden ser hidratados o no hidratados.

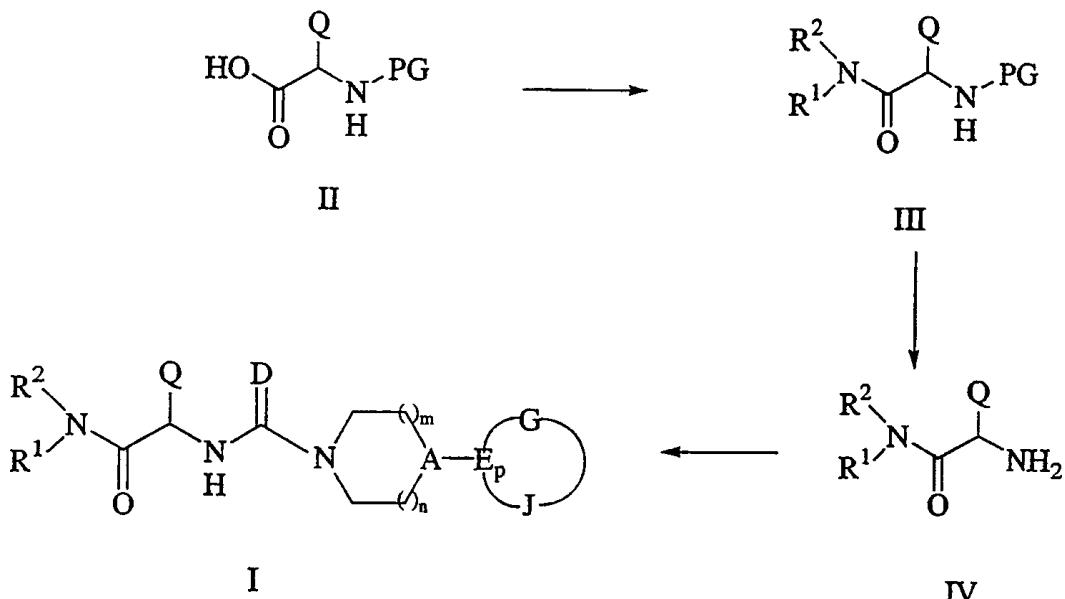
35 Los compuestos de esta invención pueden administrarse en formas de dosificación orales, tales como tabletas, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida y de liberación a través del tiempo), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. Los compuestos de esta invención también pueden administrarse por vía intravenosa, intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, todas utilizando las 40 formas de dosificación bien conocidas para aquellas personas expertas en el campo farmacéutico. Los compuestos pueden administrarse solos, pero serán administrados generalmente con un vehículo farmacéutico seleccionado basándose en la ruta de administración seleccionada y la práctica farmacéutica estándar. Los compuestos de esta invención también pueden administrarse en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales, adecuados o mediante rutas transdérmicas, utilizando parches transdérmicos para la piel. Cuando los compuestos de esta invención son administrados por la ruta transdérmica, la dosificación será continua por todo el régimen de dosificación.

50 Mientras que la dosificación de 0,01 mg/kg a 30 mg/kg se contempla para los compuestos de la presente invención, la dosificación y régimen de dosificación y la planificación de los compuestos de la presente invención deben ajustarse cuidadosamente en cada caso, utilizando un juicio profesional bien pensado y considerando la edad, peso y condición del receptor, la ruta de administración y la naturaleza y grado de la condición de la enfermedad. De acuerdo con la buena práctica clínica, se prefiere administrar los presentes compuestos en un nivel de concentración el cual producirá efectos benéficos, efectivos sin causar ningún efecto colateral dañino o desfavorable.

55 Síntesis

Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse de acuerdo con los esquemas de reacción generales proporcionados a continuación. Las variables proporcionadas en los esquemas de reacción posteriores se definen de acuerdo con la descripción de los compuestos de la fórmula anterior a menos que se especifique de otra manera. 60 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con el esquema 1 o el esquema 2. También puede ser posible utilizar variaciones de los esquemas de reacción para preparar los compuestos de las presentes invenciones, las variaciones conocidas para aquellas personas expertas ordinarias en la materia.

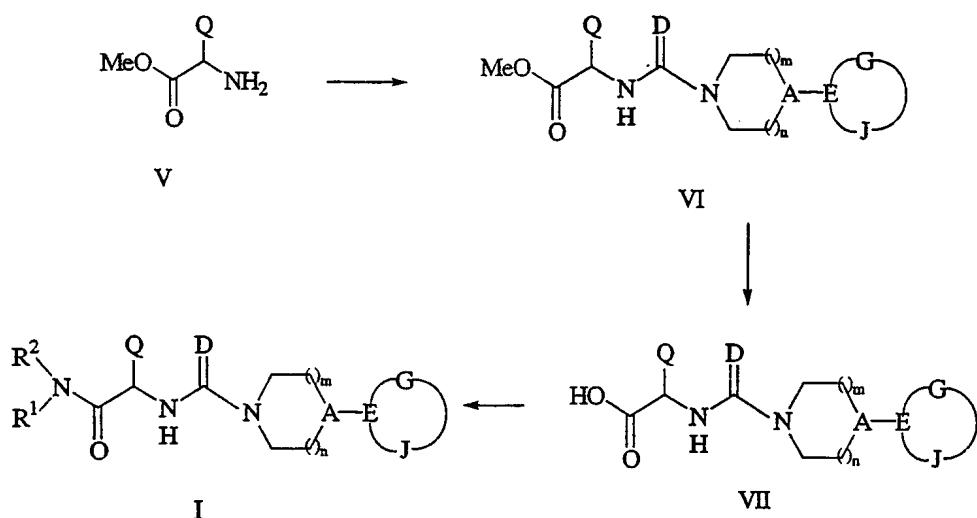
Esquema 1. Síntesis de los Compuestos de la Fórmula I



La síntesis descrita en el esquema 1 comienza con un compuesto de la fórmula II, el cual es un aminoácido con una terminación amino protegida. Los grupos protectores amino comunes (PG) incluyen BOC, CBZ y FMOC y su adición y su remoción son bien conocidas en el campo. El radical de ácido carboxílico de un compuesto de la fórmula II es acoplado con una amina de la fórmula  $\text{HNR}^1\text{R}^2$  utilizando reactivos de acoplamiento peptídicos, estándar para formar una amida de la fórmula III. El grupo protector amino es removido dando como resultado un compuesto de la fórmula IV. Este compuesto luego es acoplado con una amina de la fórmula V (véase posteriormente) en una reacción de urea mezclada o isósteros de urea, para generar un compuesto de la fórmula I. La formación de urea mezclada es llevada convenientemente utilizando fosgeno, carbonato de disuccinimidilo, carbonil-diimidazol u otros equiv. La formación de isósteros de urea, tal como cianoguanidinas y sulfonilguanidinas, es conocida en la bibliografía.

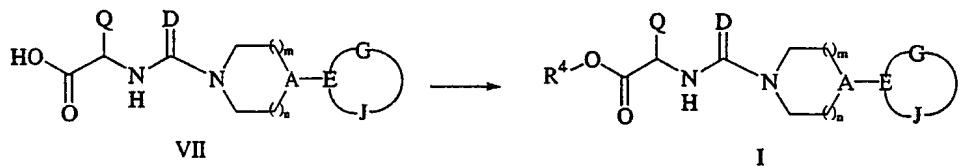
Esquema 2. Síntesis de los Compuestos de la Fórmula I

15



La síntesis descrita por el esquema 2 comienza con un compuesto de la fórmula V, el cual es un aminoácido con una terminación de carboxilato protegida. La protección es generalmente un éster metílico, pero también se pueden utilizar otros grupos protectores tales como ésteres etílicos, t-butílicos y bencílicos. El compuesto de la fórmula V es acoplado con una amina de la fórmula VIII (véase posteriormente) en una reacción de urea mezclada o isósteros de urea, como antes, para generar un compuesto de la fórmula VI. El compuesto de la fórmula VI es convertido a un compuesto de ácido libre de la fórmula VII, el cual luego es acoplado con una amina de la fórmula  $\text{HNR}^1\text{R}^2$  para generar un compuesto de la fórmula I.

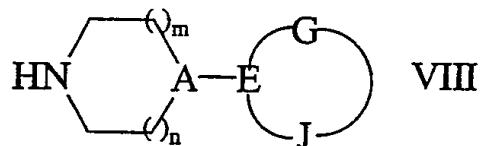
### Esquema 3. Síntesis de los Compuestos de la Fórmula I



5 La síntesis descrita por el esquema 3 comienza con un compuesto de la fórmula VII del esquema 2. El compuesto de la fórmula V es acoplado con un alcohol, R<sup>4</sup>-OH. Estas reacciones para la formación de ésteres son bien conocidas en el campo y se pueden llevar a cabo, por ejemplo, con reactivos de acoplamiento de carbodiimida, tales como N,N-diclohexilcarbodiimida. Además, es frecuentemente ventajoso, especialmente para los ésteres de 10 alcoholes secundarios y terciarios, incluir aditivos que aceleren las acilaciones, tal como 4-dimetilaminopiridina.

## Preparación de aminas de $\text{HNR}^1\text{R}^2$ y la Fórmula VIII

15 Las aminas de la fórmula VIII y HNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> están disponibles en el mercado, son elaboradas por medio de métodos bibliográficos o descritos en el presente documento.



## Preparación de aminoácidos de la Fórmula II y la Fórmula V

20



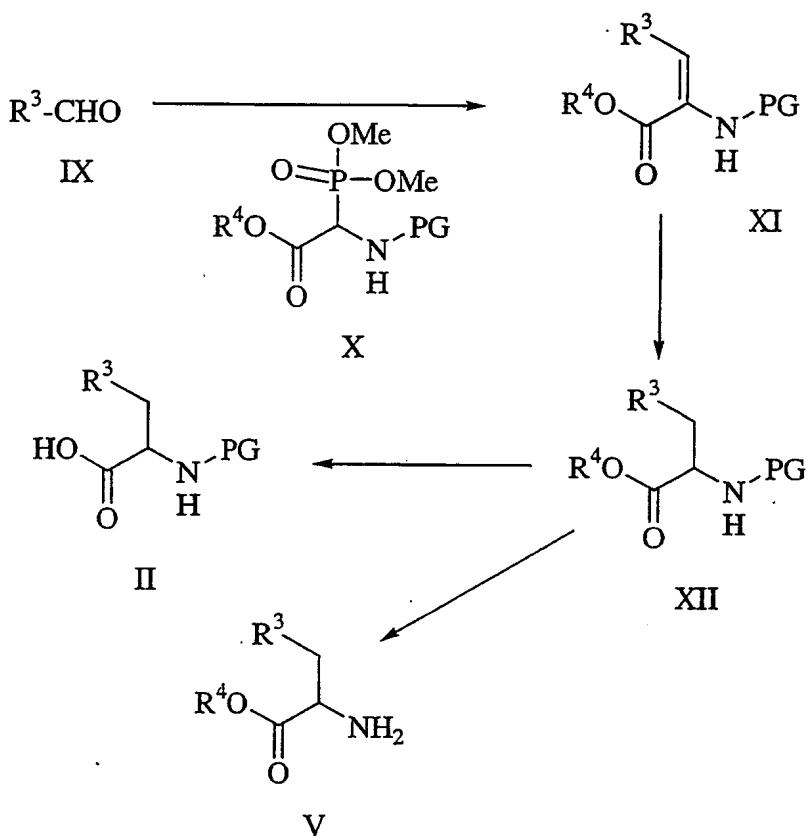
II



V

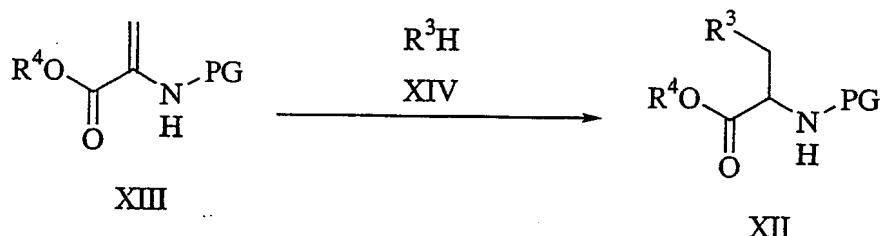
Los aminoácidos de la fórmula II y la fórmula V pueden ser comercialmente disponibles o se pueden elaborar como se describe en el esquema 4.

#### Esquema 4. Síntesis de los Compuestos de la Fórmula II y Fórmula V

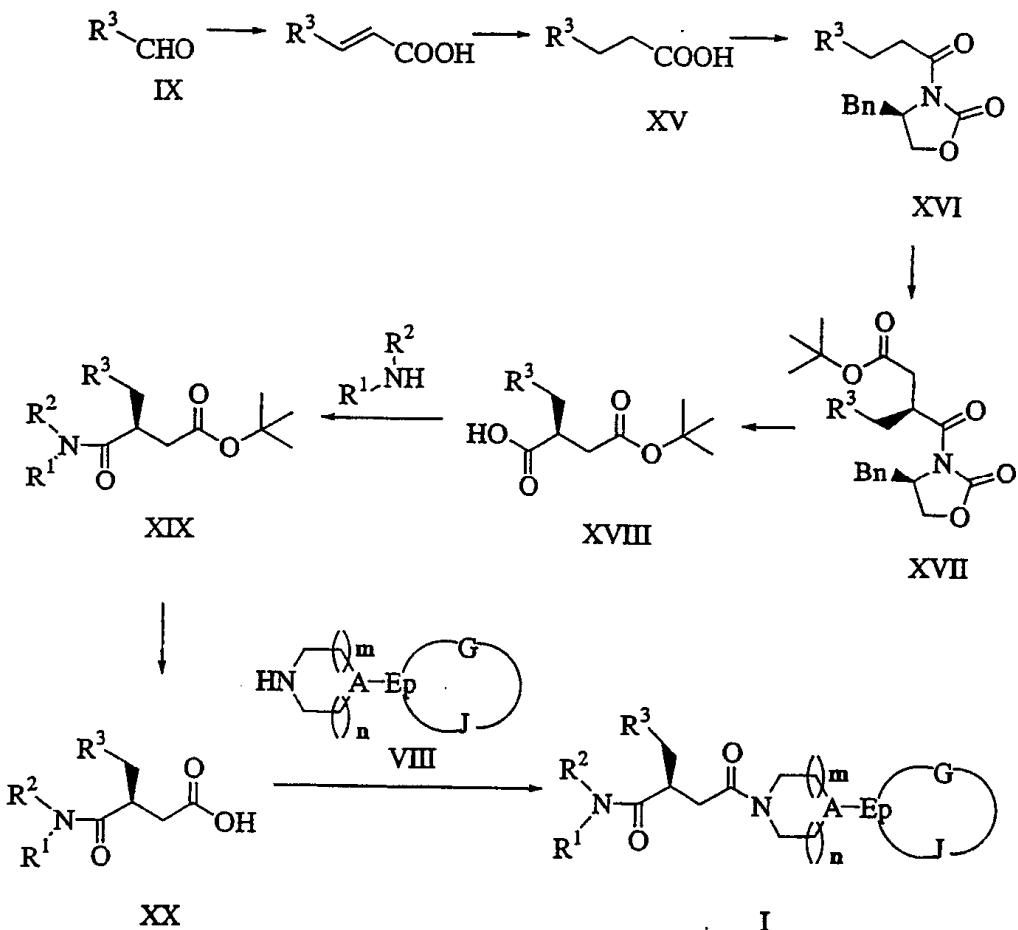


- La síntesis descrita en el esquema 4 comienza con un aldehido de la fórmula IX, el cual se hace reaccionar con un fosfonato de glicina de la fórmula X en una reacción de acoplamiento Wadsworth-Emmons. El compuesto de la fórmula X es desprotonado con una base, tal como diazabicicloundeceno y tetrametilguanidina u otras bases orgánicas o inorgánicas bien conocidas en el campo. El enlace doble del compuesto de la fórmula XI resultante se reduce para proporcionar los compuestos de la fórmula XII. La reducción se puede llevar a cabo para proporcionar ya sea un racemato o mediante el uso de un catalizador estereoselectivo para proporcionar cualquier enantiómero de la fórmula XII. Estas reducciones pueden resultar de la hidrogenación de transferencia de donadores de hidrógeno tal como ácido fórmico o ciclohexadieno o la hidrogenación utilizando hidrógeno gaseoso, ambas en presencia de un catalizador adecuado. Los compuestos de la fórmula II se preparan mediante la hidrólisis de ácidos o bases del éster. Los compuestos de la fórmula V se preparan mediante la remoción del grupo protector (PG) utilizando métodos bien conocidos en el campo.
- 5 Otros derivados de aminoácidos de la fórmula XII pueden prepararse como se muestra en esquema 5.
- 10
- 15

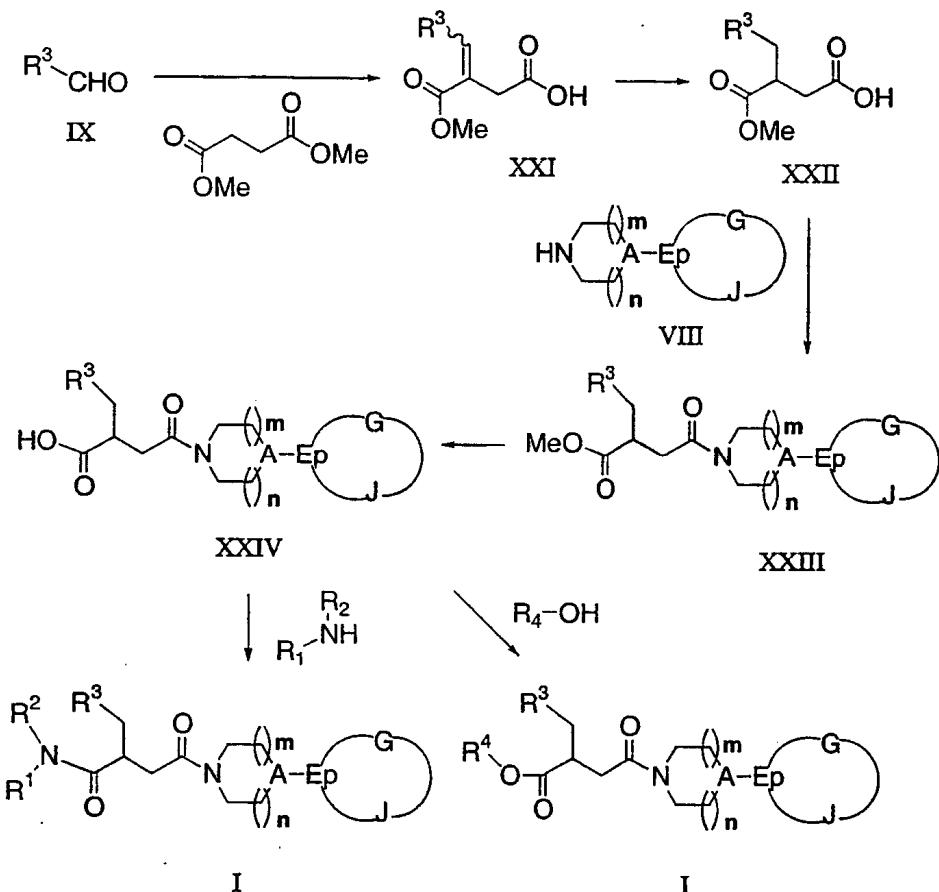
Esquema 5. Síntesis de la Fórmula XII



- 20 Donde, para propósitos del esquema 5, los compuestos de la fórmula XIV son compuestos nucleofílicos, tales como aminas o alcoholes que son capaces de participar en una reacción Michael con un compuesto de la fórmula XIII como se muestra.
- 25 Otros compuestos de la fórmula I pueden prepararse de acuerdo con el esquema 6 o el esquema 7. También puede ser posible utilizar variaciones de los esquemas de reacción para preparar los compuestos de las presentes invenciones, las variaciones conocidas para aquellas personas de experiencia ordinaria en el campo

Esquema 6. Síntesis de los Compuestos de la Fórmula I

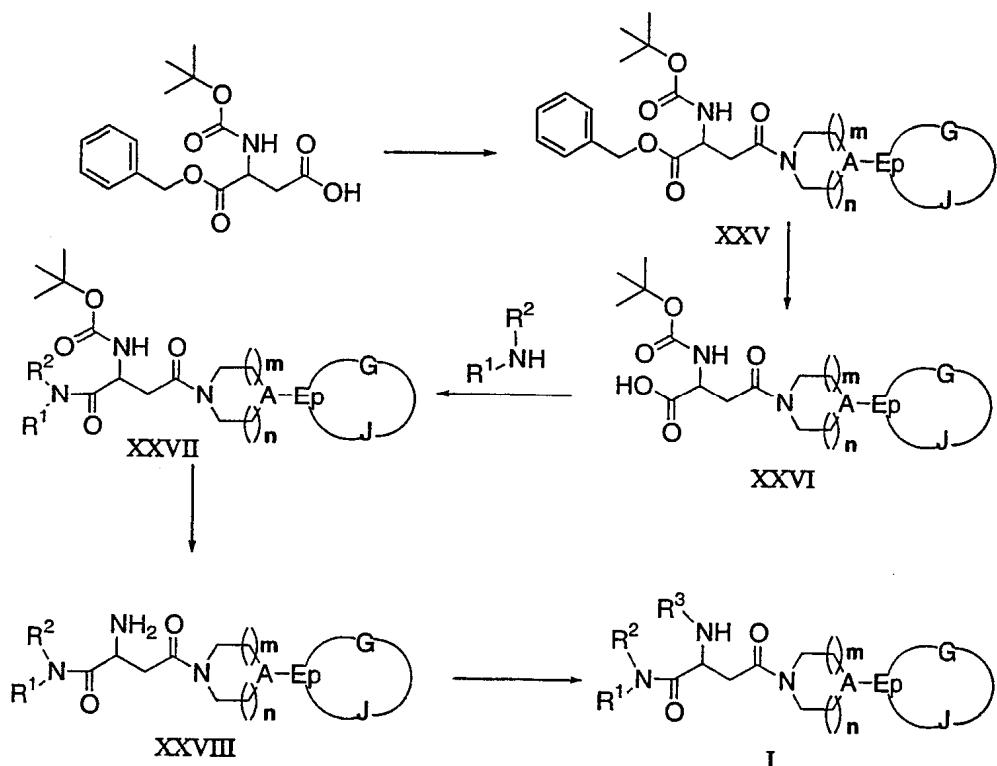
- 5 La síntesis descrita en el esquema 6 comienza con aldehídos comercialmente disponibles o sintetizados. La homologación de dos átomos de carbono y la reducción de doble enlace son bien conocidos en la bibliografía y conducen a los compuestos de la fórmula XV. Algunos compuestos de la fórmula XV también están disponibles en el mercado y otros pueden prepararse por medio de otros métodos bien conocidos en el campo. La preparación de compuestos de la fórmula XVI y XVII es conocida en la bibliografía como substratos y productos de la síntesis asimétrica, quiral de Evans. La hidrólisis conduce a los compuestos de la fórmula XVIII. Como con los compuestos de la fórmula VII en el esquema 2, estos ácidos carboxílicos pueden reaccionar con aminas de la fórmula R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>NH para proporcionar los compuestos de la fórmula XIX utilizando protocolos de acoplamiento de amida bien conocidos. La hidrólisis del éster *tert*-butílico conduce a los compuestos de la fórmula XX, los cuales pueden ser acoplados adicionalmente con los compuestos de la fórmula VIII para proporcionar los compuestos de la fórmula I.
- 10
- 15

Esquema 7. Síntesis de los Compuestos de la Fórmula I

- 5 El esquema 7 también inicia con aldehídos comercialmente disponibles o sintetizados. Estos se hacen reaccionar con succinato de dimetilo en presencia de bases para proporcionar los compuestos de la fórmula XXI. El enlace doble del compuesto de la fórmula XXI es reducido para proporcionar los compuestos de la fórmula XXII. La reducción se puede llevar a cabo para proporcionar ya sea un racemato o mediante el uso de un catalizador esteroselectivo para proporcionar cualquier enantiómero de la fórmula XXII. Estas reducciones pueden resultar de la hidrogenación de transferencia de donadores de hidrógeno, tales como ácido fórmico o ciclohexadieno, o la hidrogenación utilizando hidrógeno gaseoso, ambas en presencia de un catalizador adecuado. Un acoplamiento de amida con aminas de la fórmula VIII conduce a los compuestos de la fórmula XXIII utilizando protocolos de síntesis de amida bien conocidos. La hidrólisis de éster metílico conduce a los compuestos de la fórmula XXIV, los cuales son acoplados adicionalmente con varias aminas o alcoholes para proporcionar las amidas de la fórmula I y los ésteres de la fórmula I, respectivamente.
- 10
- 15

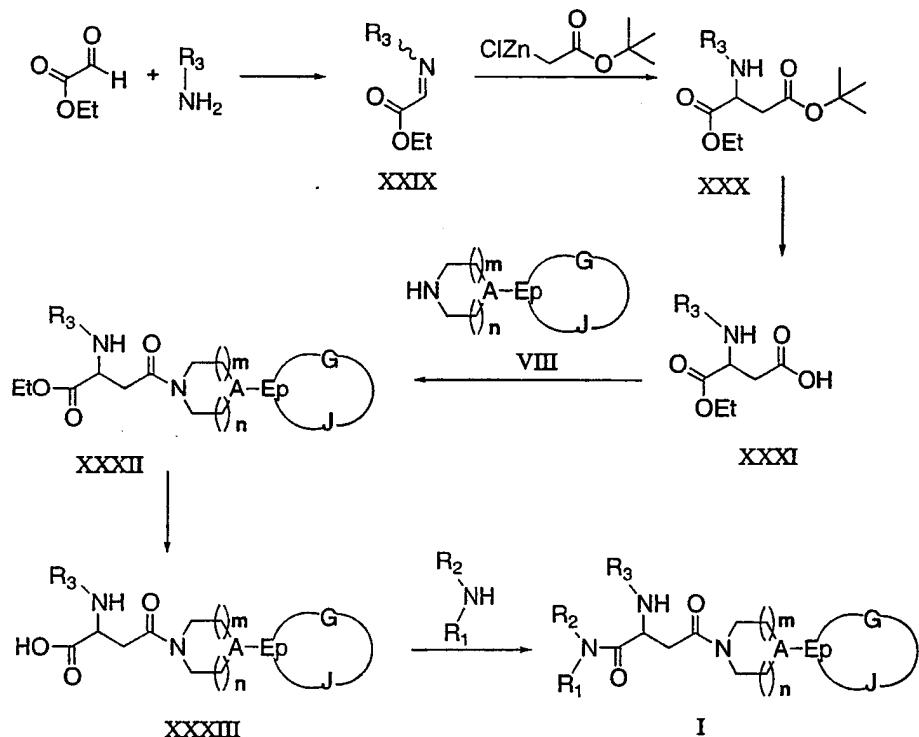
Los compuestos de fórmula I también se pueden preparar de acuerdo con el esquema 8.

Esquema 8. Síntesis de los Compuestos de la Fórmula I



- 5 La síntesis descrita en el esquema 8 comienza con un éster bencílico del ácido N-tert-butiloxicarbonil-L-aspártico comercialmente disponible. De manera diferente, los derivados de ácido aspártico protegidos también pueden utilizarse por conveniencia sintética. El grupo beta-carboxilo es acoplado con aminas de la fórmula VIII utilizando protocolos de acoplamiento peptídicos estándar. El grupo protector alfa-carboxilo del compuesto de la fórmula XXV es removido por medio de la hidrogenólisis para proporcionar los compuestos de la fórmula XXVI. Estos son acoplados adicionalmente con aminas de la fórmula HNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> para proporcionar los compuestos de la fórmula XXVII. El grupo protector amino es removido mediante el tratamiento con ácidos fuertes, tales como ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno en disolventes orgánicos. Los compuestos resultantes de la fórmula XXVIII luego se hacen reaccionar con varios reactivos electrofílicos para generar los compuestos de la fórmula I. Por ejemplo, éstos pueden ser acoplados con compuestos halo-aromáticos utilizando métodos conocidos que involucran el calentamiento a diversas temperaturas o mediante la catálisis con metales de transición, tales como paladio o cobre, ya sea en cantidades estoquiométricas o como catalizadores. Estos también pueden reaccionar con varios aldehídos o cetonas bajo condiciones de alquilación reductiva, bien descritas en el campo. Estos también pueden reaccionar con isocianatos, cloruros de acilo o cloruros de carbamoilo para generar derivados de urea, amida o carbamato, respectivamente. Se entiende que la secuencia de las modificaciones descritas anteriormente puede cambiarse dependiendo de la selección de los grupos protectores y el orden de su remoción

Los compuestos de la fórmula I también se pueden preparar de acuerdo con el esquema 9.

Esquema 9. Síntesis de los Compuestos de la Fórmula I

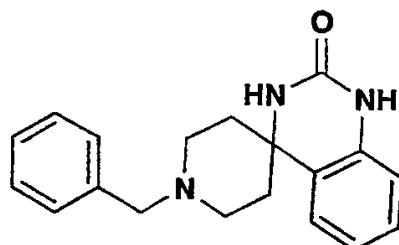
- 5 La síntesis descrita en el esquema 9 comienza con una imina de la fórmula XXIX, preparada mediante la condensación de glioalato de etilo y aminas de la fórmula  $R^3-NH_2$ . Estas se hacen reaccionar con cloruro de 2-*terc*-butoxi-2-oxoetilcinc para proporcionar los compuestos de la fórmula XXX. El tratamiento con ácidos fuertes remueve el grupo protector de éster *terc*-butílico para proporcionar ácidos libres de la fórmula XXXI, los cuales son acoplados a aminas de la fórmula VIII para producir los compuestos de la fórmula XXXII. El éster etílico es hidrolizado con una sal de hidróxido de metal o base acuosa para proporcionar ácidos alfa libres de la fórmula XXXIII. A su vez, estos son acoplados con aminas de la fórmula  $HNR^1R^2$  para proporcionar los compuestos de la fórmula I.
- 10

Intermedios ureidoamida y Ejemplos

- 15 General. Los espectros de RMN  $^1H$  y  $^{13}C$  se desarrollaron en un instrumento Bruker de 500 o 300 MHz y los desplazamientos químicos se reportaron en ppm ( $\delta$ ) con referencia a tetrametilsilano ( $\delta = 0,0$ ). Todas las evaporaciones se llevaron a cabo a presión reducida. A menos que se establezca de otra manera, los análisis de CL/EM se llevaron a cabo en un instrumento Shimadzu utilizando una columna YMC C18 (3 x 50 mm) empleando un gradiente lineal de 2 min de 0 % a 100 % del disolvente B en A en una ejecución de 3 min. Para CL/EM y para el sistema de CLAR preparativa Shimadzu, el Solvente A fue: 10 % de metanol/90 % de agua/0,1 % de ácido trifluoroacético, y el disolvente B fue 90 % de metanol/10 % de agua/0,1 % de ácido trifluoroacético con un detector de luz UV ajustado a 220 nm.
- 20

1-Bencil-2',3'-dihidro-2'-oxoespiro-[piperidin-4,4'(1'H)-quinazolina

25

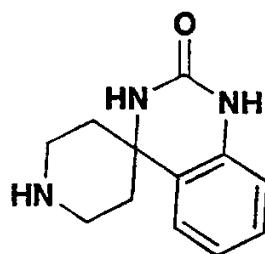


El ácido polifosfórico (113 g) se calentó a 100-110 °C y se agitó mientras que se añadía 1-bencil-piperidin-4-ona (9,27 ml, 50 mmol). Inmediatamente después, se añadió fenil-urea (9,55 g, 70 mmol) en porciones suficientemente

pequeñas para evitar la formación excesiva de espuma. La mezcla se calentó a 150-160 °C durante toda la noche. Luego se añadió lentamente agua (200 ml) a la mezcla que se había dejado enfriar a 100-110 °C (a temperaturas inferiores la mezcla se vuelve demasiado viscosa para agitarse). La solución resultante se neutralizó con NaOH 10N a aprox. pH 8, y luego se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se purificó mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos 6:4) para proporcionar el producto deseado (9,0 g, 58 %). Espectro de Masas: 308,25 (MH)<sup>+</sup>.

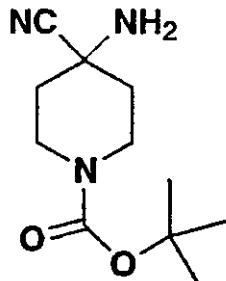
2',3'-Dihidro-2'-oxoespiro-[piperidin-4,4'(1'H)-quinazolina

10



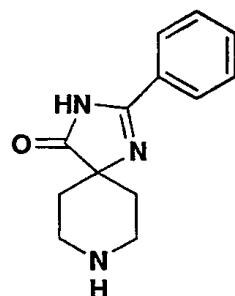
15 A una solución de 1-bencil-2',3'-dihidro-2'-oxoespiro-[piperidin-4,4'(1'H)-quinazolina (1,00 g) en metanol desgasificado (50 ml) y ácido clorhídrico 6N (2,0 ml) se le añadió carbón vegetal con paladio al 10 % (150 mg). La mezcla se agitó en un aparato Parr en una atmósfera de hidrógeno a 413,22 KPa (60 psi) durante toda la noche. La CL/EM mostró una reacción incompleta. Se añadió más carbón vegetal con paladio al 10 % (200 mg), y la mezcla se agitó durante 2 días más. En ese punto, todo el material de partida se consumió. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar 531 mg del compuesto deseado (64 %). Espectro de Masas: 218,12 (MH)<sup>+</sup>.

20 Éster *terc*-butílico del ácido 4-amino-4-ciano-piperidin-1-carboxílico



25 A una solución bien agitada de éster *terc*-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico (9,0 g, 45,3 mmol) en metanol se le añadió cloruro de amonio (2,66 g, 49,8 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió cianuro de sodio (2,44 g, 49,8 mmol) y la agitación continuó durante 16 h adicionales. La mezcla de reacción se inactivó con carbonato ácido de sodio acuoso al 5 % (50 ml), se diluyó con agua y el metanol se retiró mediante la evaporación giratoria. La cianoamina se extrajo con cloruro de metileno (3x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y los disolventes se evaporaron para proporcionar el compuesto deseado como un aceite en un rendimiento del 91 %.  
30 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,95-3,90 (m, 1 H), 3,80-3,71 (m, 1 H), 3,42-3,06 (m, 2 H), 2,04-1,94 (m, 1 H), 1,71-1,50 (m, 3 H). Espectro de Masas: 226 (MH)<sup>+</sup>.

Clorhidrato de 2-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona

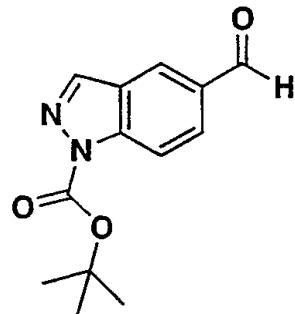


35 A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-amino-4-ciano-piperidin-1-carboxílico (1,0 g, 4,44 mmol) en cloruro de metileno (30 ml) se le añadió trietilamina (1,24 ml, 8,88 mol), seguido por cloruro de benzoilo (936 mg,

6,66 mmol). Después de 30 min, se añadió la 4-(dimetilamino)piridina (40 mg, 0,33 mmol) y la agitación continuó durante 12 h adicionales. La mezcla de reacción luego se inactivó con hidróxido de sodio 1M (10 ml), se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se separó. La capa orgánica se lavó secuencialmente con hidróxido de sodio 1M (40 ml), carbonato ácido de sodio acuoso (50 ml) y salmuera (50 ml), luego se secó sobre sulfato de sodio. El producto deseado, éster *terc*-butílico del ácido 4-benzoilamino-4-ciano-piperidin-1-carboxílico, se obtuvo en un rendimiento del 90 % a través de la cristalización utilizando acetato de etilo al 30 % en hexano como un disolvente.

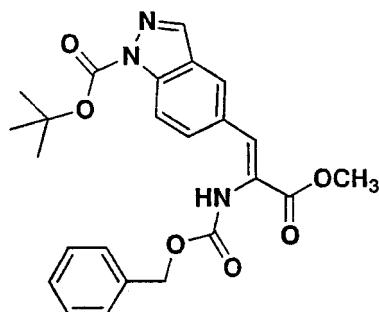
5 A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-benzoilamino-4-ciano-piperidin-1-carboxílico (1,3 g, 4 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió hidróxido de sodio 6M (1,5 ml) seguido por peróxido de hidrógeno al 30 %. La mezcla de reacción luego se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con agua (30 ml) y el etanol se retiró. El residuo se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El producto deseado, éster *terc*-butílico del ácido 4-oxo-2-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-8-carboxílico, se obtuvo en un rendimiento del 80 % a través de la cristalización de acetato de etilo al 30 % en hexano. El éster *terc*-butílico luego se disolvió en cloruro de metileno (5 ml) y se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en dioxano (25 ml). Después de 2 h, el disolvente se retiró para proporcionar el clorhidrato de 2-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-4-ona como un polvo de color blanco en un rendimiento del 95 %. RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,23-8,21 (m, 2 H), 7,96-7,92 (m, 1 H), 7,79-7,76 (m, 2 H), 3,68-3,64 (m, 3 H), 3,31-3,30 (m, 1H), 2,47-2,44 (m, 4 H). Espectro de Masas: 230 (MH)<sup>+</sup>.

10 20 Éster *terc*-butílico del ácido 5-formil-indazol-1-carboxílico



25 Una solución en cloruro de metileno (2 ml) de di-*terc*-butildicarbonato (388 mg, 1,78 mmol) se añadió gota a gota a temperatura ambiente a una solución de 1*H*-indazol-5-carbaldehído (273 mg, 1,87 mmol), 4-dimetilaminopiridina (114 mg, 0,94 mmol), y trietilamina (0,26 ml, 1,87 mmol) en cloruro de metileno (10 ml). La solución de color amarillo brillante, resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se sometió a cromatografía con evaporación instantánea con gel de sílice (25 g) y acetato de etilo/hexanos (1:1) que contenía trietilamina al 1 % como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un líquido de color amarillo pardusco (414 mg, 90 %). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 10,08 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 1,71 (s, 9H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 191,8, 149,0, 142,5, 140,6, 133,0, 128,3, 126,4, 125,8, 115,3, 85,7, 27,8.

30 35 Éster *terc*-butílico del ácido 5-(2-benciloxicarbonilamino-2-metoxicarbonil-vinil)-indazol-1-carboxílico

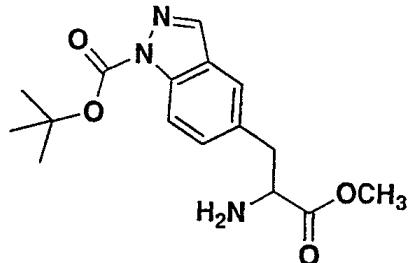


40 Una solución de éster trimetílico de *N*-(benciloxicarbonil)- $\alpha$ -fosfonoglicina (5,50 g, 16,6 mmol) y tetrametilguanidina (1,99 ml, 15,9 mmol) en tetrahidrofurano anhídrico (50 ml) se agitó a -78 °C durante 20 minutos. A esto se le añadió lentamente una solución de éster *terc*-butílico del ácido 5-formil-indazol-1-carboxílico (3,72 g, 15,1 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) por medio de una jeringa durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 4 h y luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna con evaporación instantánea sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano 1:2) para dar el compuesto del título como una espuma de color blanco (5,77 g, 85 %). RMN-<sup>1</sup>H

(CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 8,09 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,67 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30 (s amplio, 5H), 6,43 (s amplio, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,72 (s, 9H). Espectro de Masas: 452 (NH)<sup>+</sup>.

Éster *terc*-butílico del ácido (±)-5-(2-amino-2-metoxicarbonil-etyl)-indazol-1-carboxílico

5

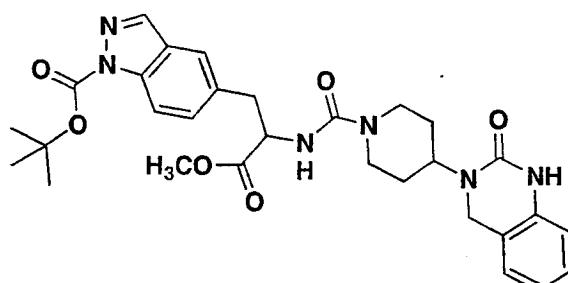


Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido 5-(2-benciloglicoxarbonilamino-2-metoxicarbonil-vinil)-indazol-1-carboxílico (524 mg, 1,16 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (60 mg) en metanol (20 ml) se agitó durante 4,5 h a una presión de hidrógeno gaseoso de 344,74 KPa (50 psi) utilizando un hidrogenador Parr. La mezcla de reacción se evacuó y se purgó con nitrógeno. Luego, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el lecho se enjuagó con varias porciones de metanol. El producto filtrado de metanol se evaporó para dar el compuesto del título (351 mg, 95 %). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 8,12-8,10 (m, 2H), 7,55 (s amplio, 1H), 7,37 (dd, J = 8,9, 1,5 Hz, 1H), 3,77-3,75 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,19 (dd, J = 13,7, 5,5 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 13,7, 8,0 Hz, 1H), 1,72 (s, 9H). Espectro de Masas: 320 (MH)<sup>+</sup>.

10

15

Éster *terc*-butílico del ácido (±)-5-(2-metoxicarbonil-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino]-etyl)-indazol-1-carboxílico



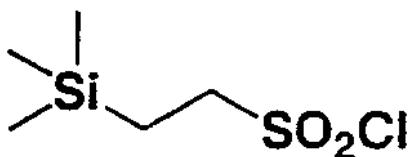
20

Una solución de éster *terc*-butílico del ácido 5-(2-amino-2-metoxicarbonil-etyl)-indazol-1-carboxílico (307 mg, 0,96 mmol), carbonato de N,N-disuccinimidilo (246 mg, 0,961 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,67 ml, 3,84 mmol) en cloruro de metileno se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió la 3-piperidin-4-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona (238 mg, 1,03 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía con evaporación instantánea utilizando cloruro de metileno/metanol/triethylamina (93:5:2) como eluyente, para proporcionar el producto (259 mg, 47 %). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8,13-8,10 (m, 2H), 7,48 (s amplio, 1H), 7,31 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,87-4,81 (m, 1H), 4,58-4,49 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,05-3,97 (m, 2H), 3,74-3,67 (m, 4H), 3,29-3,23 (m, 2H), 2,93-2,84 (m, 2H), 1,76-1,62 (m, 1H), 1,70 (s, 9H), 1,48-1,42 (m, 1H). Espectro de Masas: 577 (MH)<sup>+</sup>.

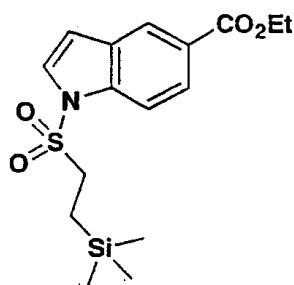
25

30

## Cloruro de 2-trimetilsilanil-etanosulfonilo

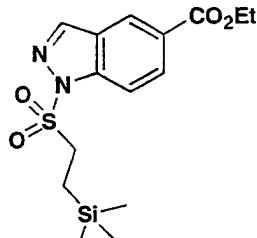


- 5 El cloruro de sulfurilo (43 ml, 539 mmol) se añadió en 3 min a una solución clara de trifenilfosfina (129 g, 490 mmol) en cloruro de metileno (200 ml) a 0 °C en un matraz de fondo redondo de tres cuellos, secado en llama. Después de la agitación a 0 °C durante 5 min, el baño de agua helada se retiró y se añadió 2-trimetilsililetanosulfonato de sodio (50 g, 245 mmol) en porciones durante 10 min. La suspensión de color blanco resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se filtró a través de un lecho de celite. El producto filtrado se concentró a aprox. 50 ml, 10 se añadieron acetato de etilo/hexanos (1:3, 1000 ml) y celite (40 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y se filtró a través de un lecho de celite. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se cargó en una columna pre-humedecida con gel de sílice (300 ml) utilizando acetato de etilo/hexanos 1:3 como el eluyente. Los disolventes se retiraron y el compuesto del título se obtuvo como un líquido de color castaño claro (41,9 g, 85 %). Si no se utiliza inmediatamente, el producto final se debe almacenar en nitrógeno en un congelador o refrigerador para minimizar la descomposición RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 3,61-3,57 (m, 2H), 1,32-1,27 (m, 2H), 0,10 (s, 9H).

Éster etílico del ácido 1-(2-trimetilsilanil-etanosulfonil)-1*H*-indol-5-carboxílico

- 20 Una solución de éster etílico del ácido 1*H*-indol-5-carboxílico (10,31 g, 58,8 mmol) en dimetilformamida (50 ml) se añadió gota a gota a 0 °C a una mezcla de hidruro de sodio (1,83 g, 76,4 mmol) en dimetilformamida (150 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min, luego se añadió lentamente a 0 °C una solución de cloruro de 2-trimetilsilaniletanosulfonilo (17,7 g, 88,2 mmol) en dimetilformamida (100 ml) a la mezcla anterior. Después de 2 h, se añadió cloruro de amonio acuoso, saturado (200 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 ml). Después de la separación, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Las capas orgánicas, combinadas se lavaron con salmuera (3 x 150 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se sometió a cromatografía con evaporación instantánea sobre gel de sílice utilizando cloruro de metileno/hexanos 1:1,5 como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (15,8 g, 79 %). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 8,36 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,21-3,18 (m, 2H), 0,84-0,80 (m, 2H), -0,06 (s, 9H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 167,3, 137,7, 130,3, 128,3, 125,9, 125,5, 124,0, 112,8, 108,3, 52,2, 51,2, 10,1, -2,1. Espectro de Masas 354,12 (MH)<sup>+</sup>.

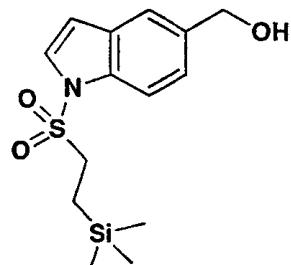
- 35 Preparado de manera similar:

Éster etílico del ácido 1-(2-trimetilsilanil-etanosulfonil)-1*H*-indazol-5-carboxílico

- 40 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 8,51 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,21 (dd, J = 8,9, 1,5 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,42-3,39 (m, 2H), 0,86-0,82 (m, 2H), -0,02 (s, 9H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 166,4, 143,1, 141,2, 130,1,

126,5, 125,0, 124,2, 112,9, 52,5, 51,3, 9,8, -2,1. Espectro de Masas 355,13 (MH)<sup>+</sup>.

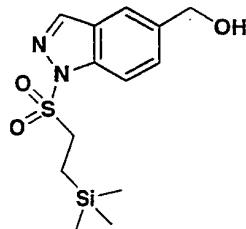
[1-(2-Trimetilsilanol-etanosulfonil)-1*H*-indol-5-il]-metanol



5

Una solución de hidruro de diisobutilaluminio (82,9 ml, 1M en tolueno, 82,9 mmol) se añadió lentamente a 0 °C a la solución del éster etílico del ácido 1-(2-trimetilsilanol-etanosulfonil)-1*H*-indol-5-carboxílico (8,81 g, 25,9 mmol) en tolueno (200 ml). Después de que se agitó a 0 °C durante 45 min, la reacción se inactivó mediante la adición de 10 metanol (26 ml), decahidrato de sulfato de sodio pulverizado (194 g) y celite (26 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente en 1 h y se filtró a través de un lecho de celite. Los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un líquido muy viscoso, el cual se solidificó tras el enfriamiento. Un sólido de color blanco (8,08 g, rendimiento del 100 %). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,44 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,18-3,14 (m, 2H), 1,73 (s, 1H), 0,85-0,82 (m, 2H), -0,06 (s, 9H). Espectro de Masas 312,14 (MH)<sup>+</sup>.

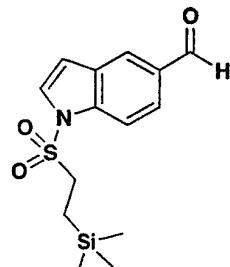
[1-(2-Trimetilsilanol-etanosulfonil)-1*H*-indazol-5-il]-metanol



20

Una solución de éster etílico del ácido 1-(2-trimetilsilanol-etanosulfonil)-1*H*-indazol-5-carboxílico (secado de manera azeotrópica con tolueno (2x), 5,77 g, 16,9 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió a 0 °C a una mezcla de borohidruro de litio (3,68 g, 169 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 14 h. Se enfrió a 0 °C y se añadió borohidruro de litio (3,5 g). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 14 h. Se enfrió nuevamente a 0 °C y se añadió lentamente cloruro de amonio acuoso, saturado (25 ml). La suspensión de color blanco, resultante se filtró a través de un lecho de celite, los disolventes se retiraron y el residuo se sometió a cromatografía con evaporación instantánea utilizando acetato de etilo/hexanos (1:1,5) con trietilamina al 1 % para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (3,8 g, 72 %). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) δ 8,41 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,49-3,46 (m, 2H), 0,76-0,72 (m, 2H), -0,03 (s, 9H); RMN-<sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 125 MHz) δ 141,2, 140,9, 138,3, 129,2, 125,8, 119,6, 112,7, 63,8, 50,8, 9,9, -3,2. Espectro de Masas 313,12 (MH)<sup>+</sup>.

1-(2-Trimetilsilanol-etanosulfonil)-1*H*-indol-5-carbaldehído



35

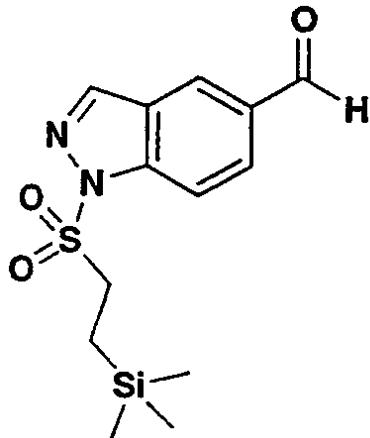
Una solución de [1-(2-trimetilsilanol-etanosulfonil)-1*H*-indol-5-il]-metanol (2,1 g, 6,74 mmol) en cloruro de metileno (30 ml) se añadió a 0 °C a una mezcla de dióxido de manganeso activado (22 g, secado de manera azeotrópica con tolueno (2x)) y cloruro de metileno (70 ml) en un matraz de fondo redondo de 500 ml. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y se filtró a través de un lecho de celite. Los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar

el compuesto del título como un sólido de color blanco (1,8 g, 80 %) RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 10,06 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,24-3,20 (m, 2H), 0,86-0,82 (m, 2H), -0,06 (s, 9H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 191,9, 138,5, 132,3, 130,7, 128,8, 125,3, 125,1, 1134,6, 108,4, 51,4, 10,2, -2,1. Espectro de Masas 310,12 (MH)<sup>+</sup>.

5

Preparado de manera similar:

1-(2-Trimetilsilaniletanosulfonil)-1H-indazol-5-carbaldehído

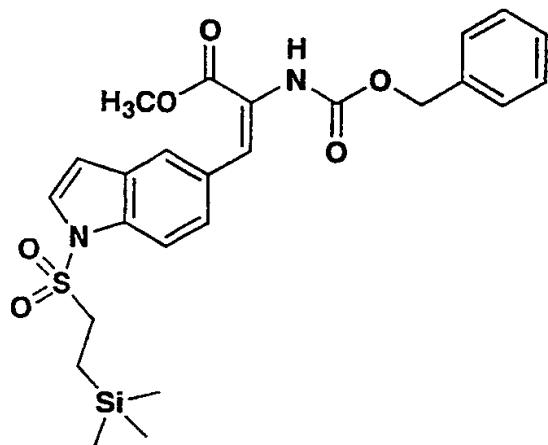


10

Espectro de Masas 311,10 (MH)<sup>+</sup>.

Éster metílico del ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-[1-(2-trimetilsilanil-ethanosulfonil)-1H-indol-5-il]-acrílico.

15

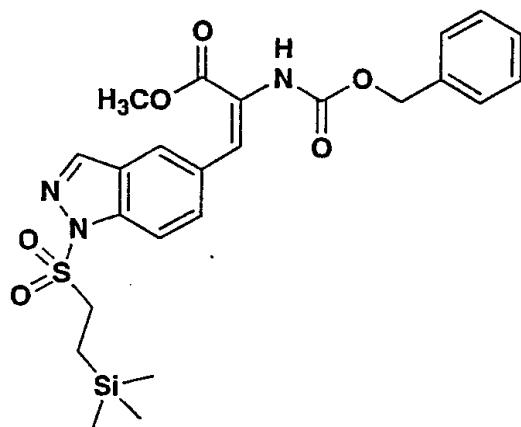


La 1,1,3,3-tetrametilguanidina (0,68 ml, 5,43 mmol) se añadió a temperatura ambiente a una solución de éster trimetílico de la N-(benciloxicarbonil)-α-fofonoglicina (1,88 g, 5,69 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y se enfrió a -78 °C y se añadió lentamente una solución de 1-(2-trimetilsilanil-ethanosulfonil)-1H-indol-5-carbaldehído (1,6 g, 5,17 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h y luego se calentó a temperatura ambiente en 3 h. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se sometió a cromatografía con evaporación instantánea sobre gel de sílice utilizando cloruro de metileno/hexanos (1:1,5) con trietilamina al 1 % como eluyente para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de Z/E 92:8 (determinado mediante la integración de CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, para el isómero Z a 3,79 ppm, y el isómero E a 3,65 ppm). Para el isómero Z: RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN, 500 MHz) δ 7,96 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43-7,35 (m, 5H), 7,67 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,42-3,38 (m, 2H), 0,87-0,83 (m, 2H), -0,04 (s, 9H). Espectro de Masas 515,20 (MH)<sup>+</sup>.

Preparado de manera similar:

20

Éster metílico del ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-[1-(2-trimetilsilanil-ethanosulfonil)-1H-indazol-5-il]-acrílico

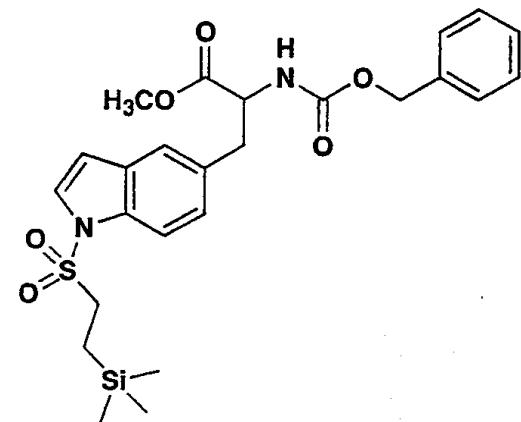


La cromatografía con evaporación instantánea sobre gel de sílice utilizando cloruro de metileno que contenía trietilamina al 1 % como eluyente proporcionó el compuesto del título como una mezcla de Z/E 95:5 (determinado

5 mediante la integración de  $-\text{CH}=\text{C}(\text{CO}_2\text{Me})(\text{NHCBz})$ , 3,72 g, 92 %). Para el isómero Z: RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN, 500 MHz)  $\delta$  8,39 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,03 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 7,84 (dd,  $J$  = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43-7,35 (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,51-3,47 (m, 2H), 0,83-0,79 (m, 2H), -0,02 (s, 9H). Espectro de Masas 516,18 (MH)<sup>+</sup>.

Éster metílico del ácido ( $\pm$ )-2-amino-3-[1-(2-trimethylsilyl-ethanosulfonil)-1H-indol-5-il]-propiónico

10



A un matraz de fondo redondo de 500 ml secado en llama se añadió éster metílico del ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-[1-(2-trimethylsilyl-ethanosulfonil)-1H-indol-5-il]-acrílico (2,24 h, 4,36 mmol), metanol (100 ml)

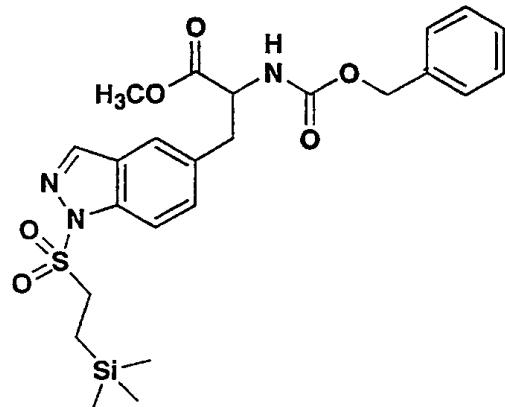
15 y paladio al 10 % sobre carbón vegetal (0,52 g). La mezcla se desgasificó y se purgó con hidrógeno cinco veces. Se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se filtró a través de un lecho de celite. Los disolventes se retiraron y el residuo se sometió a cromatografía con evaporación instantánea utilizando acetato de etilo/hexanos (1:1 y 2:1) que contenía trietilamina al 1 % para proporcionar el compuesto del título como un líquido viscoso, incoloro (1,27 g, 76 %), el cual se solidificó con el enfriamiento. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN, 500 MHz)  $\delta$  7,82 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 7,51-7,49 (m,

20 2H), 7,22 (dd,  $J$  = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 6,72 (d,  $J$  = 3,7 Hz, 1H), 3,70 (dd,  $J$  = 7,3, 6,1 Hz, H), 3,65 (s, 3H), 3,38-3,34 (m, 2H), 3,08 (dd,  $J$  = 13,4, 5,8 Hz, 1H), 2,95 (dd,  $J$  = 13,4, 7,3 Hz, 1H), 0,82-0,79 (m, 2H), -0,05 (s, 9H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  176,0, 134,4, 133,4, 131,1, 127,9, 126,4, 122,4, 113,1, 107,7, 56,6, 51,7, 50,8, 41,3, 10,1, -2,7. Espectro de Masas 383,16 (MH)<sup>+</sup>.

25

Preparado de manera similar:

Éster metílico del ácido ( $\pm$ )-2-amino-3-[1-(2-trimetilsilanil-etanosulfonil)-1*H*-indazol-5-il]-propiónico

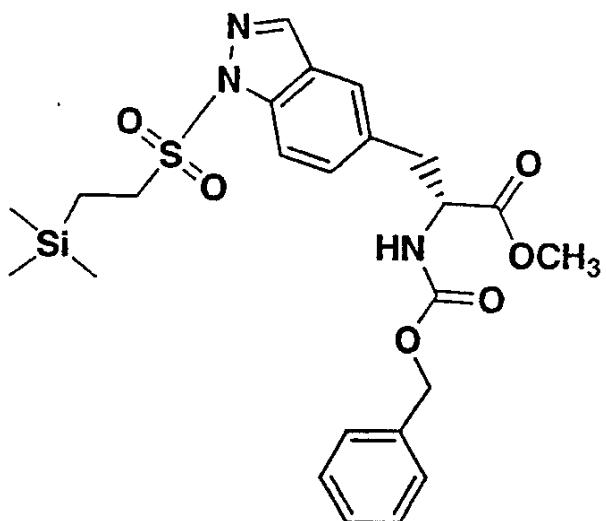


5

RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN, 500 MHz) δ 8,34 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 7,3, 5,8 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,48-3,44 (m, 2H), 3,12 (dd, J = 13,7, 5,8 Hz, 1H), 2,97 (dd, J = 13,7, 7,6 Hz, 1H), 0,83-0,79 (m, 2H), -0,02 (s, 9H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 175,9, 141,1, 140,5, 134,6, 131,5, 126,0, 122,2, 112,7, 56,4, 51,8, 51,1, 40,9, 9,8, -2,6. Espectro de Masas 384,15 (MH)<sup>+</sup>.

10

Éster metílico del ácido (*R*)-2-benciloxicarbonilamino-3-[1-(2-trimetilsilanil-etanosulfonil)-1*H*-indazol-5-il]-propiónico

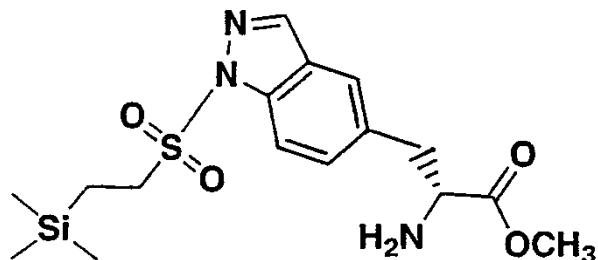


15

En una bolsa de manipulación con guantes que se sometió a 3 ciclos de vacío/purga con nitrógeno, un matraz de reacción AIRFREE® (Schlenk) equipado con una barra de agitación se cargó con trifluorometilsulfonato de (-)-1,2-bis((2R,5R)-2,5-dietilfosfolano)bencen(ciclooctadieno)rodio (I) (123 mg, 0,17 mmol, 5 % en mol), sellado con un septo de caucho y se retiró de la bolsa de manipulación con guantes. El éster metílico del ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-[1-(2-trimetilsilanil-etanosulfonil)-1*H*-indazol-5-il]-acrílico (1,75 g, 3,40 mmol) se pesó en un segundo matraz de reacción AIRFREE® (Schlenk) equipado con una barra de agitación y sellado con un septo de caucho. Después de 3 ciclos de vacío/purga con nitrógeno, se disolvió en una mezcla de metanol anhidro (75 ml) y cloruro de metileno anhidro (15 ml). Ambos disolventes se desoxigenaron antes de la adición mediante el burbujeo con nitrógeno durante al menos 1 h. Una vez en solución, la mezcla se sometió nuevamente a 3 ciclos de vacío/purga con nitrógeno. La solución de ácido deshidroamino se introdujo en el matraz de reacción AIRFREE® (Schlenk) que contenía el catalizador por medio de una cánula. La mezcla de reacción de sujetó a 5 ciclos de vacío/purga con nitrógeno antes de abrir el matraz a 1 atmósfera de hidrógeno (balón). Después de 16 h, la mezcla de reacción se purgó con 3 ciclos de vacío/purga con nitrógeno. El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía en columna (gradiente de acetato de etilo/hexanos 1:4 a acetato de etilo/hexanos 1:2) para proporcionar 1,5 g (85 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco con 98,4 % de ee de terminado mediante el análisis de la CLAR utilizando una columna Chirocel OD con hexano al 80 %/etanol al 20 % como eluyente (tiempos de retención 13,9 min para el compuesto del título y 11,2 min para el enantiómero S). RMN-<sup>1</sup>H

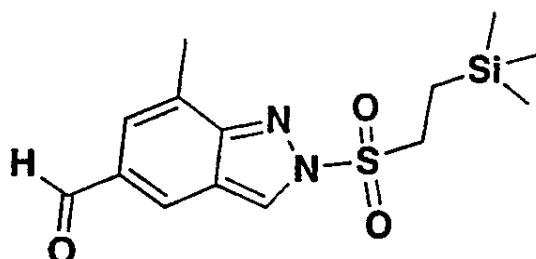
(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8,17 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,35-7,25 (m, 6H), 5,29-5,24 (m, 1H), 5,08 (dd, J = 19,0, 12,1 Hz, 2H), 4,73-4,67 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,38-3,32 (m, 2H), 3,29 (dd, J = 14,2, 5,6 Hz, 1H), 3,19 (dd, J = 13,9, 5,6 Hz, 1H), 0,91-0,85 (m, 2H), -0,02 (s, 9H). Espectro de Masas: 518 (MH)<sup>+</sup>.

- 5 Éster metílico del ácido (R)-2-amino-3-[1-(2-trimetilsililanil-etanosulfonil)-1*H*-indazol-5-il]-propiónico



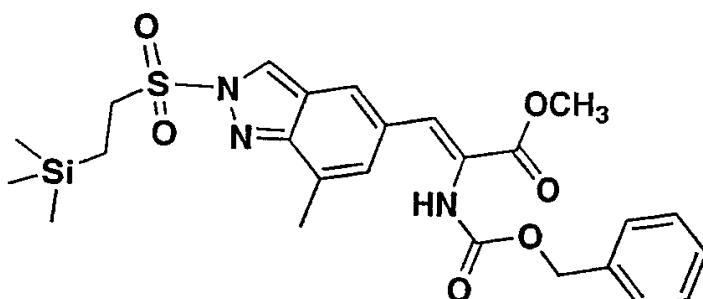
- 10 Una mezcla de éster metílico del ácido (R)-2-benciloxicarbonilamino-3-[1-(2-trimetilsililanil-etanosulfonil)-1*H*-indazol-5-il]-propiónico (1,24 g, 2,40 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (124 mg) en metanol (50 ml) se agitó durante 2 h bajo una presión de hidrógeno de 344,74 KPa (50 psi) utilizando un hidrogenador Parr. La mezcla de reacción se purgó con 3 ciclos de vacío/purga con nitrógeno. La mezcla de reacción luego se filtró a través de un lecho de celite y el lecho se enjuagó con varias porciones de metanol. El producto filtrado de metanol se evaporó para proporcionar 879 mg (96 %) del compuesto del título como una goma pegajosa. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8,21 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,38-3,32 (m, 2H), 3,21 (dd, J = 13,9, 5,1 Hz, 1H), 2,98 (dd, J = 13,9, 7,9 Hz, 1H), 0,91-0,85 (m, 2H), -0,02 (s, 9H). Espectro de Masas: 384 (MH)<sup>+</sup>.
- 15

7-Metil-2-(2-trimetilsililanil-etanosulfonil)-2*H*-indazol-5-carbaldehído



- 20
- A una suspensión de 7-metilindazol-5-aldehído (3,0 g, 18,7 mmol) en cloruro de metileno (150 ml) se le añadió trietilamina (7,83 ml, 56,2 ml, 3 equiv.) seguido por la adición gota a gota de cloruro de 2-trimetilsililanil-etanosulfonilo puro (5,60 g, 28,1 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla se volvió homogénea gradualmente y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se concentró a una cantidad mínima de cloruro de metileno y luego se sometió a cromatografía en columna con evaporación instantánea sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos 1:4) para proporcionar 4,7 g (77 %) del producto como un sólido de color amarillo pálido. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 9,98 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 3,64-3,58 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 0,88-0,82 (m, 2H), 0,01 (s, 9H).

- 25 30 Éster metílico del ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-[7-metil-2-(2-trimetilsililanil-etanosulfonil)-2*H*-indazol-5-il]-acrílico



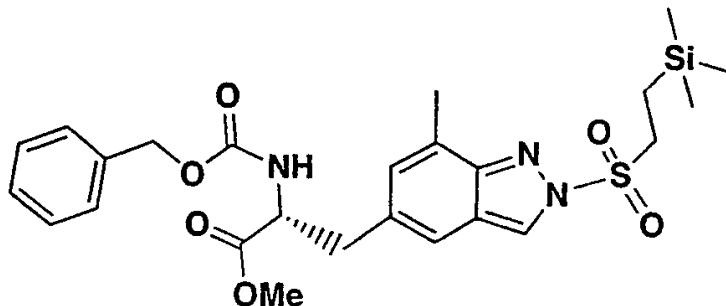
- 35 A una solución de éster trimetílico de N-(benciloxicarbonil)- $\alpha$ -fosfonoglicina (4,93 g, 14,9 mmol, 1,1 equiv.) en tetrahidrofurano anhídrico (75 ml) se le añadió tetrametilguanidina (1,78 ml, 1,05 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 5 min y luego se enfrió a -78 °C. Despues de la agitación durante 15 min a -78 °C se añadió una solución de 7-metil-2-(2-trimetilsililanil-etanosulfonil)-2*H*-indazol-5-carbaldehído en tetrahidrofurano (25 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante toda la

noche. Aunque la reacción fue incompleta, el disolvente se evaporó. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con ácido sulfúrico 1M. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía en columna con evaporación instantánea (acetato de etilo/hexanos 1:4) dio 2,66 g (37 %) del producto como una espuma de vidrio, de color blanco. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8,48 (s, 1H), 7,62 (s, 1H),

5 7,38-7,25 (m, 7H), 6,48 (s amplio, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,58-3,52 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 0,89-0,83 (m, 2H), 0,02 (s, 9H). Espectro de Masas: 530 (MH)<sup>+</sup>.

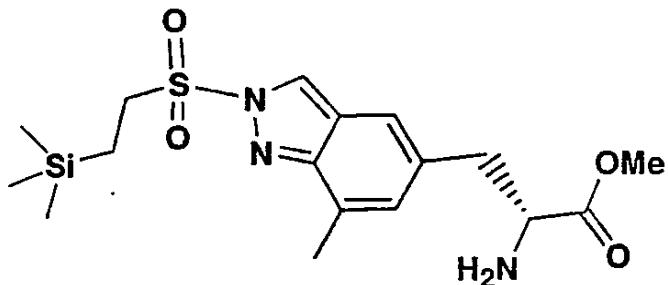
Éster metílico del ácido (R)-2-benciloxicarbonilamino-3-[7-metil-2-(2-trimetilsilanil-etanosulfonil)-2H-indazol-5-il]-propiónico

10



En una bolsa de manipulación con guantes que se sometió a 3 ciclos de vacío/purga con nitrógeno, un matraz de reacción AIRFREE® (Schlenk) equipado con una barra de agitación se cargó con trifluorometilsulfonato de (-)-1,2-bis((2R,5R)-2,5-dietilfosfolano)bencen(ciclooctadieno)rodio (I) (259 mg, 0,36 mmol, 9 % en mol), se cerró herméticamente con un septo de caucho y se retiró de la bolsa de manipulación con guantes. El éster metílico del ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-[7-metil-2-(2-trimetilsilanil-etanosulfonil)-2H-indazol-5-il]-acrílico (2,03 g, 3,83 mmol) se pesó en un segundo matraz de reacción AIRFREE® (Schlenk) equipado con una barra de agitación y sellado con un septo de caucho. Después de 3 ciclos de vacío/purga con nitrógeno, se disolvió en metanol anhidro (80 ml, desoxigenado antes de la adición mediante el burbujeo con nitrógeno durante al menos 1 h). Una vez en solución, se sometió nuevamente a 3 ciclos de vacío/purga con nitrógeno. La solución de ácido deshidroamino se transfirió por medio de una cánula al matraz de reacción AIRFRE® (Schlenk) que contenía el catalizador. La mezcla de reacción de purgó con 5 ciclos de vacío/purga de hidrógeno antes de abrir el matraz a un balón de hidrógeno (1 atm). Después de 2,5 h, la mezcla de reacción se purgó con 3 ciclos de vacío/purga con nitrógeno. El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía en columna (gradiente de acetato de etilo/hexanos 1:4 a acetato de etilo/hexanos 1:2) para dar 1,4 g (68 %; ee = 99,2 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8,43 (s, 1H), 7,34 (s, 5H), 7,19 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,08 (dd, J = 18,3, 12,1 Hz, 2H), 4,67 (dd, J = 13,9, 6,2 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,57-3,51 (m, 2H), 3,16 (dd, J = 14,0, 5,9 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 13,9, 6,6 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 0,89-0,83 (m, 2H), 0,01 (s, 9H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 172,0, 155,7, 151,7, 136,2, 132,2, 129,8, 129,5, 128,6, 128,4, 128,2, 125,1, 121,1, 118,1, 67,1, 54,7, 52,5, 51,1, 38,6, 17,1, 9,7, -2,0. Espectro de Masas: 532 (MH)<sup>+</sup>.

Éster metílico del ácido (R)-2-amino-3-[7-metil-2-(2-trimetilsilanil-etanosulfonil)-2H-indazol-5-il]-propiónico

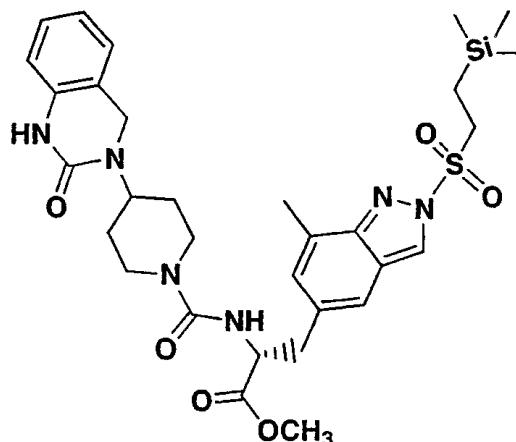


35

El éster metílico del ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-[7-metil-2-(2-trimetilsilanil-etanosulfonil)-2H-indazol-5-il]-propiónico (1,35 g, 2,54 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (135 mg) en metanol (40 ml) se agitaron durante 3,0 h en una presión de hidrógeno de 379,21 KPa (55 psi) utilizando un aparato Parr. La mezcla de reacción se purgó con 3 ciclos de vacío/purga con nitrógeno. La mezcla de reacción luego se filtró a través de un lecho de celite y el lecho se enjuagó con varias porciones de metanol. El producto filtrado de metanol se evaporó para proporcionar el compuesto del título (1,01 g, rendimiento cuantitativo) como una goma pegajosa. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8,45 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,79-3,73 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,56-3,50 (m, 2H), 5,12 (dd, J = 13,5, 5,12 Hz, 1H), 4,85 (dd, J = 13,5, 8,1 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 0,87-0,81 (m, 2H), 0,01 (s, 9H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)

δ 175,5, 151,8, 133,7, 129,9, 129,4, 125,0, 121,3, 117,9, 55,5, 52,1, 51,1, 41,4, 17,1, 9,8, -2,1. Espectro de Masas: 398 (MH)<sup>+</sup>.

5 Éster metílico del ácido (R)-3-[7-metil-2-(2-trimetilsilanil-etanosulfonil)-2H-indazol-5-il]-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino]-propiónico



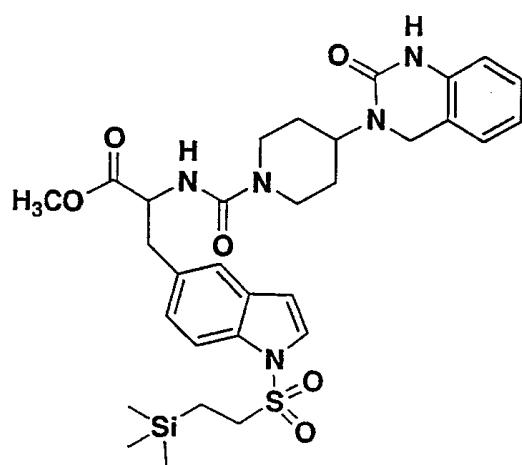
10 Una mezcla de éster metílico del ácido 2-amino-3-[7-metil-2-(2-trimetilsilanil-etanosulfonil)-2H-indazol-5-il]-propiónico (500 mg, 1,26 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,66 ml, 3,77 mmol) y disuccinimidilcarbonato (322 mg, 1,26 mmol) se agitaron conjuntamente con cloruro de metileno (20 ml) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego, se añadió 3-piperidin-4-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona (444 mg, 1,35 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía en columna con evaporación instantánea (acetona/acetato de etilo 1:4) para proporcionar 490 mg (rendimiento del 60 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8,47 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,04 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,97-6,93 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,65 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,81 (dd, J = 13,5, 6,2 Hz, 1H), 4,58-4,46 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,10-3,98 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,57-3,51 (m, 2H), 3,14-3,11 (m, 2H), 2,95-2,83 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,77-1,65 (m, 4H), 0,92-0,84 (m, 2H), -0,01 (s, 9H). Espectro de Masas: 655 (MH)<sup>+</sup>.

20

Preparado de manera similar:

Éster metílico del ácido (±)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino]-3-[1-(2-trimetilsilanil-etanosulfonil)-1H-indol-5-il]-propiónico

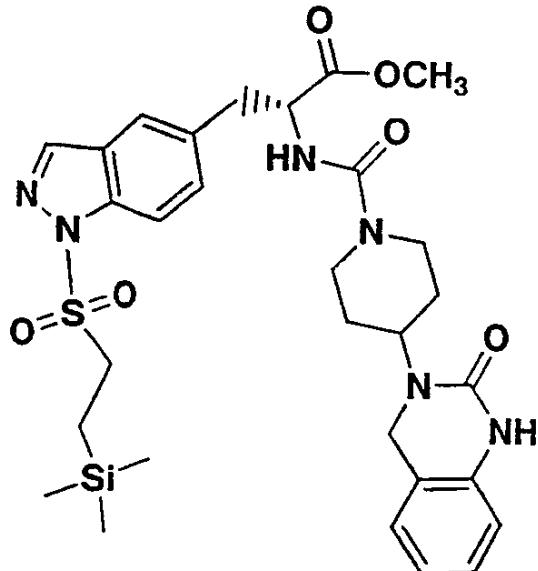
25



30 RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) δ 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,51 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,95 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,44-4,38 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,13-4,08 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,34-3,29 (m, 4H), 3,13 (dd, J = 13,5, 9,4 Hz, 1H), 2,89-2,79 (m, 2H), 1,76-1,70 (m, 1H), 1,63-1,59 (m, 3H), 0,76-0,72 (m, 2H), -0,07 (s, 9H); Espectro de Masas: 640,40 (MH)<sup>+</sup>.

Éster metílico del ácido (R)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino]-3-[1-(2-

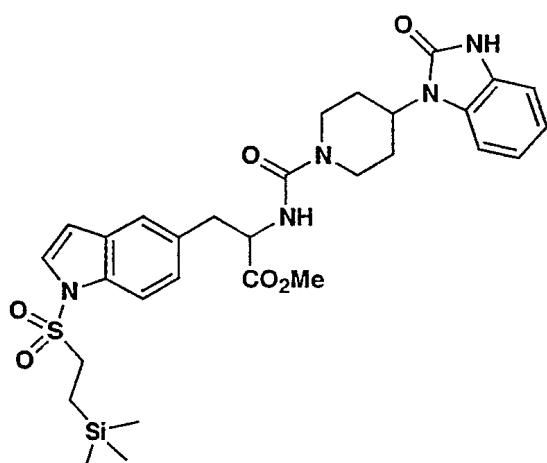
trimetilsilanil-etanosulfonil)-1*H*-indazol-5-il]-propiónico



- 5 Una solución de éster metílico del ácido (*R*)-2-amino-3-[1-(2-trimethylsilyl-ethanesulfonil)-1*H*-indazol-5-il]-propiónico (764 mg, 1,99 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (1,10 ml, 5,97 mmol) y disuccinimidilcarbonato (509 mg, 1,99 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) se agitó durante 40 min a temperatura ambiente. Luego, se añadió la 3-piperidin-4-il-3,4-dihidro-1*H*-quinazolin-2-ona (70 % pura, 703 mg, 2,13 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se sometió a cromatografía en columna con evaporación instantánea (acetona/acetato de etilo 1:4) para proporcionar 1,15 g (90 %) del compuesto del título. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8,21 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,65 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,84 (dd, J = 13,1, 6,0 Hz, 1H), 4,56-4,49 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,13-3,98 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,39-3,35 (m, 2H), 3,28 (dd, J = 14,0, 6,1 Hz, 1H), 3,24 (dd, J = 13,7, 5,8 Hz, 1H), 2,94-2,87 (m, 2H), 1,75-1,67 (m, 4H), 0,91-0,87 (m, 2H), -0,02 (s, 9H). Espectro de Masas: 641 (M<sup>+</sup>).
- 10
- 15

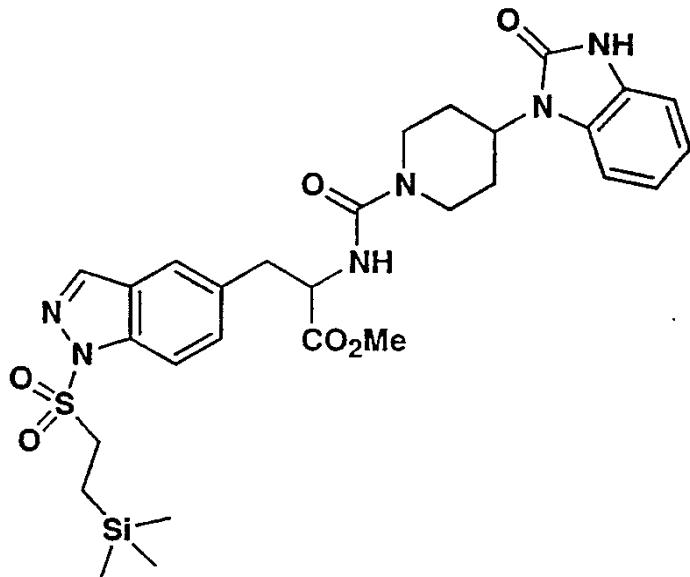
Preparado de manera similar:

- 20 Éster metílico del ácido ( $\pm$ )-2-{{4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-3-[1-(2-trimethylsilyl-ethanesulfonil)-1*H*-indol-5-il]-propiónico



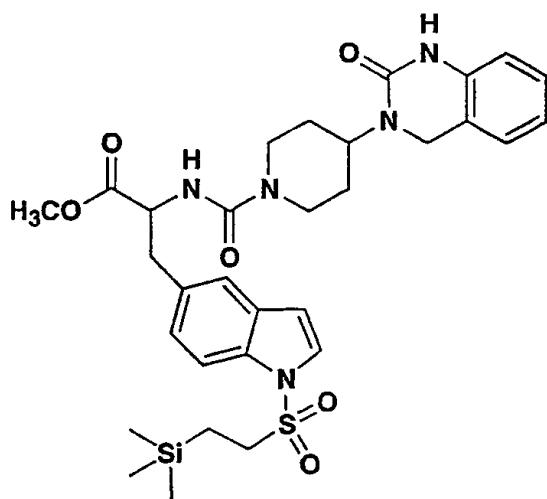
- 25 RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN, 500 MHz) δ 9,78 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,10-7,08 (m, 1H), 7,05-7,03 (m, 1H), 6,99-6,97 (m, 2H), 6,70 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,91 (d J = 7,9 Hz, 1H), 4,66 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 4,45-4,39 (m, 1H), 4,14 (s amplio, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,36-3,32 (m, 2H), 3,27 (dd, J = 14,0, 5,5 Hz, 1H), 3,18 (dd, J = 13,7, 8,5 Hz, 1H), 2,90-2,84 (m, 2H), 2,55 (s amplio, 1H), 2,36-2,21 (m, 2H), 1,74-1,70 (m, 2H), 0,82-0,78 (m, 2H), -0,09 (s, 9H). Espectro de Masas 626,26 (M<sup>+</sup>).

- 30 Éster metílico del ácido ( $\pm$ )-2-{{4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-3-[1-(2-trimethylsilyl-ethanesulfonil)-1*H*-indazol-5-il]-propiónico



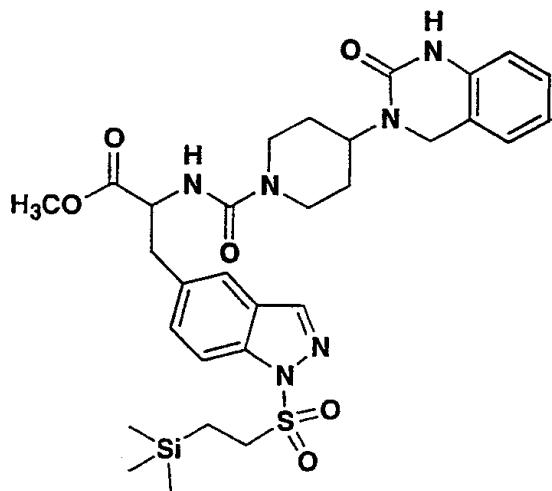
5 RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN, 500 MHz) δ 9,61 (s amplio, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 7,00-6,97 (m, 2H), 5,90 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,67-4,62 (m, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,13-4,07 (s amplio, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,45-3,42 (m, 2H), 3,30 (dd, J = 14,0, 5,8 Hz, 1H), 3,20 (dd, J = 13,7, 8,8 Hz, 1H), 2,89-2,84 (m, 2H), 2,52 (s amplio, 1H), 2,33-2,23 (m, 2H), 1,72-1,69 (m, 2H), 0,80-0,76 (m, 2H), -0,07 (s, 9H). Espectro de Masas 627,25 (MH)<sup>+</sup>.

10 Éster metílico del ácido (±)-2-[(4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonil)-amino]-3-[1-(2-trimetilsilanol-etanosulfonil)-1H-indazol-5-yl]-propiónico



15 RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) δ 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,51 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,95 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,44-4,38 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,13-4,08 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,34-3,29 (m, 4H), 3,13 (dd, J = 13,5, 9,4 Hz, 1H), 2,89-2,79 (m, 2H), 1,76-1,70 (m, 1H), 1,63-1,59 (m, 3H), 0,76-0,72 (m, 2H), -0,07 (s, 9H). Espectro de Masas 640,40 (MH)<sup>+</sup>.

20 Éster metílico del ácido (±)-2-[(4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-yl)-piperidin-1-carbonil)-amino]-3-[1-(2-trimetilsilanol-etanosulfonil)-1H-indazol-5-yl]-propiónico

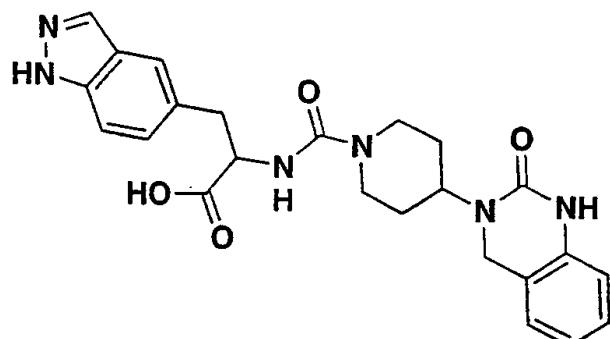


5 RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) δ 8,39 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,14-7,10 (m, 2H), 6,94 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,63-4,60 (m, 1H), 4,43-4,37 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,11 (s amplio, 1H), 4,08 (s amplio, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,47-3,43 (m, 2H), 3,37-3,33 (m, 1H), 3,18 (dd, J = 13,5, 10,0 Hz, 1H), 2,87-2,79 (m, 2H), 1,73-1,59 (m, 4H), 0,80-0,75 (m, 2H), -0,05 (s, 9H); RMN-<sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 125 MHz) δ 173,7, 155,5, 158,1, 141,0, 140,6, 137,2, 134,4, 131,3, 128,2, 126,1, 125,8, 122,2, 121,9, 118,3, 113,4, 112,6, 55,9, 52,1, 51,7, 50,8, 48,9, 48,6, 48,4, 48,2, 48,0, 47,9, 47,7, 47,5, 43,8, 43,7, 43,1, 37,2, 28,5, 9,8, -3,2. Espectro de Masas: 641,40 (MH)<sup>+</sup>.

10

### Ejemplo 1

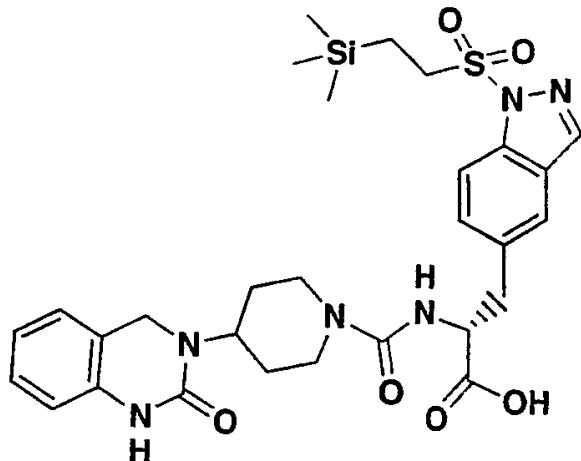
Ácido (±)-3-(1*H*-indazol-5-il)-2-[(4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil)-amino]-propiónico



15

Una solución de éster *terc*-butílico del ácido 5-(2-metoxicarbonil)-2-[(4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil)-amino]-etil)-indazol-1-carboxílico (168 mg, 0,29 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) en metanol (5 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (49 mg, 2,04 mmol) en agua (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 6 h y luego se colocó en un congelador durante 16 h adicionales. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se disolvió en agua (15 ml). El pH de la solución acuosa se ajustó a aproximadamente 1 con ácido clorhídrico 1N. El producto precipitado sólido, de color blanco, resultante se recogió por filtración. El sólido se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (108 mg, 80 %). RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 12,94 (amplio, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,13-7,06 (m, 2H), 6,86 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 6,76-6,72 (m, 2H), 4,32-4,24 (m, 2H), 4,09-4,02 (m, 4H), 3,17-2,97 (m, 2H), 2,72-2,59 (m, 2H), 1,57-1,35 (m, 4H). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3424, 2963, 2930, 1660, 1628, 1505, 1474, 1446, 753. Espectro de Masas: 463 (MH)<sup>+</sup>.

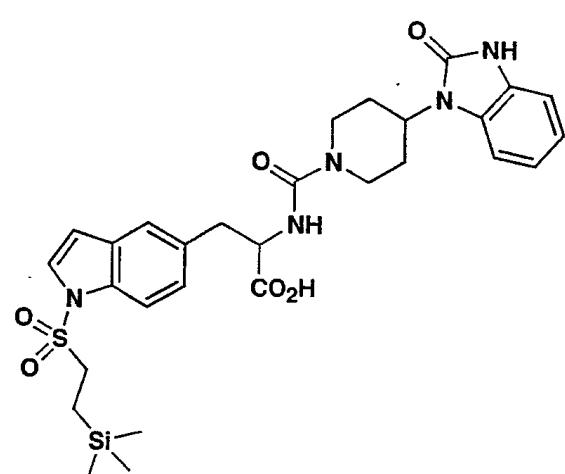
Ácido (R)-2-{{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-3-[1-(2-trimetilsilanol-etanosulfonil)-1H-indol-5-il]-propiónico



5 Una solución de éster metílico del ácido (R)-2-{{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-3-[1-(2-trimetilsilanol-etanosulfonil)-1H-indazol-5-il]-propiónico (775 mg, 1,21 mmol) en tetrahidrofurano (9 ml) y metanol (3 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (115 mg, 4,84 mmol) en agua (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y luego se colocó en un congelador a -15 °C durante 10 16 h. Mientras que se enfriaba la mezcla de reacción con un baño de hielo, el pH se incrementó a aproximadamente 7 mediante la adición de ácido clorhídrico 1N (3,8 ml). Los disolventes orgánicos se retiraron al vacío. La solución acuosa, resultante se extrajo con acetato de etilo después de la adición de más ácido clorhídrico 1N (0,5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para proporcionar 684 mg (90 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 15 δ 9,21 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,13-7,09 (m, 2H), 6,88-6,83 (m, 1H), 6,76-6,74 (m, 2H), 4,33-4,27 (m, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,09-3,96 (m, 3H), 3,57-3,51 (m, 2H), 3,25-3,04 (m, 2H), 2,74-2,60 (m, 2H), 1,54-1,43 (m, 4H), 0,70-0,64 (m, 2H), -0,08 (s, 9H). Espectro de Masas: 627 (MH)<sup>+</sup>.

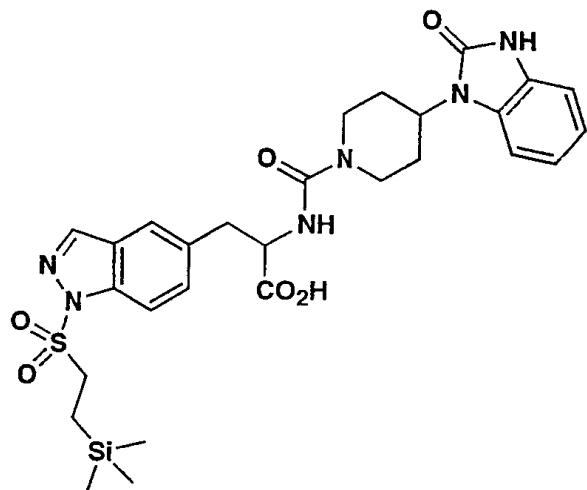
Preparado de manera similar:

20 Ácido (±)-2-{{[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-3-[1-(2-trimetilsilanol- etanosulfonil)-1H-indol-5-il]-propiónico



25 Espectro de Masas 612,25 (MH)<sup>+</sup>.

Acido (±)-2-{{[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-3-[1-(2-trimetilsilanil-  
etanosulfonil)-1H-indazol-5-il]-propiónico

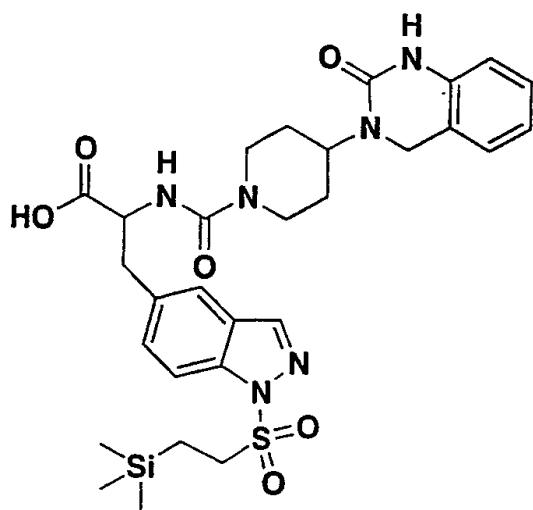


5

Espectro de Masas 613,26 (MH)<sup>+</sup>.

Acido (±)-2-{{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-3-[1-(2-trimetilsilanil-  
etanosulfonil)-1H-indazol-5-il]-propiónico

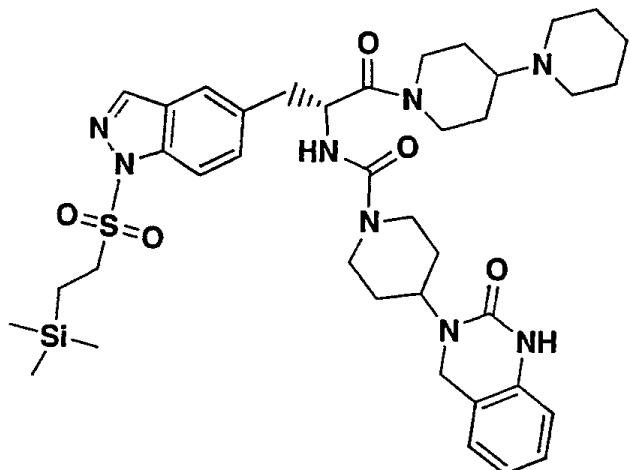
10



15

RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN, 500 MHz) δ 8,37 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,98 (td, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,28 (s amplio, 3H), 4,54-4,49 (m, 1H), 4,37-4,32 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,98-3,92 (m, 2H), 3,45-3,41 (m, 2H), 3,37 (dd, J = 14,0, 4,9 Hz, 1H), 3,20 (dd, J = 14,0, 9,7 Hz, 1H), 2,84-2,77 (m, 2H), 1,65-1,57 (m, 4H), 0,79-0,76 (m, 2H), -0,05 (s, 9H). Espectro de Masas: 627,30 (MH)<sup>+</sup>.

{2-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-2-oxo-1-[1-(2-trimetilsilanil-etanosulfonil)-1H-indazol-5-ilmetil]-etil}-amida del ácido (R)-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



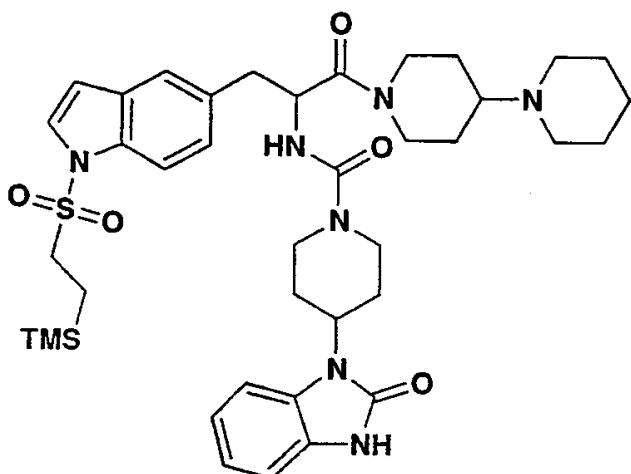
5 A una solución de ácido (R)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino]-3-[1-(2-trimetilsilanil-etanosulfonil)-1H-indazol-5-il]-propiónico (554 mg, 0,88 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,62 ml, 3,54 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) se le añadió una solución de 4-piperidinopiperidina (164 mg, 0,97 mmol) y PyBOP® (460 mg, 0,88 mmol) en cloruro de metileno (15 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Luego se concentró a aproximadamente 2 ml y se sometió a cromatografía en columna con evaporación instantánea utilizando cloruro de metileno/metanol/trietilamina (94:5:1) como eluyente para proporcionar 599 mg (87 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN, 500 MHz) δ 8,37 (s, 0,5H), 8,36 (s, 0,5H), 8,02-7,96 (m, 1H), 7,74 (s, 0,5H), 7,71 (s, 0,5H), 7,55-7,46 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 2H), 6,97-6,92 (m, 1H), 6,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,71 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 5,00 (dd, J = 15,0, 8,1 Hz, 1H), 4,63-4,51 (m, 1H), 4,39-4,29 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,10-3,96 (m, 3H), 3,46-3,40 (m, 2H), 2,92-2,70 (m, 8H), 2,58-2,37 (m, 5H), 1,74-1,40 (m, 13H), 0,80-0,74 (m, 2H), -0,04 (s, 9H). Espectro de Masas: 778 (MH)<sup>+</sup>.

10

15

Preparado de manera similar:

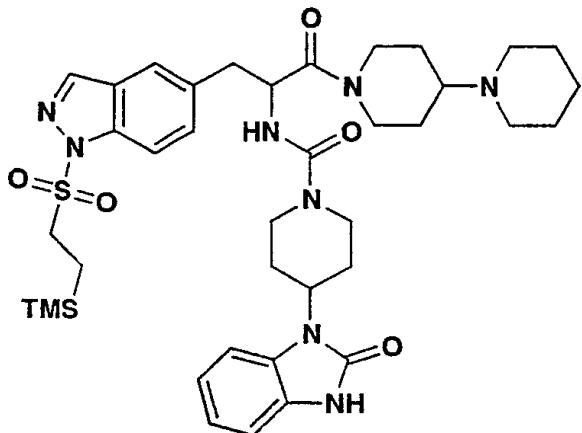
20 {2-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-2-oxo-1-[1-(2-trimetilsilanil-etanosulfonil)-1H-indol-5-ilmetil]-etil}-amida del ácido (±)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico



25 RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN, 500 MHz) δ 9,42 (s amplio, 1H), 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 0,6 H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 0,4 H), 7,50 (s, 1H), 7,43 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 0,6 H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 0,4 H), 7,10-7,07 (m, 1H), 7,02-6,95 (m, 3H), 6,69 (s, 0,4 H), 6,68 (s, 0,6 H), 5,88 (d, J = 8,5 Hz, 0,6 H), 5,85 (d, J = 8,4 Hz, 0,4 H), 5,04-4,98 (m, 1H), 4,49 (s, 0,4 H), 4,46 (s, 0,6 H), 4,36-4,30 (m, 1H), 4,11-4,07 (m, 1H), 3,97-3,91 (m, 1H), 3,31-3,28 (m, 2H), 3,11-3,05 (m, 6 H), 2,87-2,80 (m, 2H), 2,43-2,07 (m, 8 H), 1,78-1,74 (m, 4H), 1,71-1,65 (m, 2H), 1,46-1,40 (m, 2H), 1,37-1,31 (m, 2H), 0,80-74 (m, 2H), -0,10 (s, 9H). CL/EM: t<sub>R</sub> = 2,47 min, 762,37 (MH)<sup>+</sup>.

30

{2-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-2-oxo-1-[1-(2-trimetilsilanil-etanosulfonil)-1H-indazol-5-ilmetil]-etil}-amida del ácido ( $\pm$ )-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico



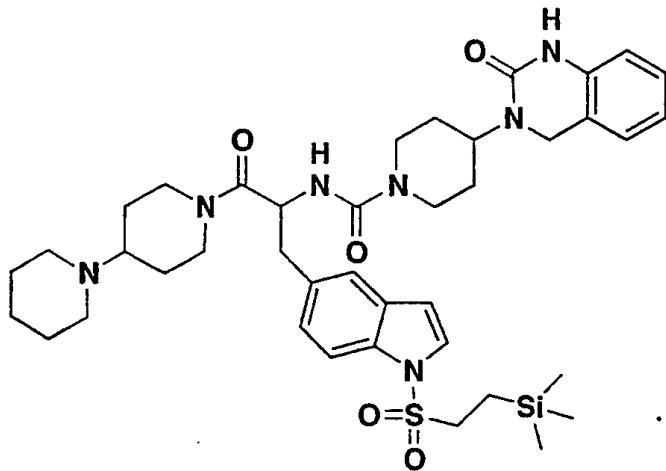
5

RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN, 500 MHz) δ 9,67 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,7 Hz, 0,55 H), 7,93 (d, J = 8,6 Hz, 0,45 H), 7,70 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 0,55 H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 0,45 H), 7,08-7,05 (m, 1H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,98-6,94 (m, 2H), 6,01 (d, J = 7,9 Hz, 0,45 H), 5,96 (d, J = 7,9 Hz, 0,55 H), 5,05-5,00 (m, 1H), 4,49-4,46 (m, 1H), 4,35-4,29 (m, 1H), 4,10-4,05 (m, 1H), 4,00-3,93 (m, 1H), 3,40-3,36 (m, 2H), 3,17-3,30 (m, 6H), 2,91-2,71 (m, 2H), 2,52-2,13 (m, 8H), 1,76 (s amplio, 4H), 1,69-1,65 (m, 2H), 1,44-1,41 (m, 2H), 1,34-1,30 (m, 2H), 0,77-0,71 (m, 2H), -0,08 (s, 9H). CL/EM: t<sub>R</sub> = 2,35 min, 763,35 (MH)<sup>+</sup>.

10

{2-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-2-oxo-1-[1-(2-trimetilsilanil-etanosulfonil)-1H-indol-5-ilmetil]-etil}-amida del ácido ( $\pm$ )-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

15

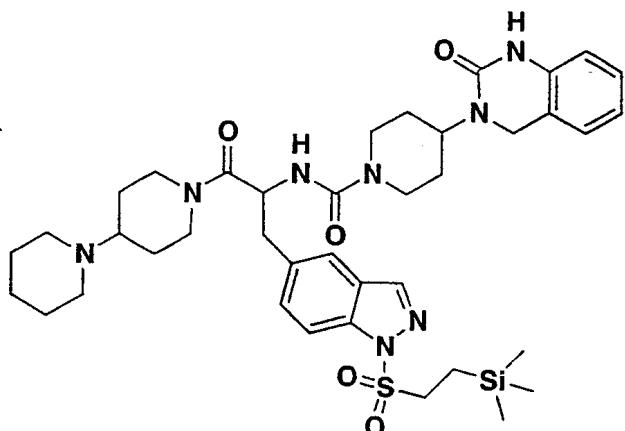


20

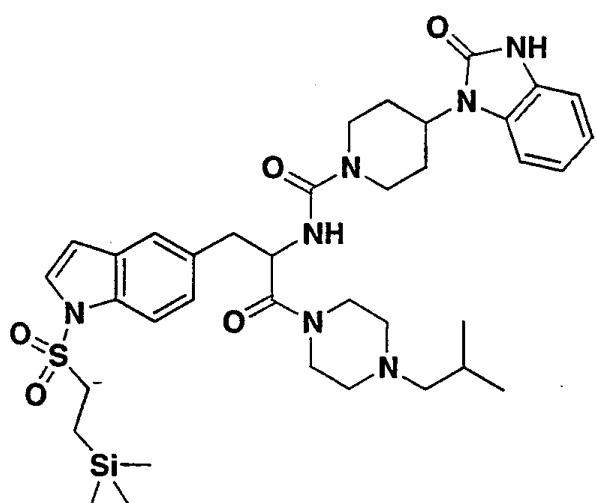
RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN, 500 MHz) δ 8,17 (s, 0,6H), 8,16 (s, 0,4H), 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 0,6 H), 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 0,4 H), 7,54 (s, 0,4 H), 7,53 (s, 0,6H), 7,48 (t, J = 4,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 0,6 H), 7,28 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 0,4 H), 7,18 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,09-7,06 (m, 1H), 6,93 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,05-4,99 (m, 1H), 4,53-4,50 (m, 1H), 4,40-4,34 (m, 1H), 4,26 (s, 1,2H) <4,24 (s, 0,8H), 3,99-3,94 (m, 1H), 3,35-3,30 (m, 2H), 3,15-3,07 (m, 3H), 3,08-3,03 (m, 1H), 2,81-2,73 (m, 3H), 2,55-2,37 (m, 6H), 2,21-2,16 (m, 1H), 2,13-2,08 (m, 1H), 1,69-1,57 (m, 4H), 1,51-1,45 (m, 4H), 1,41-1,35 (m, 4H), 0,83-0,74 (m, 2H), -0,06 (s, 9H). Espectro de Masas: 776,44 (MH)<sup>+</sup>.

25

{2-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-2-oxo-1-[1-(2-trimetilsilani-ethanosulfonil)-1H-indazol-5-ilmetil]-etil}-amida del ácido ( $\pm$ )-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

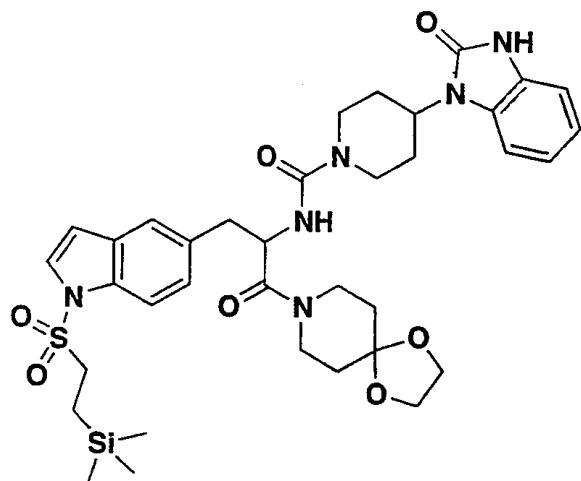


- 5 Purificado mediante la cromatografia en gel de sílice utilizando cloruro de metileno:metanol/trietilamina (90:10:0,5) como eluyente. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN, 500 MHz) δ 8,36 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 0,6H), 7,97 (dd, J = 8,8 Hz, 0,4 H), 7,74 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 0,6 H), 7,51 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 0,4 H), 7,18 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 8,5 Hz, 0,4 H), 6,02 (d, J = 8,5 Hz, 0,6 H), 5,06-5,01 (m, 1H), 4,52-4,50 (m, 1H), 4,39-4,34 (m, 1H), 4,27 (s, 1,2 H), 4,25 (s, 0,8 H), 4,00-3,97 (m, 2H), 3,45-3,40 (m, 2H), 3,20-3,08 (m, 2H), 2,81-2,74 (m, 2H), 2,56-2,39 (m, 8H), 2,27-2,24 (m, 1H), 2,20-2,16 (m, 1H), 1,68-1,57 (m, 4H), 1,52-1,45 (m, 4H), 1,41-1,34 (m, 4H), 1,06-1,01 (m, 1H), 0,80-0,75 (m, 2H), -0,07 (s, 9H). Espectro de Masas: 777,40 (MH)<sup>+</sup>.
- 10 15 {2-(4-Isobutil-piperazin-1-il)-2-oxo-1-[1-(2-trimetilsilani-ethanosulfonil)-1H-indol-5-ilmetil]-etil}-amida del ácido ( $\pm$ )-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico



- 20 RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN, 500 MHz) δ 9,75 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,48 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 7,04-7,02 (m, 1H), 7,00-6,97 (m, 2H), 6,72 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,01 (dd, J = 14,6, 7,2 Hz, 1H), 4,40-4,34 (m, 1H), 4,15-4,08 (m, 2H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,50-3,45 (m, 2H), 3,39-3,35 (m, 1H), 3,36-3,32 (m, 2H), 3,14-3,10 (m, 8H), 2,89-2,83 (m, 2H), 2,34-2,23 (m, 4H), 2,17-2,13 (m, 1H), 0,85 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,83-0,80 (m, 2H), -0,06 (s, 9H). Espectro de Masas: 736,40 (MH)<sup>+</sup>.
- 25

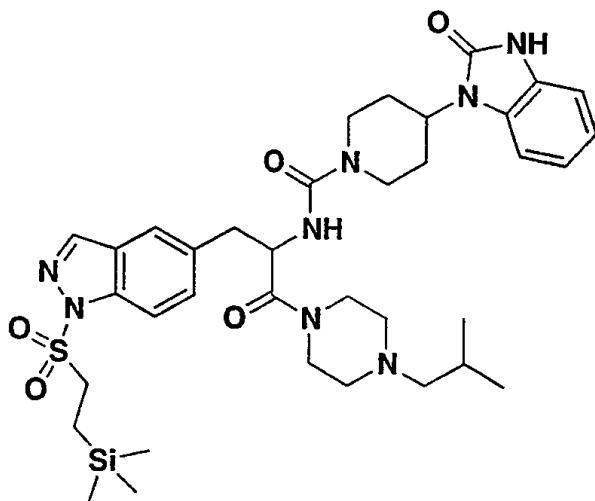
{2-(1,4-Dioxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-il)-2-oxo-1-[1-(2-trimetilsilanil-etanosulfonil)-1H-indol-5-ilmetil]-etil}-amida del ácido ( $\pm$ )-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico



5 RMN- $^1$ H (CD<sub>3</sub>CN, 500 MHz)  $\delta$  9,27 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,13-7,10 (m, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 7,01-6,98 (m, 2H), 6,72 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,05 (dd, J = 15,0, 7,3 Hz, 1H), 4,41-4,34 (m, 1H), 4,14-4,08 (m, 2H), 3,90-3,86 (m, 3H), 3,68-3,64 (m, 1H), 3,60-3,56 (m, 2H), 3,45-3,40 (m, 1H), 3,35-3,31 (m, 2H), 3,15 (dd, J = 13,4, 7,1 Hz, 1H), 3,05 (dd, J = 13,4, 7,0 Hz, 1H), 2,89-2,83 (m, 2H), 2,34-2,19 (m, 3H), 1,73-1,70 (m, 2H), 1,64-1,56 (m, 2H), 1,53-1,49 (m, 1H), 1,29-1,26 (m, 1H), 0,84-0,80 (m, 2H), -0,05 (s, 9H). Espectro de Masas: 737,37 (MH)<sup>+</sup>.

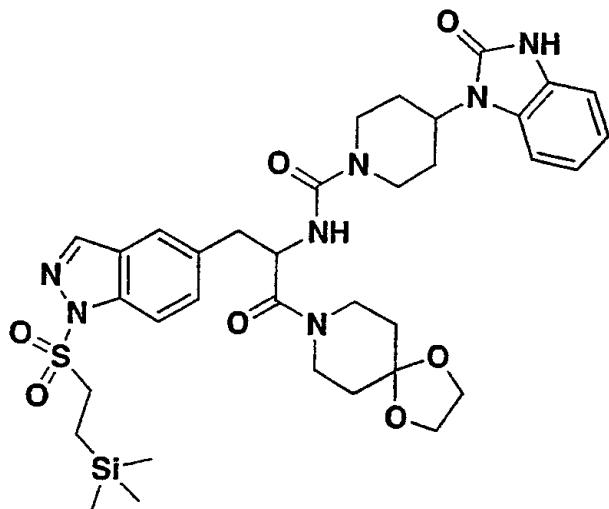
10 {2-(4-Isobutil-piperazin-1-il)-2-oxo-1-[1-(2-trimetilsilanil-etanosulfonil)-1H-indazol-5-ilmetil]-etil}-amida del ácido ( $\pm$ )-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico

15



20 RMN- $^1$ H (CD<sub>3</sub>CN, 500 MHz)  $\delta$  9,84 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,11-7,09 (m, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 7,02-6,98 (m, 2H), 5,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,02 (dd, J = 14,3, 7,3 Hz, 1H), 4,39-4,33 (m, 1H), 4,14-4,07 (m, 2H), 3,53-3,50 (m, 3H), 3,46-3,42 (m, 2H), 3,45-3,39 (m, 1H), 3,20-3,06 (m, 5H), 2,89-2,83 (m, 2H), 2,30-2,27 (m, 4H), 2,21-2,17 (m, 1H), 1,74-1,70 (m, 3H), 0,86 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,81-0,77 (m, 2H), -0,04 (s, 9H). Espectro de Masas: 737,40 (MH)<sup>+</sup>.

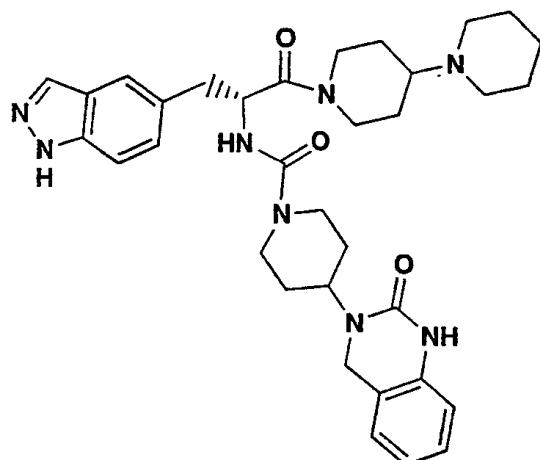
{2-(1,4-Dioxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-il)-2-oxo-1-[1-(2-trimetilsilanil-etanosulfonil)-1H-indazol-5-ilmetil]-etil}-amida del ácido ( $\pm$ )-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico



5 RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN, 500 MHz) δ 9,34 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,11-7,08 (m, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 7,02-6,98 (m, 2H), 5,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,06 (dd, J = 14,6, 7,3 Hz, 1H), 4,39-4,32 (m, 1H), 4,13-4,03 (m, 2H), 3,92-3,88 (m, 2H), 3,71-3,66 (m, 1H), 3,63-3,53 (m, 2H), 3,48-3,45 (m, 1H), 3,44-3,40 (m, 2H), 3,19 (dd, J = 13,4, 6,5 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 13,7, 7,3 Hz, 1H), 2,85 (t, J = 12,8 Hz, 2H), 2,32-2,20 (m, 4H), 1,73-1,70 (m, 2H), 1,67-1,51 (m, 3H), 1,38-1,33 (m, 1H), 0,81-0,77 (m, 2H), -0,04 (s, 9H). Espectro de Masas: 738,32 (MH)<sup>+</sup>.

Ejemplo 2

15 [2-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-1-(1H-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-etil]-amida () del ácido (*R*)-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



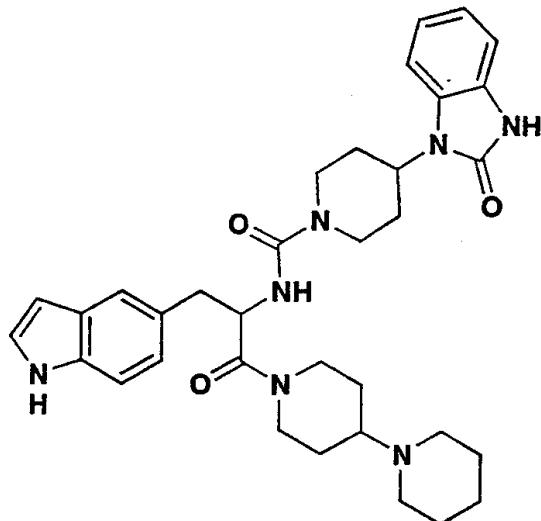
20 Una solución de {2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-2-oxo-1-[1-(2-trimetilsilanil-etanosulfonil)-1H-indazol-5-ilmetil]-etil}-amida del ácido (*R*)-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (568 mg, 0,73 mmol) fluoruro de cesio (1,11 g, 7,31 mmol) se calentó a 80 °C en acetonitrilo (50 ml) durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se sometió a cromatografía en columna con evaporación instantánea (cloruro de metileno/metanol/triethylamina, 94:5:1) para proporcionar 280 mg (rendimiento del 63 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco con un ee del 98,2 % mediante el análisis de la CLAR utilizando una columna Chirocel OD con 20 % de B (A = etanol, B = dietilamina al 0,05 % en hexanos) como eluyente (Tiempos de retención: 9,51 min para el compuesto del título y 15,9 min para el enantiómero *S*). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) δ 8,04 (s, 0,75H), 8,03 (s, 0,25H), 7,67 (s, 0,75H), 7,65 (s, 0,25H), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 0,75H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 0,25H), 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 0,75H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 0,25H), 7,19-7,12 (m, 2H), 6,97-6,94 (m, 1H), 6,80 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,08-5,05 (m, 1H), 4,60-4,53 (m, 1H), 4,48-4,40 (m, 1H), 4,37 (s, 1,5H), 4,26 (s, 0,5H), 4,24-4,14 (m, 2H), 4,06-3,97 (m, 1H), 3,15 (d, J = 7,9 Hz, 1,5H), 3,12-3,05 (m, 0,5H), 2,94-2,86 (m, 3H), 2,57-2,51 (m, 1,5H), 2,47-

2,42 (m, 1H), 2,37-2,33 (m, 0,75H), 2,03-2,02 (m, 1,5H), 1,87-1,75 (m, 3,75H), 1,73-1,68 (m, 2H), 1,67-1,54 (m, 3H), 1,53-1,44 (m, 4H), 1,43-1,34 (m, 2H), 1,30-1,26 (m, 1H), 0,83-0,77 (m, 0,75H), -0,16 a -0,24 (m, 0,75H). Espectro de Masas: 613 (MH)<sup>+</sup>.

5 Preparado de manera similar:

Ejemplo 3

10 [2-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-1-(1*H*-indol-5-ilmetil)-2-oxo-etil]-amida del ácido ( $\pm$ )-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico

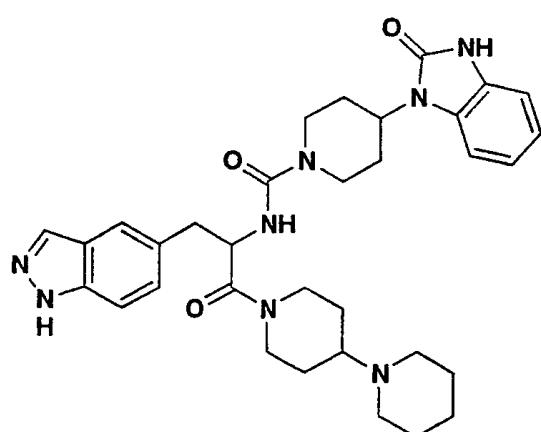


15 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz)  $\delta$  10,99 (s, 0,6 H), 10,96 (s, 0,4 H), 10,85 (s, 1H), 7,41 (s, 0,4H), 7,36 (s, 0,6H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 0,6H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,16-7,14 (m, 1H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 0,4 H), 7,02-6,96 (m, 4H), 6,81 (s amplio, 1H), 6,37-6,35 (m, 1H), 4,86 (q, J = 8,0 Hz, 0,6 H), 4,80 (q, J = 7,5 Hz, 0,4-H), 4,45 (s amplio, 1H), 4,38-4,32 (m, 1H), 4,21-4,16 (m, 1H), 3,98 (s amplio, 1H), 3,18 (d, J = 5,2 Hz, 0,6H), 3,04-2,92 (m, 2,4 H), 2,82-2,74 (m, 4H), 2,37-2,33 (m, 2H), 2,25-2,08 (m, 4H), 2,04-1,90 (m, 2H), 1,47-1,24 (m, 10H), 0,75-0,71 (m, 1H). CL/EM: *t*<sub>R</sub> = 1,90 min, 598,42 (MH)<sup>+</sup>.

20

Ejemplo 4

25 [2-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-1-(1*H*-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-etil]-amida del ácido ( $\pm$ )-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico

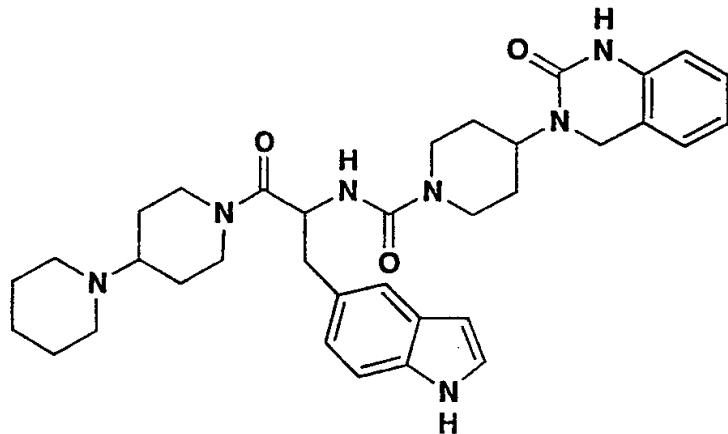


30 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz)  $\delta$  10,70 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,2 Hz, 0,6H), 8,11 (s, 0,4H), 8,00 (s, 0,6H), 7,89 (d, J = 9,1 Hz, 0,4 H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,50-7,43 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 6,99-6,95 (m, 2H), 6,85 (s amplio, 1H), 4,89-4,80 (m, 1H), 4,45-4,31 (m, 2H), 4,18-4,00 (m, 2H), 3,26-3,16 (m, 1H), 3,09-2,96 (m, 2H), 2,82-2,73 (m, 4H), 2,38-2,34 (m, 2H), 2,24-2,08 (m, 4H), 2,03-1,88 (m, 2H), 1,47-1,22 (m, 10H), 0,90-0,84 (m, 1H). CL/EM: *t*<sub>R</sub> = 1,73 min, 599,32 (MH)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 5

[2-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-1-(1H-indol-5-ilmetil)-2-oxo-etil]-amida del ácido ( $\pm$ )-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

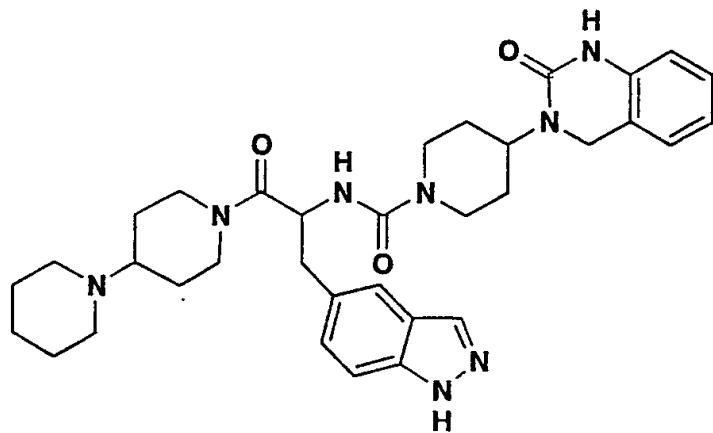
5



Una mezcla de {2-[1,4']bipiperidinil-1'il-2-oxo-1-[1-(2-trimetilsilanil-ethanosulfonil)-1H-indol-5-ilmetil]-etil}-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (52 mg, 0,067 mmol), fluoruro de cesio (51 mg, 0,33 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se calentó a 80 °C durante 4 h. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice utilizando cloruro de metileno/metanol/trietilamina (93:5:2) como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (rendimiento del 70 %). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN, 500 MHz) δ 9,30 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 0,6 H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 0,4 H), 7,24-7,21 (m, 1H), 7,19 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 7,06 (d, J = 8,2 Hz, 0,6 H), 7,02 (d, J = 8,2 Hz, 0,4 H), 6,95 (t, J = 7,4 Hz, 1, 4,04-3,93 (m, 1H), 3,07-3,02 (m, 1,6 H), 2,95 (dd, J = 13,7, 7,1 Hz, 0,4 H), 2,85-2,72 (m, 3H), 2,56-2,37 (m, 3H), 2,42-2,37 (m, 1H), 1,99-1,95 (m, 7H), 1,76-1,51 (m, 8H), 1,45-1,40 (m, 3H). CL/EM: t<sub>R</sub> = 1,91 min, 612,44 (MH)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 6

20 [2-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-1-(1H-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-etil]-amida del ácido ( $\pm$ )-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

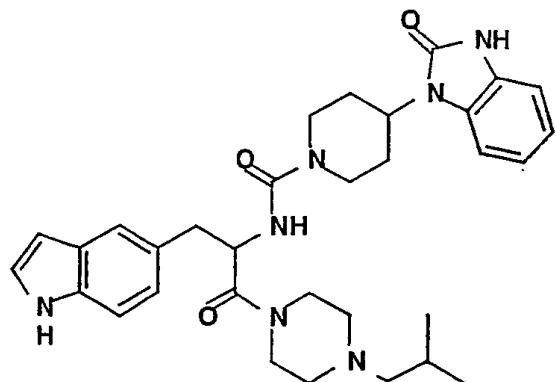


25 Purificado mediante la cromatografía en gel de sílice utilizando cloruro de metileno:metanol:trietilamina (93:5:2) como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (rendimiento del 90 %). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) δ 8,04 (s, 0,7 H), 8,02 (s, 0,3 H), 7,67 (s, 0,7 H), 7,65 (s, 0,3H), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 0,7 H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 0,3 H), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 0,7 H), 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 0,3 H), 7,19-7,12 (m, 2H), 6,97-6,94 (m, 1H), 6,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,08-5,05 (m, 1H), 4,59-4,54 (m, 1H), 4,48-4,42 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,27-4,20 (m, 2H), 4,04 (d, J = 13,4 Hz, 0,3 H), 3,99 (d, J = 13,4 Hz, 0,7 H), 3,19-3,08 (m, 2H), 2,94-2,86 (m, 3H), 2,57 (s amplio, 2H), 2,51-2,36 (m, 2H), 2,07-2,05 (m 1H), 1,90-1,31 (m, 16 H). CL/EM: t<sub>R</sub> 1,85 min, 613,44 (MH)<sup>+</sup>. El enantiómero (R), cuya síntesis discreta se describe anteriormente (ejemplo 1), se obtuvo mediante la separación quirala del racemato al emplear las siguientes condiciones: columna preparativa Chiracel OD, 50 x 500 mm, 20  $\mu$ m; A = EtOH, B = dietilamina al 0,05 %/hexano; 20 % de B a 65 ml/min durante 45 min; tiempos de retención: 20,5 min para el

enantiómero R y 32,8 min para el enantiómero S.

Ejemplo 7

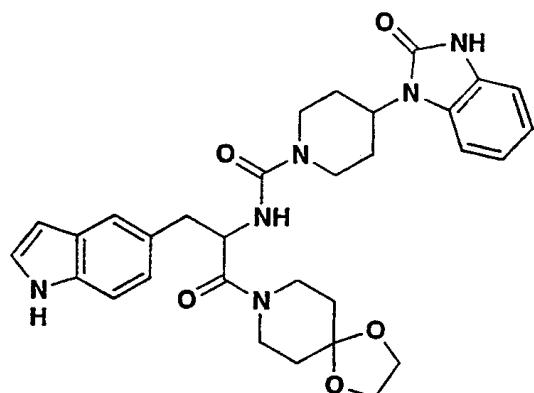
- 5 [1-(1H-indol-5-ilmetil)-2-(4-isobutil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido ( $\pm$ )-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico



- 10 CL/EM:  $t_R = 2,05$  min, 572,31 (MH)<sup>+</sup>.

Ejemplo 8

- 15 [2-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-il)-1-(1H-indol-5-ilmetil)-2-oxo-etil]-amida del ácido ( $\pm$ )-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico

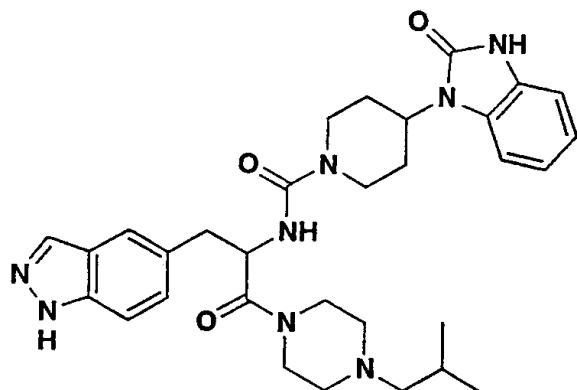


- CL/EM:  $t_R = 2,35$  min, 573,26 (MH)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 9

[1-(1H-indazol-5-ilmetil)-2-(4-isobutil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido ( $\pm$ )-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico

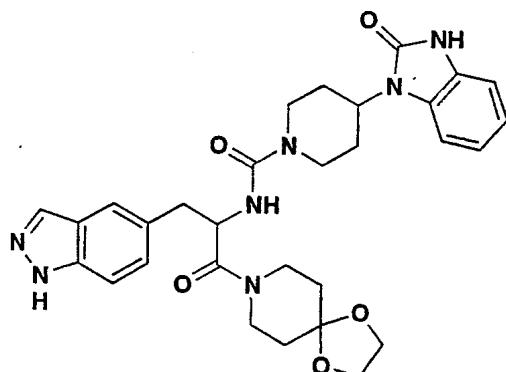
5



CL/EM:  $t_R = 1,86$  min, 573,28 (MH)<sup>+</sup>.

## 10 Ejemplo 10

[2-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-il)-1-(1H-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-etil]-amida del ácido ( $\pm$ )-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico

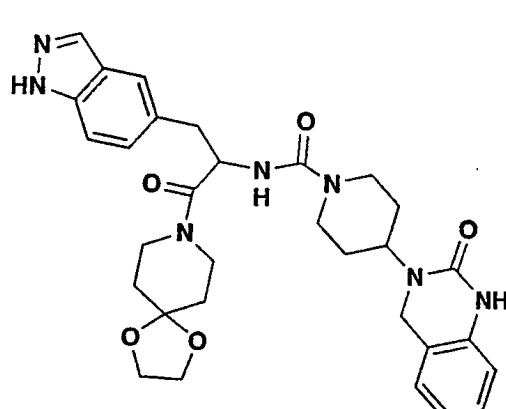


15

CL/EM:  $t_R = 2,18$  min, 574,23 (MH)<sup>+</sup>.

## 20 Ejemplo 11

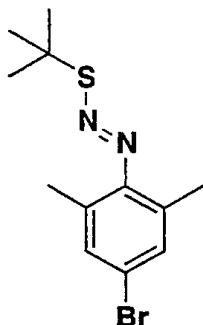
[2-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-il)-1-(1H-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-etil]-amida del ácido ( $\pm$ )-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



5 A una solución del ácido 3-(1*H*-indazol-5-*i*l)-2-{{4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-*i*l)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico (95 mg, 0,21 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,82 mmol) en dimetilformamida (5 ml) se le añadió una solución de 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano (32 mg, 0,23 mmol) y PyBOP® (107 mg, 0,21 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Todo el disolvente se retiró utilizando alto vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna con evaporación instantánea utilizando cloruro de metileno/metanol/trietilamina (93:5:2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (67 mg, rendimiento del 56 %). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 10,52 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 7,16 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,94 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,64 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,16 (dd, *J* = 15,0, 6,7 Hz, 1H), 4,56-4,49 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,11 (t amplio, *J* = 15,6 Hz, 2H), 3,92-3,84 (m, 4H), 3,73-3,69 (m, 1H), 3,60-3,56 (m, 1H), 3,48-3,43 (m, 1H), 3,22-3,17 (m, 1H), 3,11 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,90-2,85 (m, 2H), 2,68-2,60 (m, 4H), 1,67-1,61 (m, 2H), 1,54-1,49 (m, 2H). Espectro de Masas: 588 (MH)<sup>+</sup>.

10 Sulfuro de 4-bromo-2,6-dimetilfenildiazo-t-butilo

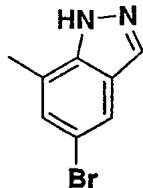
15



20 La 4-bromo-2,6-dimetilanilina (20,00 g, 100 mmol) se molió para formar un polvo con un mortero y mano de mortero y luego se suspendió en ácido clorhídrico al 24 % (41 ml). La mezcla agitada se enfrió a -20 °C y se trató gota a gota con nitrito de sodio (7,24 g, 1,05 equiv.) en agua (16 ml) durante 40 min mientras que la temperatura se mantenía debajo de -5 °C. Despues de 30 min adicionales de -5 °C a -20 °C, la mezcla se amortiguó a aproximadamente pH 5 con acetato de sodio sólido. Esta mezcla (mantenida a aproximadamente -10 °C) se añadió en porciones a una solución agitada de t-butil-tiol (11,3 ml, 1 equiv.) en etanol (100 ml) a 0 °C durante aproximadamente 10 min. Despues de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y luego se añadió hielo triturado (aproximadamente 150 ml). La mezcla se almacenó en un refrigerador durante toda la noche. El sólido de color café claro, resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en alto vacío durante varias h (26,90 g, 89 %). El compuesto pareció ser estable como un sólido pero se sometió a una descomposición significante cuando se intentó la recristalización de etanol. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 1,58 (9H, s), 1,99 (6H, s), 7,21 (2H, s). Espectro de Masas: 303,05 (MH)<sup>+</sup>.

25

30 5-Bromo-7-metilindazol

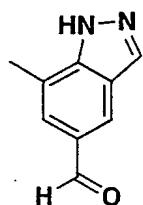


35 En un matraz de fondo redondo secado en llama, se combinaron el sulfuro de 4-bromo-2,6-dimetilfenildiazo-t-butilo (12,50 g, 41,5 mmol) y el t-butóxido de potasio (46,56 g, 10 equiv.). Se añadió una barra de agitación y la mezcla se colocó en nitrógeno. A esto se le añadió DMSO seco (120 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se vertió cuidadosamente en una mezcla de hielo triturado (400 ml) y ácido clorhídrico al 10 % (200 ml). La suspensión resultante se dejó reposar a 4 °C durante toda la noche y el sólido se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido en bruto se disolvió en cloruro de metileno/metanol 5:1 y la solución se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para proporcionar el producto como un sólido blanquecino (7,60 g, 87 %). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) δ 2,51 (3H, s), 7,22 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,94 (1H, s). Espectro de Masas: 211,03 (MH)<sup>+</sup>.

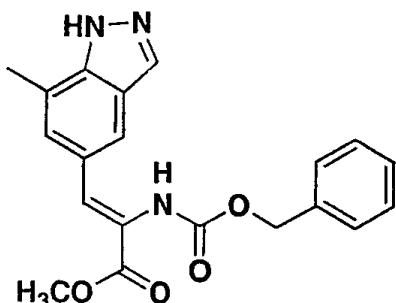
40

45

## 7-Metilindazol-5-carboxaldehido

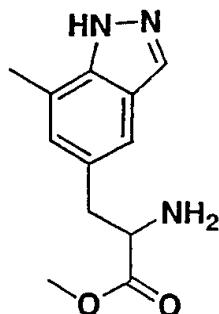


- 5 El 5-bromo-7-metilindazol (6,10 g, 28,9 mmol) e hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 1,27 g, 1,1 equiv.) se pesaron en un matraz de fondo redondo secado en llama que contenía una barra de agitación magnética. En una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió tetrahidrofurano seco (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, tiempo durante el cual se volvió homogénea. La mezcla agitada se enfrió a -70 °C y la solución de sec-butil-litio en ciclohexano (1,4M, 45 ml, 2,2 equiv.) se añadió durante varios minutos.
- 10 Después de 1 h a -70 °C, se añadió dimetilformamida (10 ml) durante varios minutos. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Luego se enfrió a 0 °C y se trató cuidadosamente con ácido clorhídrico 1N (60 ml). Después de algunos minutos, se añadió bicarbonato de sodio sólido para basificar la mezcla a pH 9-10. Las capas se separaron y la fase acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas, combinadas se extrajeron con sulfato ácido de sodio 0,8M (3 x 125 ml). Las fases acuosas, combinadas se lavaron con acetato de etilo (100 ml) y luego el pH se ajustó a aproximadamente 10 con hidróxido de sodio sólido. La suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las fases orgánicas, combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio) y se evaporaron para proporcionar el producto como un sólido de color castaño claro (3,01 g, 65 %). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 2,63 (3H, s), 7,73 (1H, s), 8,12 (1H, s), 8,25 (1H, s), 10,03 (1H, s). Espectro de Masas: 161,06 (MH)<sup>+</sup>.
- 15
- 20 Éster metílico del ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-acrílico



- 25 Una solución agitada de éster trimetílico de N-benciloxicarbonil- $\alpha$ -fosfonoglicina (5,51 g, 1,2 equiv.) en tetrahidrofurano (30 ml) a temperatura ambiente se trató con tetrametilguanidina (1,91 ml, 1,1 equiv). Después de 10 min, se añadió 7-metilindazol-5-carboxaldehido (2,22 g, 13,86 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). La desaparición del material de partida se monitoreó mediante la CCD y la CL/EM. Después de 5 días a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con ácido fosfórico al 2 % y salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó. El residuo se purificó mediante la cromatografía con evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano 1) 1:1 y 2) 2:1 para proporcionar el producto como una espuma incolora (4,93 g, 97 %). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 2,43 (3H, s), 3,80 (3H, s), 5,12 (2H, s), 6,66 (1H, s), 7,28 (5H, s amplio), 7,33 (1H, s), 7,47 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,96 (1H, s). Espectro de Masas: 366,16 (MH)<sup>+</sup>.
- 30
- 35

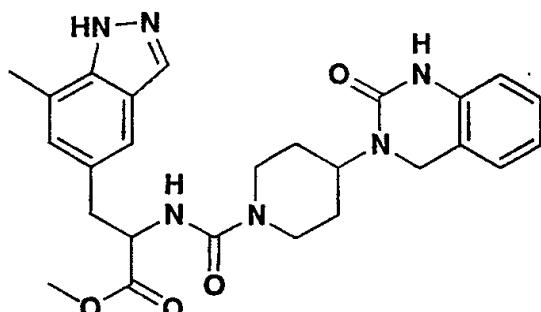
Éster metílico del ácido ( $\pm$ )-2-amino-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-propiónico



- 5 Una solución de éster metílico del ácido 2-bencoxicarbonilamino-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-acrílico (4,93 g, 13,49 mmol) en metanol (125 ml) se desgasificó al burbujeo de nitrógeno a través de ésta durante 30 min y luego se añadió cuidadosamente paladio al 10 % sobre carbón vegetal (0,6 g). La mezcla se hidrogenó a una presión de 275,79 KPa (40 psi) en un aparato agitador Parr durante toda la noche. El catalizador se retiró por filtración a través de un lecho de celite y el producto filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto como una espuma incolora (3,62 g, cuantitativo). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) δ 2,45 (3H, s), 2,99 (1H, Abq), 3,22 (1H, Abq), 3,74 (3H, s), 3,89 (1H, m), 6,91 (1H, s), 7,31 (1H, s), 7,73 (1H, s). Espectro de Masas: 234,11 (MH)<sup>+</sup>.
- 10

Ejemplo 12

- 15 Éster metílico del ácido ( $\pm$ )-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-{{4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico

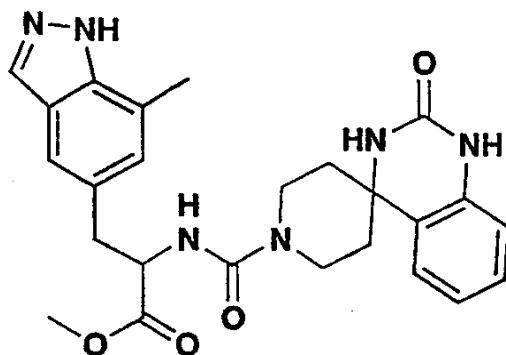


- 20 Una solución agitada de éster metílico del ácido ( $\pm$ )-2-amino-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-propiónico (162,9 mg, 0,698 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) a temperatura ambiente se trató con diimidazol de carbonilo (113,2 mg, 1 equiv.). Despues de 1,5 h a temperatura ambiente se añadió la 3-piperidin-4-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona (161,5 mg, 1 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Un producto precipitado de color blanco que se había formado se mostró que era el producto deseado. El disolvente se evaporó y el residuo se trituró con cloruro de metileno. El producto se recogió por filtración, se lavó con cloruro de metileno y se secó al vacío para proporcionar un sólido de color blanco (241,5 mg, 71 %). Algo del producto permaneció en los licores madre. RMN-<sup>1</sup>H (DMF-d<sub>7</sub>, 500 MHz) δ 1,75 (4H, m), 2,78 (3H, s), 2,7-3,1 (4H, m), 3,35 (2H, m), 3,86 (3H, s), 4,44 (2H, s), 4,57 (1H, m), 4,72 (1H, m), 7,11 (3H, m), 7,31 (1H, s), 7,34 (2H, m), 7,72 (1H, s), 9,34 (1H, s). Espectro de Masas: 491,13 (MH)<sup>+</sup>.
- 25

- 30 Preparado de manera similar:

## Ejemplo 13

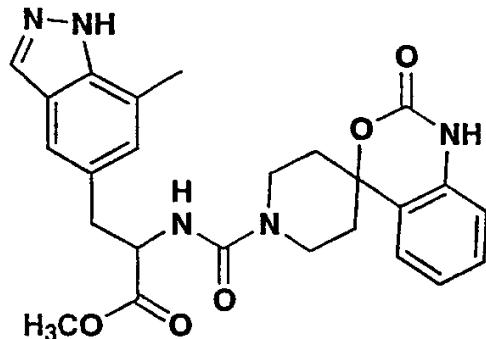
5 Éster metílico del ácido 3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-[2',3'-dihidro-2'-oxoespiro-(piperidin-4,4'-(1H)-quinazolin)carbonilamino]-propiónico.



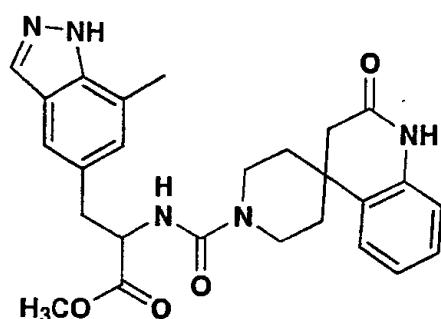
10 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,59 (4H, m), 2,46 (3H, s), 3,00-3,08 (4H, m), 3,6 (3H, S), 3,78-3,81 (2H, m), 4,30-4,32 (1H, m), 6,78-6,88 (4H, m), 7,03 (1H, s), 7,10 (1H, m), 7,13 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,96 (1H, s), 9,12 (1H, s). Espectro de  
Masas: 477,11 (MH)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 14

15 Éster metílico del ácido 3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-(1,2-dihidro-2-oxoespiro-4H-3,1-dihidro-benzoxazin-4'4-piperidin-carbonilamino)-propiónico

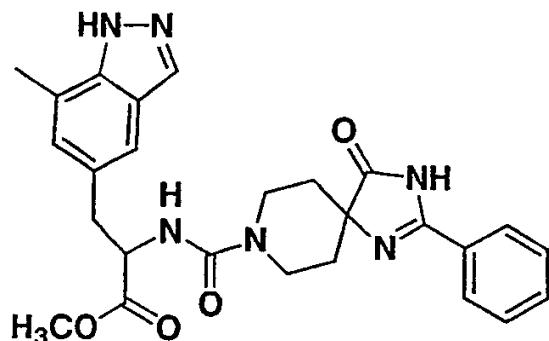


20 Espectro de Masas: 478,15 (MH)<sup>+</sup>.  
Éster metílico del ácido 3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2{3',4'-dihidro-2'-oxoespiro-(piperidin-4,4'-(1H)-quinolincarbonilamino)-propiónico}



25 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,42-1,56 (4H, m), 2,47 (3H, s), 2,50-2,54 (1H, d), 2,60-2,64 (1H, d), 2,98-3,06 4H, m), 3,60 (3H, s), 3,80 (2H, m), 4,30 (1H, m), 6,86 (2H, d), 6,95 (2H, m), 7,15 (1H, m), 7,40 (1H, s), 7,95 (1H, s), 8,32 (1H, s), 10,14 (1H, s), 13,05 (1H, s). Espectro de Masas: 476,17 (MH)<sup>+</sup>.

Éster metílico del ácido 3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-[2'-fenil-1',3',8'-traza-espiro(4',5')deo-1-en-8-carbonilamino]-propiónico

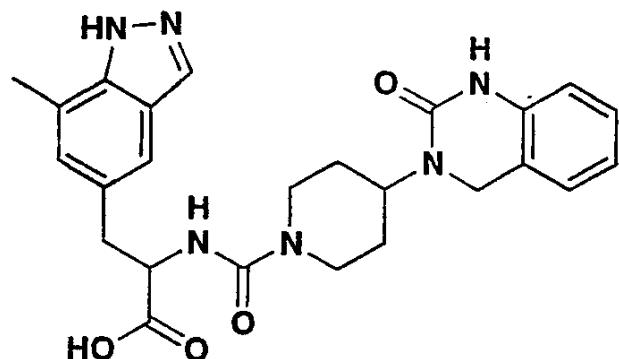


5

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,50 (2H, m), 1,68 (2H, m), 2,46 (3H, s se sobrepuso con DMSO), 3,05 (2H, m), 3,30 (2H, m), 3,60 (3H, s), 3,86 (2H, m), 4,28 (1H, m), 6,98 (1H, d), 7,04 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,58 (2H, m), 7,65 (1H, m), 8,00 (1H, s), 8,04 (2H, m). Espectro de Masas: 489,15 (MH)<sup>+</sup>.

10 Ejemplo 15

Ácido propiónico (±)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-



15

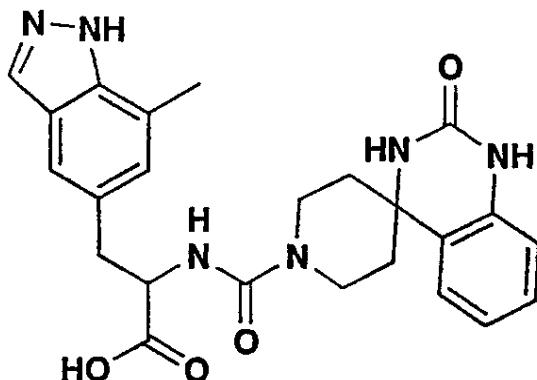
Una suspensión de éster metílico del ácido (±)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico (240,0 mg, 0,489 mmol) en tetrahidrofurano/metanol 1:1 (20 ml) a temperatura ambiente se trató con una solución de hidróxido de litio (140,5 mg, 7 equiv.) en agua (10 ml). Dentro de 20 1 min, la mezcla se volvió homogénea y se dejó reposar a 4 °C durante toda la noche. Los disolventes se evaporaron a aproximadamente 30 °C y el pH se ajustó a aproximadamente 1 con ácido clorhídrico 1N. La suspensión resultante de color blanco se almacenó a 4 °C durante varias horas y el producto se recogió por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de agua y se secó al vacío (169,0 mg, 73 %). Se añadió cloruro de sodio sólido al producto filtrado, dando como resultado la precipitación de más producto (5,2 mg, rendimiento total 25 del 75 %). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) δ 1,2-1,7 (4H, m), 2,58 (3H, s), 2,5-3,2 (4H, m), 3,35 (2H, m), 4,15 (2H, m), 4,36 (1H, m), 4,60 (1H, m), 6,79 (1H, d), 6,96 (1H, t), 7,18 (3H, m), 7,49 (1H, s), 8,00 (1H, s). Espectro de Masas: 477,13 (MH)<sup>+</sup>.

Preparado de manera similar:

30

Acido  
propiónico

3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-[2',3'-dihidro-2'-oxoespiro-(piperidin-4,4'-(1H)-quinazolincarbonilamino]-

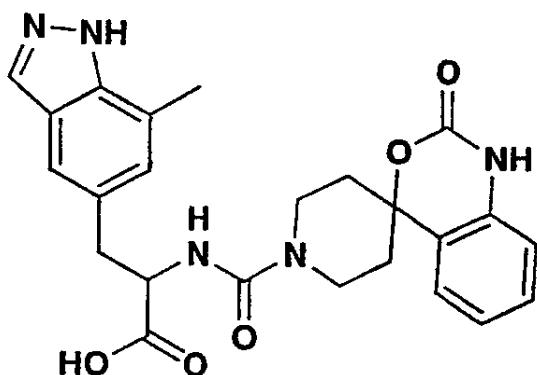


5

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,58 (4H, m), 2,46 (3H, s), 3,00-3,23 (3H, m), 3,78-3,91 (3H, m), 3,88 (2H, m) 4,28 (1H, s), 6,70 (1H, d), 6,75-6,85 (3H, m), 7,04 (1H, d), 7,11 (1H, m) 7,18 (1H, s), 7,96 (1H, s), 13,02 (1H, m). Espectro de Masas: 463,09 (MH)<sup>+</sup>.

10

Éster metílico del ácido 3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-(1,2-dihidro-2-oxoespiro-4H-3,1-dihidro-benzoxazin-4'4-piperidin-carbonilamino)-propiónico

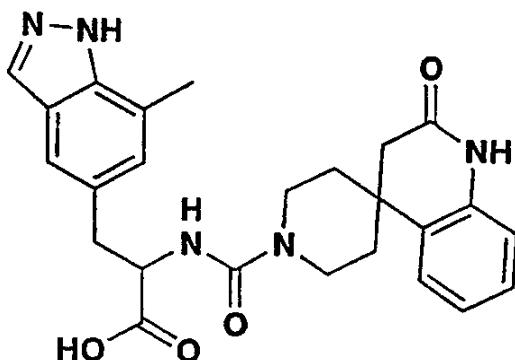


15

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,63-1,98 (4H, m), 2,46 (3H, s, 7-Me se sobrepuso con DMSO), 2,98-3,32 (4H, m), 3,90 (2H, m), 4,28 (1H, m), 6,78 (1H, d), 6,87 (2H, m), 6,96 (1H, m), 7,05 (1H, s), 7,24 (1H, m), 7,41 (1H, s), 7,96 (1H, s), 10,22 (1H, s) 12,42 (1H, amplio) 13,02 (1H, m). Espectro de Masas: 464,07 (MH)<sup>+</sup>.

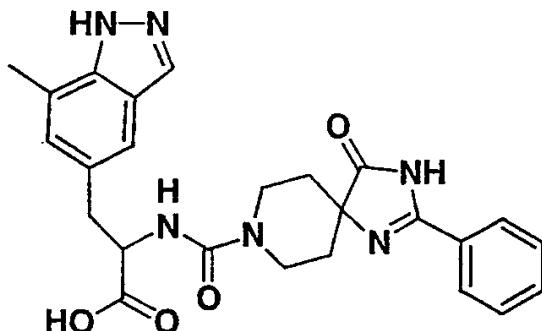
20

Acido  
propiónico



5 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,39-1,45 (2H, m), 1,53-1,56 (2H, m), 2,46 (3H, s), 2,50-2,54 (1H, d), 2,60-2,63 (1H, d), 2,88-3,00 (3H, m), 3,09-3,11 (1H, m), 3,78-3,81 (2H, m), 4,27 (1H, m), 6,69-6,70 (1H, d), 6,86-6,87 (1H, d), 6,93-6,94 (1H, m) 6,99-7,00 (1H, m), 7,05 (1H, m), 7,41 (1H, s), 7,95 (1H, s), 10,13 (1H, s), 12,50 (1H, m), 13,03 (1H, m). Espectro de Masas: 462 (MH)<sup>+</sup>.

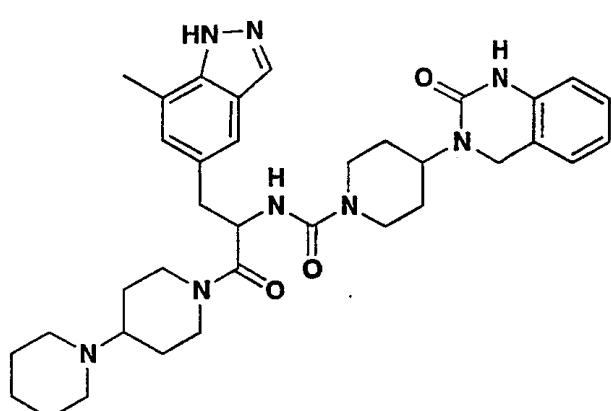
Acido 3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-[2'-fenil-1',3',8'-traza-espiro(4',5')deo-1-en-8-carbonilamino]-propiónico



10 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,36 (2H, m), 1,63 (2H, m), 2,46 (3H, s se sobrepuso con DMSO), 2,98-3,03 (2H, m), 3,09-3,11 (2H, m), 3,86 (2H, m), 4,21 (1H, m), 6,69 (1H, m), 7,04 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,52-7,58 (3H, m), 7,99 (3H, m), 11,55 (1H, m), 13,00 (1H, m). Espectro de Masas: 475,08 (MH)<sup>+</sup>.

Ejemplo 16

15 [2-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-1-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-etil]-amida del ácido (±)-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



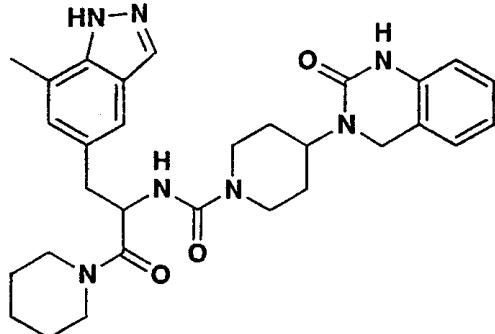
20 Una solución agitada de ácido (±)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino]-propiónico (65,7 mg, 0,138 mmol) en dimetilformamida/cloruro de metileno 2:1 (1,5 ml) a 0 °C se trató con 4-(1-piperidil)-piperidina (46,5 mg, 2 equiv.), diisopropiletilamina (0,048 ml, 2 equiv.) y PyBOP® (75,5 mg, 1,05 equiv.). El baño de hielo se dejó fundir y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Los disolventes se retiraron en alto vacío y el residuo se purificó mediante la cromatografía con evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con cloruro de metileno/metanol 18:1 que contenía trietilamina al 1 % para proporcionar el producto como un sólido de color amarillo pálido (80,4 mg, 93 %). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) δ -0,28 (1H, m), 0,75 (1H, m), 1,2-2,0 (12H, m), 2,08 (2H, m), 2,4-2,5 (3H, m), 2,59 (3H, s), 2,68 (2H, m), 2,90 (4H, m), 3,08 (4H, m), 3,9-5,1 (4H, varios m), 6,81 (1H, d), 6,96 (1H, t), 7,16 (3H, m), 7,49 (1H, s), 8,03 (1H, s). Espectro de Masas: 627,29 (MH)<sup>+</sup>.

Preparado de manera similar:

## Ejemplo 17

[1-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-2-piperidin-1-il-etyl]-amida del ácido ( $\pm$ )-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

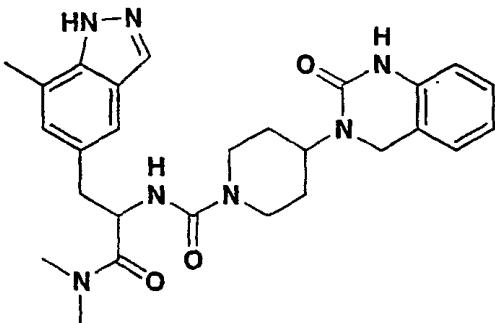
5



10 RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz)  $\delta$  0,87 (1H, m), 1,33 (1H, m), 1,47 (2H, m), 1,80 (6H, m), 2,57 (3H, s), 2,89 (2H, m), 3,06 (2H, m), 3,18 (4H, m), 3,40 (2H, m), 3,61 (1H, m), 4,16 (1H, m), 4,28 (1H, Abq), 4,43 (1H, m), 5,02 (1H, m), 6,51 (1H, d), 6,79 (1H, d), 6,96 (1H, t), 7,11 (1H, d), 7,15 (1H, t), 7,48 (1H, s), 8,01 (1H, s). Espectro de Masas: 544,24 (MH)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 18

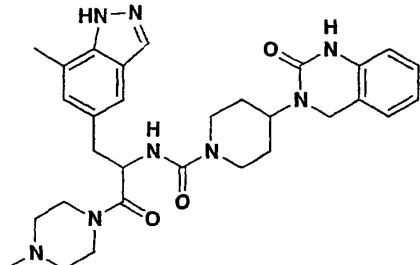
15 [1-dimetilcarbamoil-2-(7-metil-1H-indazol-5-il)-etyl]-amida del ácido ( $\pm$ )-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



20 RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz)  $\delta$  1,12 (2H, d), 1,64 (2H, m), 2,57 (3H, s), 2,74 (1H, m), 2,87 (3H, s), 2,89 (3H, s), 2,86 (2H, m), 3,07 (2H, m), 3,20 (1H, m), 4,17 (1H, m), 4,25 (1H, Abq), 4,43 (1H, m), 4,97 (1H, M), 6,79 (1H, d), 6,95 (1H, t), 7,0-7,4 (3H, m), 7,48 (1H, d), 8,01 (1H, s). Espectro de Masas: 504,15 (MH)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 19

25 [1-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etyl]-amida del ácido ( $\pm$ )-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

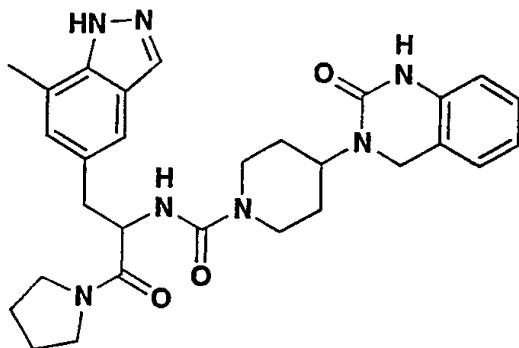


30 RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz)  $\delta$  1,30 (2H, m), 1,66 (2H, m), 1,78 (1H, m), 1,90 (1H, m), 2,00 (3H, s), 2,19 (1H, m), 2,35 (1H, m), 2,58 (3H, s), 2,88 (2H, m), 3,09 (2H, d), 3,10-3,45 (3H, m), 3,66 (1H, m), 4,19 (2H, d), 4,20 (2H, s), 4,43 (1H, m), 4,98 (1H, t), 6,80 (1H, d), 6,95 (1H, t), 7,11 (2H, m), 7,16 (1H, t), 7,47 (1H, s), 8,02 (1H, s). Espectro de Masas:

559,23 (MH)<sup>+</sup>.

Ejemplo 20

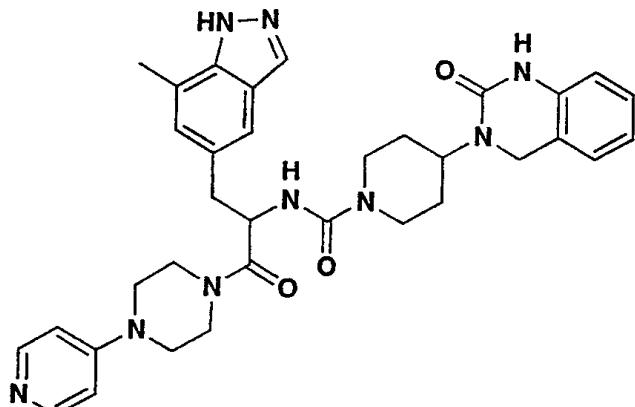
- 5 [1-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etyl]-amida del ácido ( $\pm$ )-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



- 10 RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) δ 1,40-1,90 (5H, m), 2,02 (3H, s amplio), 2,57 (3H, s), 2,86 (1H, m), 2,89 (2H, q), 3,09 (2H, m), 3,16 (1H, m), 3,25 (2H, m), 3,40 (1H, m), 3,56 (1H, m), 4,17 (2H, d), 4,27 (2H, s), 4,40 (1H, m), 4,69 (1H, t), 6,80 (1H, d), 6,95 (1H, t), 7,10 (1H, s), 7,16 (1H, m), 7,48 (1H, s), 7,53 (1H, m), 8,01 (1H, s). Espectro de Masas: 530,19 (MH)<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 21

[1-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-2-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-etyl]-amida del ácido ( $\pm$ )-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



20

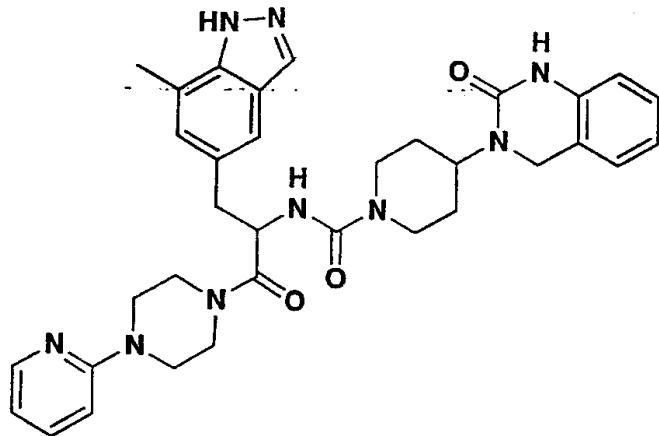
RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) δ 1,38 (1H, t), 1,68 (2H, m), 1,81 (1H, m), 2,30 (1H, m), 2,53 (3H, s), 2,95 (4H, m), 3,13 (2H, d), 3,22 (1H, m), 3,35-3,65 (4H, m), 3,79 (1H, m), 4,18 (2H, d), 4,31 (2H, s), 4,42 (1H, m), 4,99 (1H, t), 6,64 (2H, d), 6,80 (1H, d), 6,89 (1H, m), 6,96 (1H, t), 7,14 (3H, m), 7,51 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,10 (2H, d), 8,16 (1H, m).

25 Espectro de Masas: 622,26 (MH)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 22

[1-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-2-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido ( $\pm$ )-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

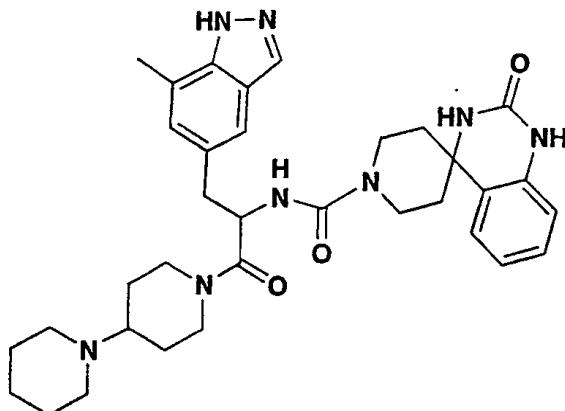
5



10 RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) δ 1,27 (1H, m), 1,38 (1H, m), 1,67 (2H, m), 1,84 (1H, m), 2,54 (3H, s), 2,65 (1H, m), 2,88 (2H, m), 3,15 (4H, m), 3,35 (1H, m), 3,58 (3H, m), 3,77 (1H, m), 4,18 (2H, d), 4,30 (2H, s), 4,42 (1H, m), 5,01 (1H, t), 6,62 (1H, d), 6,70 (1H, t), 6,80 (1H, d), 6,95 (1H, t), 7,10 (3H, m), 7,50 (1H, s), 7,54 (1H, t), 7,99 (1H, s), 8,05 (1H, t). Espectro de Masas: 622,25 (MH)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 23

15 ( $\pm$ )-1-(7-Metil-1H-imidazol-5-ilmetil)-2-[1,4-bipiperidin]-1-il-2-oxoetil]-2',3'-dihidro-2'-oxoespiro-[piperidin-4,4'-(1H)-quinazolin]-1-carboxamida

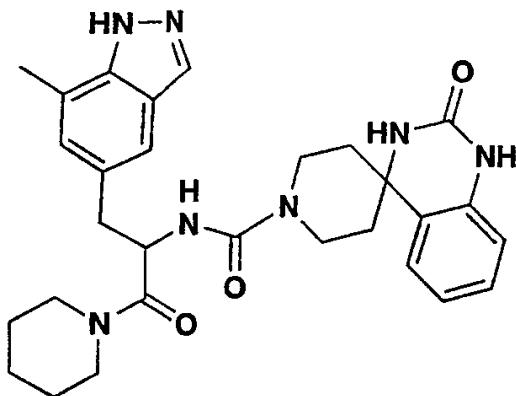


20 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ 1,2-1,73 (14H, m), 2,46 (3H, s), 2,75-3,24 (12H, m), 3,87 (2H, m), 4,45 (1H, m), 4,78-4,85 (1H, m), 6,80 (1H, m), 6,86 (1H, m), 7,05 (1H, m), 7,12 (1H, m), 7,21 (1H, m), 7,27 (2H, m), 7,98 (1H, m), 9,23 (1H, m). Espectro de Masas: 613,25 (MH)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 24

( $\pm$ )-1-(7-Metil-1H-imidazol-5-ilmetil)-2-(1-piperidinil)-2-oxoetil]-2',3'-dihidro-2'-oxoespiro-[piperidin-4,4'-(1H)-quinazolin]-1-carboxamida

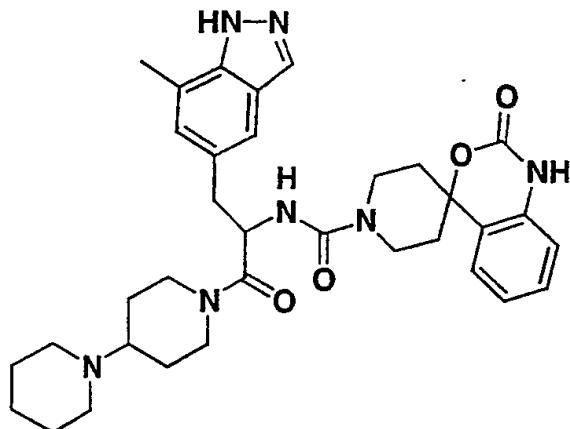
5



10 RMN- $^1$ H (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz)  $\delta$  0,87 (1H, m), 1,28-1,47 (5H, m), 1,74-1,85 (4H, m), 2,53 (3H, s), 3,02-3,38 (8H, m), 3,92 (2H, m), 5,02 (1H, m), 6,82 (1H, d), 6,99 (1H, d), 7,04-7,09 (2H, m), 7,17 (1H, m), 7,32 (2H, s), 7,45 (1H, s), 7,96 (1H, s). Espectro de Masas: 530,17 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 25

15 ( $\pm$ )-1-(7-Metil-1H-indazol-5-ilmetil)-2-[1,4-bipiperidin]-1-il-2-oxoetil]-1',2'-dihidro-2'-oxoespiro-[4H-3',1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1-carboxamida

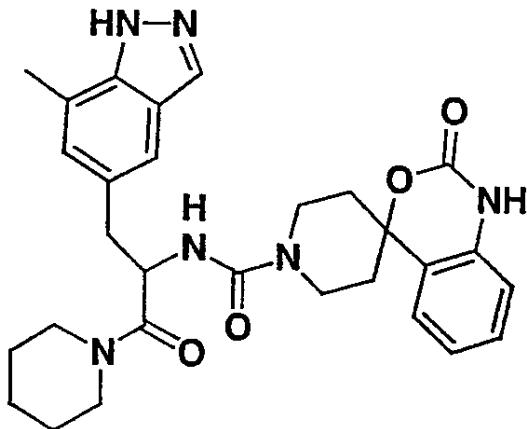


20 RMN- $^1$ H (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz)  $\delta$  1,88 (14H, m), 2,64 (3H, s), 2,78 (12H, m), 4,0 (2H, m), 4,4 (1H, m), 4,85 (1H, m), 6,80-6,88 (2H, m), 7,03 (2H, m), 7,11 (1H, m), 7,23 (1H, m), 7,36 (2H, m), 7,97 (1H, m). Espectro de Masas: 614,73 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 26

( $\pm$ )-1-(7-Metil-1H-imidazol-5-ilmetil)-2-(1-piperidinil)-2-oxoetil]-1',2'-dihidro-2'-oxoespiro-[4H-3',1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1-carboxamida

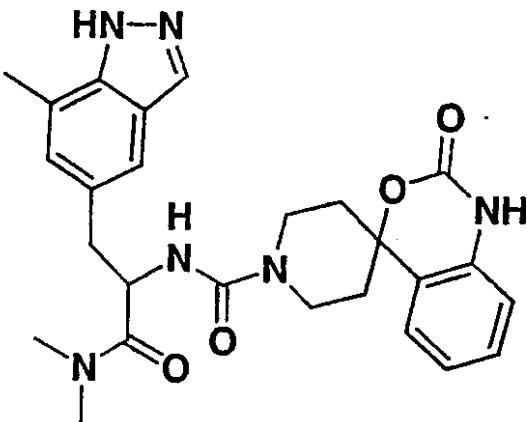
5



10 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ 1,15-1,91 (10H, m), 2,47 (3H, s), 2,95-3,05 (6H, m) 3,40 (4H, m) 3,95 (2H, d), 4,81 (1H, m), 6,81 (1H, d), 6,88 (1H, d), 6,94 (1H, m), 6,99 (1H, m), 7,04 (1H, s), 7,24 (1H, m), 7,37 (1H, s), 7,96 (1H, s).  
Espectro de Masas: 531,23 (MH)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 27

15 ( $\pm$ )-[1-Dimetilcarbamoil-2-(7-metil-1H-indazol-5-il)-etil]-1',2'-dihidro-2'-oxoespiro[4H-3',1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1-carboxamida

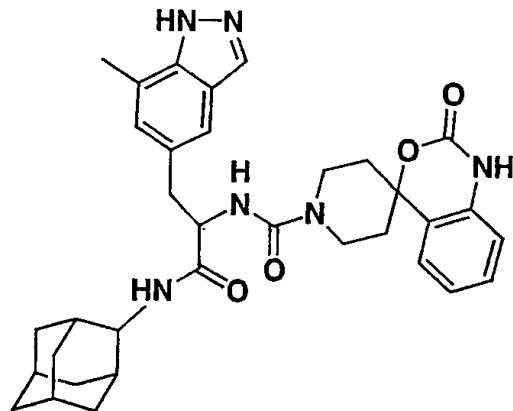


20 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ 1,68-1,88 (4H, m), 2,47 (3H, m), 2,79 (6H, s), 2,89-3,04 (4H, m), 3,96 (2H, d), 4,75 (1H, m), 6,81 (1H, d), 6,88 (1H, m), 6,93 (1H, m), 6,98 (1H, m), 7,05 (1H, s), 7,24 (1H, m), 7,43 (1H, s), 7,97 (1H, m), 8,32 (1H, s). Espectro de Masas: 491,14 (MH)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 28

( $\pm$ )-[1-(2-Adamantil-carbamoyl-2-(7-metil-1H-indazol-5-il)-ethyl]-1',2'-dihidro-2'-oxoespiro-[4H-3',1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1-carboxamida

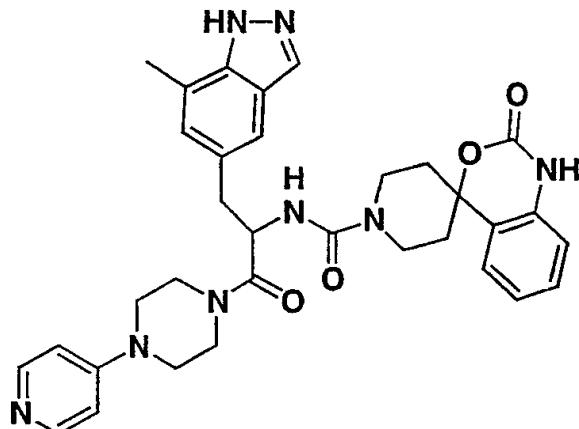
5



10 RMN- $^1$ H (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz)  $\delta$  1,40-1,95 (15H, m), 2,46 (3H, m), 2,89-3,07 (4H, m), 3,81 (1H, m), 3,90 (2H, m), 4,48 (1H, m), 6,74 (2H, m), 6,86 (1H, d), 6,97 (1H, m), 7,11 (1H, s), 7,24 (1H, m), 7,36 (1H, s), 7,44 (1H, s), 7,96 (1H, s).  
Espectro de Masas: 597,27 (MH)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 29

15 [1-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-2-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-ethyl]-amida del ácido ( $\pm$ )-1',2'-dihidro-2'-oxoespiro[4H-3',1-benzoxazin-4,4'-piperidin-1-carboxílico



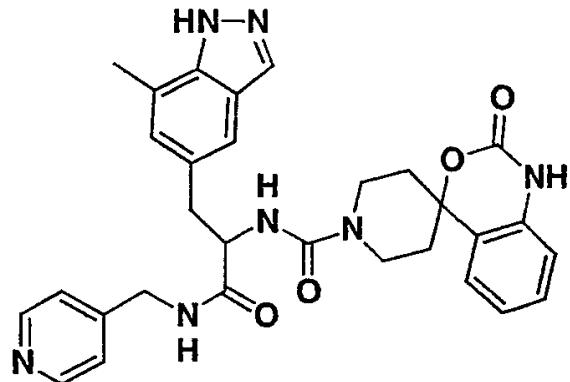
20 CL/EM:  $t_R$  = 1,56 min, 609,14 (MH)<sup>+</sup>.

20

## Ejemplo 30

{2-(7-metil-1H-indazol-5-il)-1-[(piridin-4-ilmetil)-carbamoil]-etil}-amida del ácido ( $\pm$ )-1',2'-dihidro-2'-oxoespiro-[4H-3',1-benzoxazin-4,4'-piperidin-1-carboxílico

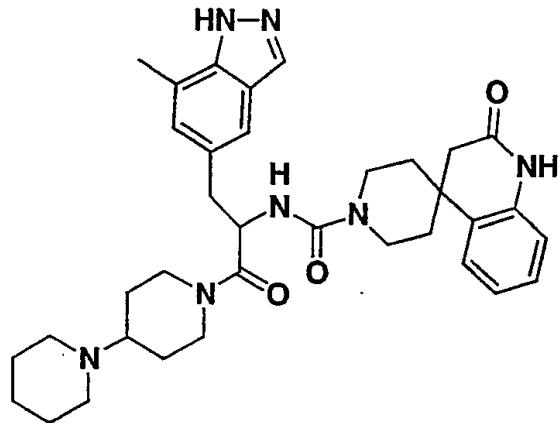
5



CL/EM:  $t_R$  = 1,49 min, 553,12 (MH)<sup>+</sup>.

## 10 Ejemplo 31

( $\pm$ )-1-(7-Metil-1H-indazol-5-ilmetil)-2-[1,4-bipiperidin]-1-il-2-oxoetil]3',4'-dihidro-2'-oxoespiro-[piperidin-4,4'-(1H)-quinolin]-1-carboxamida



15

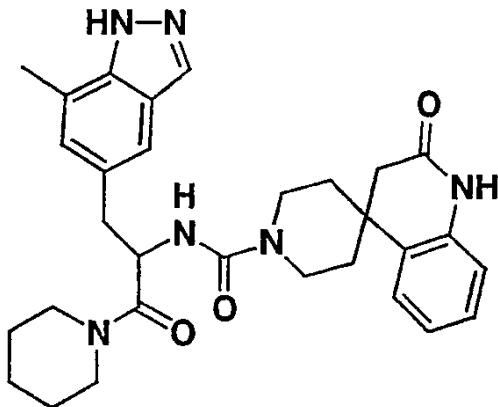
RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz)  $\delta$  1,20-2,00 (14H, m), 2,46 (3H, s), 2,38-3,03 (12H, m), 3,87 (2H, m), 4,34 (1H, m), 4,76-4,87 (1H, m), 6,65 (1H, m), 6,82-7,64 (3H, m), 7,13-7,23 (2H, m), 7,36 (3H, m), 7,96 (1H, s). Espectro de Masas: 612,32 (MH)<sup>+</sup>.

20

## Ejemplo 32

( $\pm$ )-1-(7-Metil-1H-indazol-5-ilmetil)-2-[1-piperidinil]-2-oxoetil]3',4'-dihidro-2'-oxoespiro-[piperidin-4,4'-(1H)-quinolin]-1-carboxamida

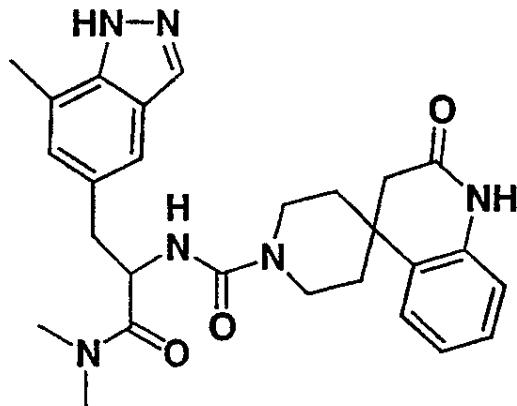
5



10 RMN- $^1$ H (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  1,10-1,68 (10H, m), 2,46 (3H, s), 2,50-2,60 (2H, m), 2,82-2,97 (4H, m), 3,39 (2H, m), 3,85 (2H, m), 4,80 (1H, m), 6,68 (1H, m), 6,87 (1H, d), 6,94 (1H, m), 7,03 (1H, s), 7,06 (1H, m), 7,15 (1H, m), 7,37 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,96 (1H, s). Espectro de Masas: 529,25 (MH $^+$ ).

## Ejemplo 33

15 ( $\pm$ )-[1-Dimetilcarbamoil-2-(7-metil-1H-indazol-5-il)-etil]1-3',4'-dihidro-2'-oxoespiro-[piperidin-4,4'-(1H)-quinolin]-1-carboxamida

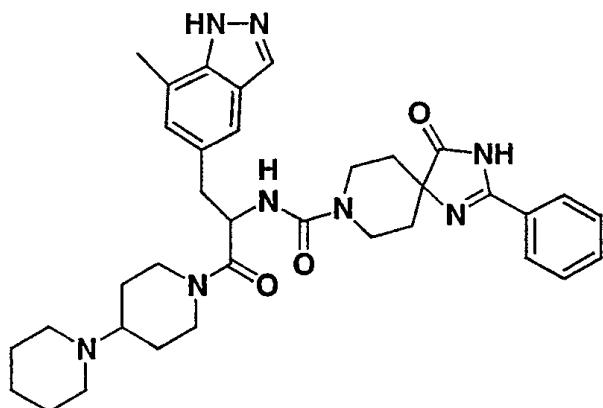


20 RMN- $^1$ H (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  1,43 (2H, m), 1,56 (2H, m), 2,46 (3H, s), 2,56 (2H, m), 2,79 (3H, s), 2,90 (5H, m), 3,84 (2H, m), 4,73 (1H, m), 6,69 (1H, d), 2,69 (1H, d), 6,94 (1H, m), 7,05 (2H, m), 7,14 (1H, m), 7,37 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,96 (1H, s). Espectro de Masas: 489,2 (MH $^+$ ).

## Ejemplo 34

{1-(7-Metil-1H-indazol-5-ilmetil)-2-[1,4]bipiperidinil-1'-il-2-oxo-etil}-amida del ácido  $(\pm)$ -4-oxo-2-fenil-1,3,8-triaza-5  
espiro[1,4]dec-1-en-8-carboxílico

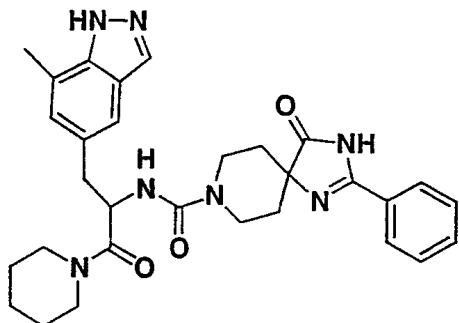
5



10 RMN- $^1$ H (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz)  $\delta$  1,34-2,00 (14H, m), 2,48 (3H, s sobrepuerto con DMSO), 2,70-3,30 (12H, m), 3,90 (2H, m), 4,40 (1H, m), 4,82 (1H, m), 6,82 (1H, m), 7,04 (1H, s), 7,37 (2H, m), 7,56 (3H, m), 7,98 (3H, m). Espectro de  
Masas: 625,29 (MH)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 35

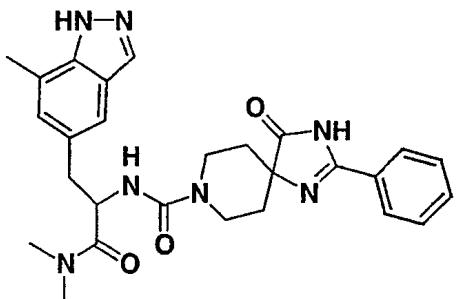
15 {1-(7-Metil-1H-indazol-5-ilmetil)-2-[1-piperidinilil]-2-oxo-etil}-amida del ácido  $(\pm)$ -4-oxo-2-fenil-1,3,8-triaza-5  
espiro[4,5]dec-1-en-8-carboxílico



20 RMN- $^1$ H (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz)  $\delta$  1,10-1,62 (6H, m), 1,73 (4H, m), 2,48 (3H, s), 3,00 (6H, m), 3,39 (2H, m), 3,93 (2H, m), 4,82 (1H, m), 6,78 (1H, m), 7,05 (1H, s), 7,37 (2H, s), 7,40 (1H, s), 7,53 (2H, m), 7,98 (2H, m). Espectro de  
Masas: 543,26 (MH)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 36

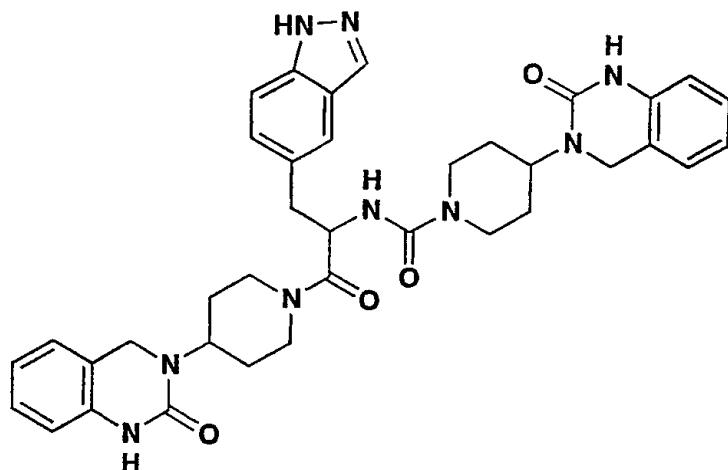
25 [1-dimetilcarbamoil-2-(7-metil-1H-indazol-5-il)-etil]amida del ácido  $(\pm)$ -4-oxo-2-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-1-en-8-carboxílico



RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ 1,28-1,61 (4H, m), 2,78 (4H, m), 2,90 (6H, m), 3,94 (2H, m), 4,74 (1H, m), 6,77 (1H, m), 7,05 (1H, s), 7,37 (4H, s), 7,42 (1H, s), 7,52 (2H, m), 7,98 (2H, m). Espectro de Masas: 502,21 (MH)<sup>+</sup>.

Ejemplo 37

5 {1-(1H-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

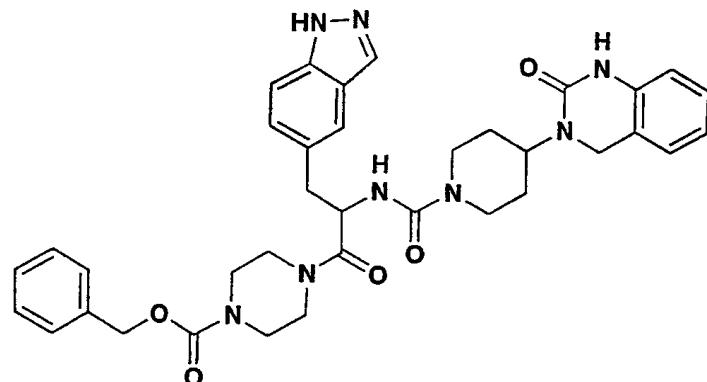


10

CL/EM:  $t_R$  = 1,51 min, 674 (MH)<sup>-</sup>.

Ejemplo 38

15 Éster bencílico del ácido 4-(3-(1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propionil)-piperazin-1-carboxílico

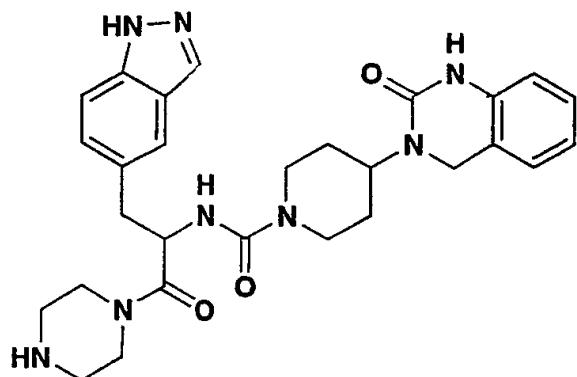


20 CL/EM:  $t_R$  = 1,74 min, 665 (MH)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 39

[1-(1H-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-2-piperazin-1-il-etyl]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

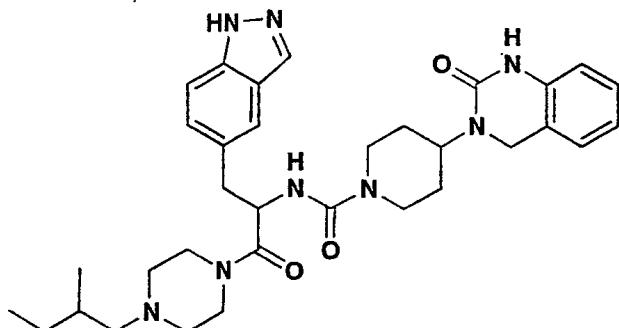
5



A una solución desgasificada de éster bencílico del ácido 4-(3-(1H-indazol-5-il)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino]-propionil)-piperazin-1-carboxílico (280 mg, 0,42 mmol) en metanol (50 ml) 10 se le añadió carbón vegetal con paladio al 10 % (50 mg). La mezcla se agitó en un aparato Parr en una atmósfera de hidrógeno a 344,74 KPa (50 psi) durante 3 h. La mezcla se filtró a través de celite. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado en un rendimiento del 91 %. CL/EM:  $t_R = 1,22$  min, 531 (MH)<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 40a

{1-(1H-indazol-5-ilmetil)-2-[4-(2-metil-butil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etyl}-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



20

Una solución agitada de [1-(1H-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-2-piperazin-1-il-etyl]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (100 mg, 0,188 mmol) en metanol (25 ml) se trató con 2-metil-butiraldehído (0,03 ml, 0,376 mmol). Después de 1 h a temperatura ambiente, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (80 mg, 0,316 mmol). La mezcla se dejó agitar durante toda la noche. La solución se filtró a través de un cartucho SCX. El cartucho se eluyó primero con metanol y luego con una solución 1M de amoníaco en metanol. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar el producto deseado en un rendimiento del 50 %. CL/EM:  $t_R = 1,31$  min, 601 (MH)<sup>+</sup>.

Procedimiento Experimental General para la Preparación de los Ejemplos 40b-40k.

30

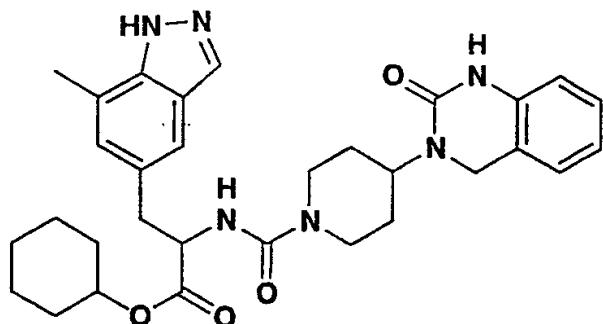
El aldehído apropiado (0,04 mmol) se añadió a una solución del ejemplo 39, piperazina (0,02 mmol) en MeOH (2,0 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,2 mmol) y la solución se dejó agitar durante toda la noche a temperatura ambiente. La solución luego se filtró a través de un cartucho SC y el cartucho se lavó con MeOH y una solución de amoníaco/MeOH. La solución de amoníaco/MeOH se concentró al vacío y los productos en bruto se purificaron mediante la CLAR preparativa para proporcionar los productos listados en la tabla 1.

Tabla 1. Ejemplos 40b-40k

40j		1,66	647
40k		2,61	545

## Ejemplo 41a

5 Éster ciclohexílico del ácido 3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico

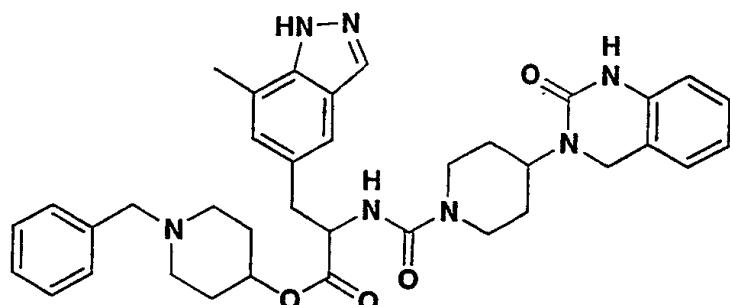


10 A una solución agitada de ácido ( $\pm$ )-2-amino-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-propiónico (20 mg, 0,042 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (2,5 mg, 0,02 mmol) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etylcarbodiimida (33 mg, 0,17 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) y dimetilformamida (1 ml), se le añadió ciclohexanol (13,3  $\mu$ l, 0,126 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50-55 °C durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se purificó mediante la CCD preparativa sobre gel de sílice (cloroformo/metanol 9:1) para proporcionar el producto deseado como un sólido de color blanco (9,4 mg, 40 %). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz)  $\delta$  1,32-1,87 (14H, m), 2,57 (3H, s), 2,86 (2H, m), 3,11-3,26 (2H, m), 4,13-4,22 (3H, m), 4,46 (1H, m), 4,55 (1H, m), 4,80 (1H, m), 6,79 (1H, d), 6,97 (1H, m), 7,08-7,18 (2H, m), 7,35 (1H, s), 7,47 (1H, s), 8,01-8,02 (1H, m). Espectro de Masas: 559,22 (MH)<sup>+</sup>.

Preparado de manera similar:

## 20 Ejemplo 41b

Éster 1-bencil-piperidin-4-ílico del ácido 3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico

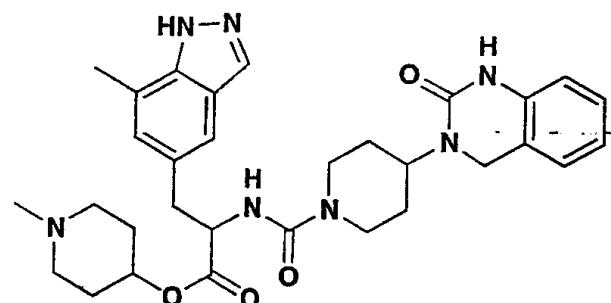


25

CL/EM:  $t_R$  = 1,76 min, 650,30 (MH)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 41c

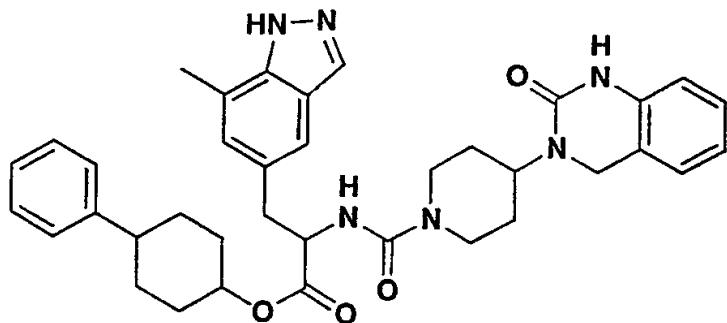
5 Éster 1-metil-piperidin-4-ílico del ácido 3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-{{4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico



CL/EM:  $t_R = 1,59$  min, 574,27 ( $MH^+$ ).

## 10 Ejemplo 41d

Éster 4-fenil-ciclohexílico del ácido 3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-{{4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico

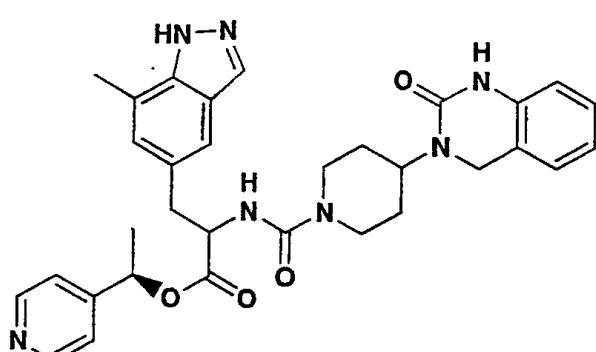


15

CL/EM:  $t_R = 2,69$  min, 635,29 ( $MH^+$ ).

## 20 Ejemplo 41e

Éster (R)-1-piridin-4-il-étílico del ácido 3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-{{4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico

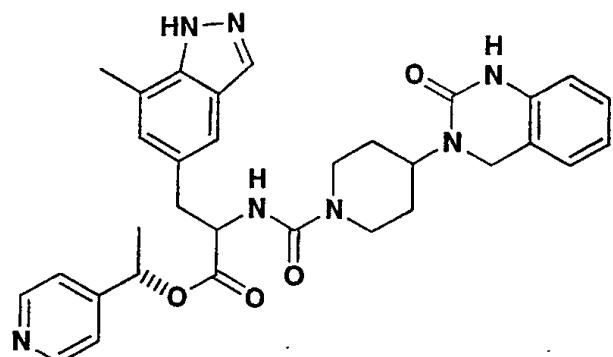


25

CL/EM:  $t_R = 1,66$  min, 582,22 ( $MH^+$ ).

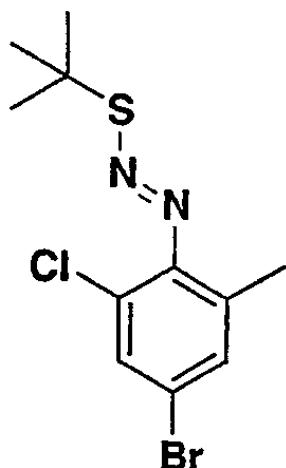
## Ejemplo 41f

30 Éster (S)-1-piridin-4-il-étílico del ácido 3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-{{4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico



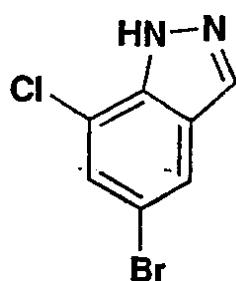
CL/EM:  $t_R = 1,65$  min, 582,23 ( $MH^+$ ).

5 Sulfuro de 4-bromo-2-cloro-6-metilfenildiazo-t-butilo



10 La 4-bromo-2-cloro-6-metilanilina (4,0 g, 18,3 mmol) se suspendió en ácido clorhídrico al 24 % (5 ml). La mezcla agitada se enfrió a -20 °C y se trató gota a gota con nitrito de sodio (1,32 g, 1,05 equiv.) en agua (2 ml), durante 10 min mientras que la temperatura se mantuvo debajo de -5 °C. Después de 30 min adicionales de -5 °C a -20 °C, la mezcla se amortiguó a aproximadamente pH 5 con acetato de sodio sólido. Esta mezcla (mantenida a aprox. -10 °C) se añadió en porciones a una solución agitada de t-butil-tiol (2,06 ml, 1 equiv.) en etanol (18,5 ml) a 0 °C durante aproximadamente 10 min. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y luego se añadió hielo triturado (aproximadamente 50 ml). La mezcla se almacenó en el refrigerador durante toda la noche. El sólido resultante de color café claro se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en alto vacío durante varias horas (4,60 g, 78 %). Espectro de Masas: 323,03 ( $MH^+$ ).

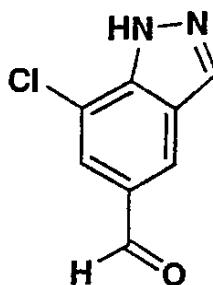
20 5-Bromo-7-cloroindazol



25 En un matraz de fondo redondo secado en llama, se combinaron el sulfuro de 4-bromo-2-cloro-6-metilfenildiazo-t-butilo (4,60 g, 14,4 mmol) y el t-butóxido de potasio (16,1 g, 10 equiv.). Se añadió una barra de agitación y la mezcla se colocó en nitrógeno. A esto se le añadió DMSO seco (50 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 10 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se vertió cuidadosamente en una mezcla de hielo triturado (150 ml) y ácido clorhídrico al 10 % (74 ml). La suspensión resultante se dejó reposar a 4 °C durante toda la noche y

el sólido se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido se colectó y se secó al vacío para dar 2,86 g (86 %) como un sólido de color beige. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 7,52 (d, J = 1,5, 1H), 7,82 (d, J = 1,5, 1H), 8,08 (s, 1H). Espectro de Masas: 230,90 (MH)<sup>+</sup>.

5 7-Cloroindazol-5-carboxaldehído

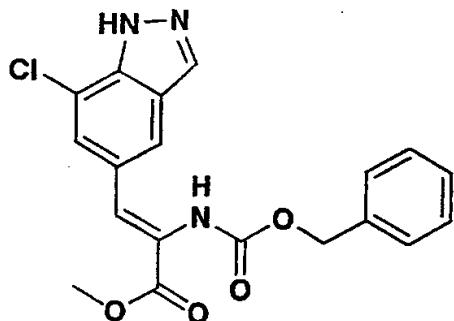


10 El 5-bromo-7-cloroindazol (2,0 g, 8,7 mmol) y el hidruro de sodio (221 mg, 1,1 equiv.) se pesaron en un matraz de fondo redondo secado en llama que contenía una barra de agitación magnética. En una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió tetrahidrofurano seco (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, tiempo durante el cual se volvió homogénea. La mezcla agitada se enfrió a -78 °C y se añadió una solución de *terc*-butil-litio en pentano (1,7 M, 10,5 ml, 2,0 equiv.) durante varios minutos. Despues de 30 min a -78 °C, la reacción se calentó gradualmente a -50 °C, mantenida durante 15 min y se enfrió nuevamente a -78 °C. Se añadió lentamente dimetilformamida (2,8 ml) y la mezcla se dejó calentar a -50 °C. La solución se transfirió rápidamente a un embudo separatorio que contenía éter dietílico y agua. La capa acuosa se hizo ácida mediante la adición de sulfato ácido de potasio 1 M y se neutralizó mediante la adición de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico (3x), la cual se lavó con agua, luego con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar 1,7 g (100 %) del material casi puro. Se obtuvo una muestra analíticamente pura mediante la recristalización de metanol caliente. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 7,97 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 10,02 (s, 1H). Espectro de Masas: 181,09 (MH)<sup>+</sup>.

15

20

Éster metílico del ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-(7-cloro-1H-indazol-5-il)-acrílico



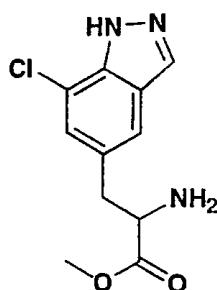
25

Una suspensión agitada de *terc*-butóxido de potasio (375 mg, 1,2 equiv.) en cloruro de metileno (20 ml) se enfrió a -20 °C y se trató con una solución de éster trimetílico de N-benciloxicarbonil- $\alpha$ -fosfonoglicina (1,11 g, 1,2 equiv.) en cloruro de metileno (5 ml). Despues de 10 min, se añadió 7-cloroindazol-5-carboxaldehído (0,50 g, 2,79 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). La reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. La reacción se vertió a un embudo separatorio que contenía agua y éter dietílico. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico (3x) la cual se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La cromatografía en columna proporcionó 0,40 g (37 %) del producto junto con 0,20 g (40 %) de material de partida. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 3,64 (s, 3H), 5,11 (s, 2H), 6,44 (amplio, 1H), 7,30 (amplio, 5H), 7,43 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,07 (s, 1H). Espectro de Masas: 386,16 (MH)<sup>+</sup>.

30

35

Éster metílico del ácido (±)-2-amino-3-(7-cloro-1H-indazol-5-il)-propiónico



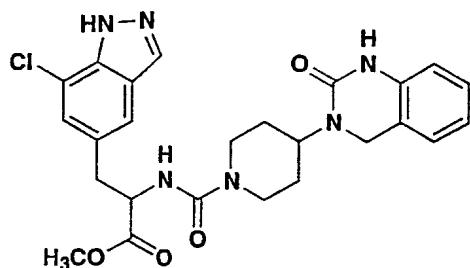
Una solución de éster metílico del ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-(7-cloro-1H-indazol-5-il)-acrílico (300 mg, 0,78 mmol) en metanol (10 ml) se trató con ácido trifluoroacético (0,2 ml), se enjuagó con nitrógeno y se trató con paladio al 10 % sobre carbón vegetal (30 mg). El matraz se enjuagó con hidrógeno y se dejó agitar en una atmósfera de hidrógeno. Después de 4 días, se había consumido todo el material de partida. La reacción se enjuagó con nitrógeno, se filtró a través de celite y se concentró. La cromatografía en columna proporcionó 78 mg (40 %). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 1:31 (amplio, 3H), 2,95 (dd, J = 13,7, 7,9, 1H), 3,18 (dd, J = 13,7, 5,2, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,78 (dd, J = 7,9, 5,2, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 8,00 (s, 1H). Espectro de Masas: 254,06 (MH)<sup>+</sup>.

10

#### Ejemplo 42

Éster metílico del ácido (±)-3-(7-cloro-1H-indazol-5-il)-2-{{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico

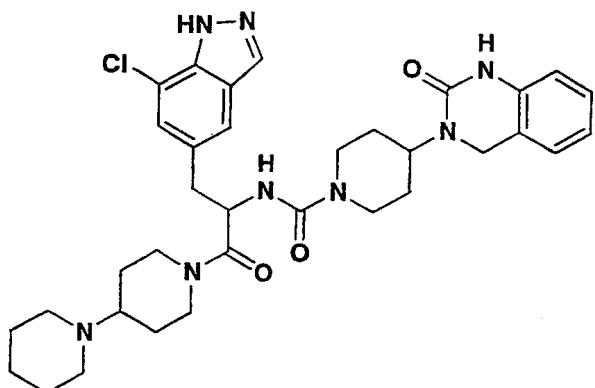
15



Una solución agitada de éster metílico del ácido (±)-2-amino-3-(7-cloro-1H-indazol-5-il)-propiónico (78 mg, 0,31 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) a 0 °C se trató con carbonil-diimidazol (50 mg, 1 equiv.). La reacción se agitó durante 5 min, se calentó a temperatura ambiente, se agitó 10 min y se trató con 3-piperidin-4-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona (78 mg, 1,1 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante la cromatografía en columna para proporcionar 148 mg (94 %) como un polvo de color blanco. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ 1,46 (m, 4H), 2,55-2,80 (m, 2H), 3,05 (dd, J = 13,7, 10,7, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 4,04 (d, J = 13,4, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,22-4,39 (m, 2H), 6,76 (d, J = 7,9, 1H), 6,87 (dd, J = 7,3, 7,3, 1H), 6,90 (d, J = 8,2, 1H), 7,08 (d, J = 7,6, 1H), 7,12 (dd, J = 7,6, 7,6, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 13,48 (s, 1H). Espectro de Masas: 511,18 (MH)<sup>+</sup>.

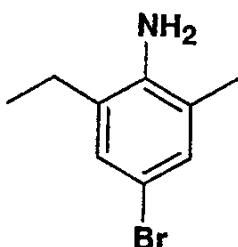
#### Ejemplo 43

[2-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-1-(7-cloro-1H-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-etil]-amida del ácido (±)-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Una suspensión de éster metílico del ácido ( $\pm$ )-3-(7-cloro-1H-indazol-5-il)-2-{{4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico (15 mg, 0,029 mmol) in tetrahidrofurano/metanol 1:1 (1 ml) a temperatura ambiente se trató con una solución de hidróxido de litio (3,0 mg, 2,5 equiv.) en agua (0,25 ml) y la solución resultante se agitó durante 1,5 h. La solución se enfrió a 0 °C, se trató con sulfato ácido de potasio 1 M, acuoso (60  $\mu$ l, 2,0 equiv.) y se concentró para proporcionar el ácido en bruto, el cual se utilizó inmediatamente sin purificación. El ácido en bruto se disolvió en dimetilformamida (0,3 ml) y se trató secuencialmente con cloruro de metileno (0,15 ml), 4-piperidil-piperidina (10,1 mg, 2 equiv.), diisopropiletilamina (10  $\mu$ l, 2 equiv.), y PyBOP® (16,5 mg, 1,1 equiv.). La solución se agitó 30 minutos y se concentró. El producto se purificó mediante la cromatografía en columna para proporcionar 14,7 mg (77 %, 2 pasos). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  1,30-1,60 (m, 8H), 1,65-1,88 (m, 5H), 2,14 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,30-2,70 (m, 7H), 2,80-3,20 (m, 5H), 3,94 (d,  $J$  = 13,4, 13,1, 1H), 4,10-4,30 (m, 4H), 4,55 (m, 1H), 4,62 (dd,  $J$  = 13,1, 12,8, 1H), 5,19 (m, 1H), 5,91 (dd,  $J$  = 30,2, 22,3, 1H), 6,70 (d,  $J$  = 7,6, 1H), 6,92 (dd,  $J$  = 7,6, 7,3, 1H), 7,01 (dd,  $J$  = 7,9, 7,6, 1H), 7,13 (s, 0,4H), 7,15 (dd,  $J$  = 7,9, 7,6, 1H), 7,24 (s, 0,6H), 7,33 (s, 0,4H), 7,43 (s, 0,6H), 7,49 (s amplio, 1H), 7,91 (s, 0,4H), 7,95 (s, 0,6H), 11,25 (d amplio,  $J$  = 50,7, 1H). Espectro de Masas: 647,37 (MH)<sup>+</sup>.

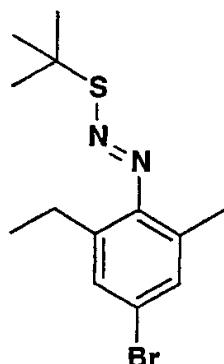
4-bromo-2-ethyl-6-metil-fenilamina



La 2-ethyl-6-metil-fenilamina (14 ml, 100 mmol) se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (30 ml) y agua (220 ml) y se enfrió a 0 °C. A esto se le añadió gota a gota bromuro (5,1 ml, 1 equiv.). Hubo una formación rápida de un producto precipitado de color blanco. El producto precipitado se filtró y se lavó con éter dietílico. El producto precipitado se suspendió en agua y se neutralizó con carbonato de potasio acuoso. Se formó un aceite, el cual se extrajo con éter dietílico. El producto etéreo se secó sobre carbonato de potasio, se filtró y se concentró para proporcionar 7,0 g (33 %) como un aceite de color morado, el cual se utilizó sin purificación. Espectro de Masas: 214,01 (MH)<sup>+</sup>.

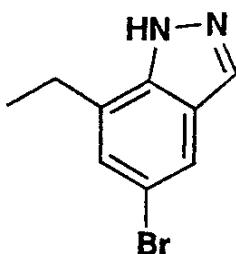
Sulfuro de 4-bromo-2-ethyl-6-metilfenildiazo-t-butilo

30



La 4-bromo-2-ethyl-6-metilanilina (7,0 g, 33 mmol) se suspendió en ácido clorhídrico 7,8 M (30 ml). La mezcla agitada se enfrió a -20 °C y se trató gota agota con nitrito de sodio (2,27 g, 1,05 equiv.) en agua (5 ml), durante 10 min 5 mientras que la temperatura se mantuvo abajo de -5 °C. Después de 30 min adicionales de -5 °C a -20 °C, la mezcla se amortiguó a aproximadamente pH 5 con acetato de sodio sólido. Esta mezcla (mantenida a aproximadamente -10 °C) se añadió en porciones a una solución agitada de t-butil-tiolo (3,7 ml, 1 equiv.) en etanol (50 ml) a 0 °C durante 10 aproximadamente 10 min. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y luego se añadió hielo triturado (aproximadamente 50 ml). La mezcla se almacenó en el refrigerador durante 2 h. El sólido resultante de color café claro se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en alto vacío durante varias horas (9,47 g, 92 %). Espectro de Masas: 315,05 (MH)<sup>+</sup>.

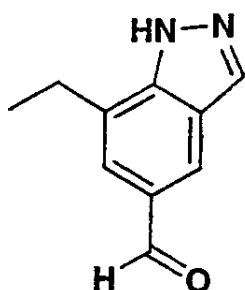
## 5-Bromo-7-ethyl-1H-indazol



15

A una solución agitada de t-butóxido de potasio (33,6 g, 10 equiv.) en DMSO (200 ml) se le añadió una solución de sulfuro de 4-bromo-2-ethyl-6-metilfenildiazo-t-butilo (9,4 g, 30 mmol) en DMSO (100 ml) por medio de una cánula. La mezcla se agitó vigorosamente durante 1 h. La mezcla de reacción luego se vertió cuidadosamente en una mezcla 20 de hielo triturado (500 ml), ácido clorhídrico concentrado (25 ml), y agua (100 ml). El producto precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se disolvió en metanol y se concentró para proporcionar 5,7 g (85 %) como un sólido de color castaño. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 1,39 (t, J = 7,6, 3H), 2,92 (q, J = 7,6, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,04 (s, 1H). Espectro de Masas: 225,00 (MH)<sup>+</sup>.

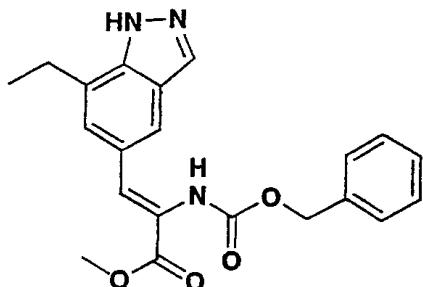
## 25 7-Etil-1H-indazol-5-carbaldehído



El 5-bromo-7-ethyl-1H-indazol (2,0 g, 8,9 mmol) y el hidruro de sodio (226 mg, 1,1 equiv.) se pesaron en un matraz de 30 fondo redondo secado en llama que contenía una barra de agitación magnética. En una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió tetrahidrofurano seco (60 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió una solución de *terc*-butil-litio en pentano (1,7 M, 10,5 ml, 2,0 equiv.) durante varios minutos. Después de 15 min a -78 °C, la reacción se calentó gradualmente a -50 °C y se enfrió nuevamente a -78 °C. Se añadió lentamente dimetilformamida (2,8 ml) y la mezcla se dejó calentar a -50 °C. La

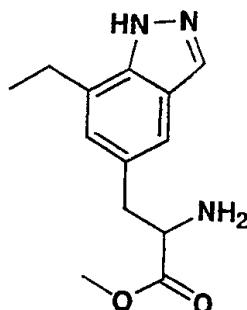
solución se transfirió rápidamente a una solución agitada de agua 300 ml y sulfato ácido de potasio 1 M (25 ml). La suspensión resultante se extrajo con éter dietílico, se lavó con agua, luego con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La cromatografía en columna proporcionó 160 mg (10 %) como un sólido de color blanco. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) δ 1,38 (t, J = 7,6, 3H), 2,98 (q, J = 7,6, 2H), 7,71 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 9,96 (s, 1H). Espectro de Masas: 175,08 (MH)<sup>+</sup>.

5 Éster metílico del ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-(7-etyl-1H-indazol-5-il)-acrílico



10 A una solución agitada de éster trimetílico de N-benciloxicarbonil- $\alpha$ -fosfonoglicina (0,61 g, 2,0 equiv.) y 7-etyl-1H-indazol-5-carbaldehído (160 mg, 0,92 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0 °C se le añadió tetrametilguanidina (0,22 ml, 1,9 equiv.). La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se concentró, se disolvió en éter dietílico, se lavó con agua, luego con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. El residuo se purificó mediante la cromatografía en columna para proporcionar 333 mg (95 %) como un aceite. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 1,33 (t, J = 7,6, 3H), 2,86 (q, J = 7,3, 2H), 3,83 (s, 3H), 5,11 (s, 2H), 6,39 (amplio, 1H), 7,29 (amplio, 5H), 7,43 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,04 (s, 1H). Espectro de Masas: 380,17 (MH)<sup>+</sup>.

15 20 Éster metílico del ácido (±)-2-amino-3-(7-etyl-1H-indazol-5-il)-propiónico

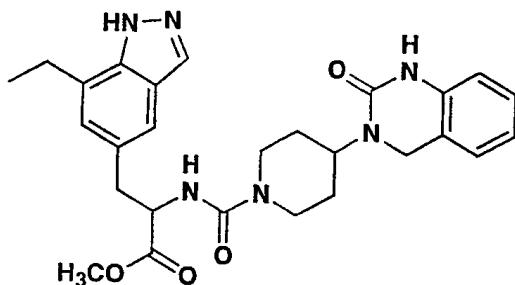


25 A una solución de éster metílico del ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-(7-etyl-1H-indazol-5-il)-acrílico (330 mg, 0,78 mmol) en metanol (5 ml) en nitrógeno se le añadió paladio sobre carbón vegetal (10 %, 33 mg). El matraz se enjuagó con hidrógeno y se dejó agitar en una atmósfera de hidrógeno durante toda la noche. La reacción se enjuagó con nitrógeno, se filtró a través de celite y se concentró para proporcionar 210 mg (98 %), el cual se utilizó sin purificación adicional. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 1,34 (t, J = 7,6, 3H), 2,85 (q, J = 7,6, 2H), 2,96 (dd, J = 13,7, 7,6, 1H), 3,19 (dd, J = 13,7, 8,6, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,80 (dd, J = 7,6, 5,2, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,97 (s, 1H). Espectro de Masas: 248,15 (MH)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 44

Éster metílico del ácido ( $\pm$ )-3-(7-etyl-1H-indazol-5-il)-2-{{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico

5



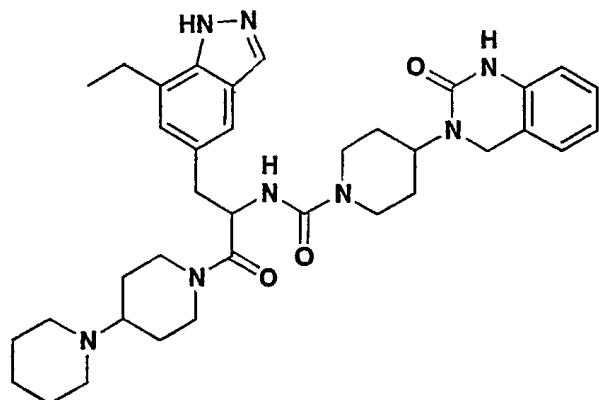
Una solución agitada de éster metílico del ácido ( $\pm$ )-2-amino-3-(7-etyl-1H-indazol-5-il)-propiónico (100 mg, 0,41 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) a 0 °C se trató con carbonil-diimidazol (66 mg, 1 equiv.). La reacción se agitó durante 5 min, se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 15 min y luego se trató con 3-piperidin-4-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona (103 mg, 1,1 equiv.) La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante la cromatografía en columna para proporcionar 188 mg (92 %) como un sólido de color blanco, RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  1,36 (t, J = 7,6, 3H), 1,69 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,90 (q, J = 7,6, 2H), 3,22 (dd, J = 5,5, 4,9, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,03 (dd, J = 44,0, 13,7, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,51 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 5,02 (m, 1H), 6,70 (d, J = 7,9, 1H), 6,90-7,05 (m, 4H), 7,16 (dd, J = 7,6, 7,6, 1H), 7,34 (s, 1H), 8,03 (s, 1H). Espectro de Masas: 505,29 (MH)<sup>+</sup>.

10 5 min, se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 15 min y luego se trató con 3-piperidin-4-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona (103 mg, 1,1 equiv.) La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante la cromatografía en columna para proporcionar 188 mg (92 %) como un sólido de color blanco, RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  1,36 (t, J = 7,6, 3H), 1,69 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,90 (q, J = 7,6, 2H), 3,22 (dd, J = 5,5, 4,9, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,03 (dd, J = 44,0, 13,7, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,51 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 5,02 (m, 1H), 6,70 (d, J = 7,9, 1H), 6,90-7,05 (m, 4H), 7,16 (dd, J = 7,6, 7,6, 1H), 7,34 (s, 1H), 8,03 (s, 1H). Espectro de Masas: 505,29 (MH)<sup>+</sup>.

15 Espectro de Masas: 505,29 (MH)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 45

20 [2-[1,4']piperidinil-1'-1-(7-etyl-1H-imidazol-5-ilmetil)-2-oxo-ethyl]-amida del ácido ( $\pm$ )-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



25 A una solución de éster metílico del ácido ( $\pm$ )-3-(7-etyl-1H-indazol-5-il)-2-{{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico (15 mg, 0,03 mmol) en metanol (0,6 ml) se le añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (3,0 mg, 2,5 equiv.) en agua (0,1 ml) y la solución resultante se agitó durante 6 h. La solución se enfrió a 0 °C, se trató con sulfato ácido de potasio 1 M (60  $\mu$ L, 2,0 equiv.), y se concentró para proporcionar el ácido en bruto, el cual se utilizó inmediatamente sin purificación. El ácido en bruto se disolvió en dimetilformamida (0,4 ml), se enfrió a 0 °C y se trató secuencialmente con cloruro de metileno (0,2 ml), 4-piperidil-piperidina (11 mg, 2,2 equiv.), diisopropiletilamina (12  $\mu$ L, 2,3 equiv.) y PyBOP® (19 mg, 1,2 equiv.). La solución se agitó durante 15 min a 0 °C, se calentó a temperatura ambiente, se agitó 1,5 h y se concentró. El producto se purificó mediante la cromatografía en columna para proporcionar 14,5 mg (76 %, 2 pasos). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  1,28-1,48 (m, 10H), 1,52 (m, 2H), 1,60-1,82 (m, 6H), 1,95 (m, 1,4H), 2,06 (m, 1,6H), 2,20-2,50 (m, 5H), 2,77-2,93 (m, 5H), 2,96-3,17 (m, 2H), 3,76 (d, J = 13,4, 0,4H), 3,86 (d, J = 13,7, 0,6H), 4,10-4,20 (m, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,57 (m, 2H), 5,10-5,24 (m, 1H), 5,67 (d, J = 8,2, 0,6H), 5,74 (d, J = 7,9, 0,4H), 6,67 (d, J = 7,9, 1H), 5,67 (d, J = 8,2, 0,6H), 5,74 (d, J = 7,9, 0,4H), 6,67 (d, J = 7,9, 1H), 6,93 (dd, J = 7,6, 7,3, 1H), 6,96 (s, 0,4H), 7,03 (dd, J = 7,0, 6,7, 1H), 7,09 (m, 1,6H), 7,15 (dd, J = 7,0, 6,7, 1H), 7,31 (s, 0,4H), 7,38 (s, 0,6H), 7,94 (s, 0,4H), 7,95 (s, 0,6H). Espectro de Masas: 641,50 (MH)<sup>+</sup>.

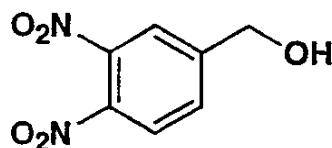
30

35 30 Espectro de Masas: 641,50 (MH)<sup>+</sup>.

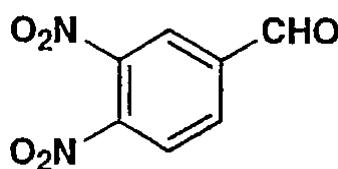
35

40 35 Espectro de Masas: 641,50 (MH)<sup>+</sup>.

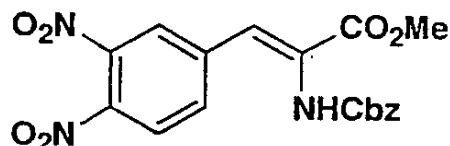
(3,4-Dinitro-fenil)-metanol



- 5 El complejo de  $\text{BH}_3$ -tetrahidrofurano (1M en tetrahidrofurano, 800 ml, 800 mmol) se añadió a -20 °C durante 45 min a una solución de ácido 3,4-dinitrobenzoico (93,5 g, 441 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml). La mezcla resultante se agitó a -20 °C durante 1 h y luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Se enfrió rápidamente mediante la adición de 32 ml de ácido acético/agua 1:1. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se vertió en 1000 ml de bicarbonato de sodio saturado, helado con agitación vigorosa durante 15 min. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). Las capas orgánicas, combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio saturado, salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, los disolventes se retiraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (100 %). RMN-<sup>1</sup>H ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) δ 7,91 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,71 (dd,  $J$  = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 2,30 (s, 1H).
- 10 15 3,4-Dinitro-benzaldehído



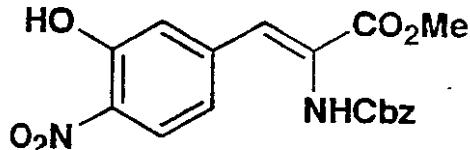
- 20 Una solución de (3,4-dinitro-fenil)-metanol (95,3 g, 481 mmol) en cloruro de metileno (500 ml) se añadió de repente a una suspensión de clorocromato de piridinio (156 g, 722 mmol) en cloruro de metileno (900 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y luego se añadió éter (1500 ml). El sobrenadante se decantó a partir de la goma negra resultante y el residuo insoluble se lavó completamente con cloruro de metileno (3 X 250 ml). La solución orgánica, combinada se filtró a través de un lecho de floril para proporcionar una solución clara de color amarillo brillante, claro. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó mediante la cromatografía en gel de sílice utilizando cloruro de metileno como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (71 %). RMN-1H ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) δ 8,45 (d,  $J$  = 1,5 Hz, 1H), 8,28 (dd,  $J$  = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 8,07 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H). RMN-<sup>13</sup>C ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 125 MHz) δ 187,7, 139,2, 134,2, 126,2, 125,7.
- 25 30 Éster metílico del ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-(3,4-dinitro-fenil)-acrílico



- 35 La 1,1,3,3-tetrametilguanidina (41,2 ml, 329 mmol) se añadió a temperatura ambiente a una solución de éster trimetílico de N-(benciloxicarbonil)-alfa-fosfonoglicina (114,1 g, 344 mmol) en tetrahidrofurano (800 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y se enfrió a -78 °C. Se añadió lentamente una solución de 3,4-dinitrobenzaldehído (61,4 g, 313 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) por medio de una cánula. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 2 h y luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante toda la noche. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo de color amarillo se disolvió en 4,5 L de acetato de etilo. La solución se lavó con 1,5 litros de ácido sulfúrico 1N, dos veces con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo (20 g de producto en bruto/100 ml de acetato de etilo). Los cristales de color amarillo se colectaron y se purificaron mediante la cromatografía en gel de sílice utilizando cloruro de metileno como eluyente. El compuesto del título se obtuvo como cristales de color amarillo (77 %). RMN-<sup>1</sup>H ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) δ 7,85 (d,  $J$  = 1,5 Hz, 1H), 7,74 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (dd,  $J$  = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,35-7,34 (m, 3H), 7,34 (s amplio, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,95 (s amplio, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,90 (s, 3H).
- 40 45

Preparado de manera similar:

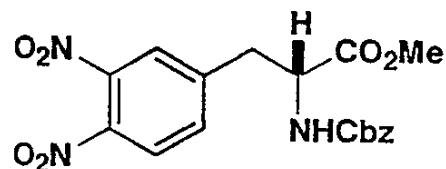
Éster metílico del ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-(3-hidroxi-4-nitro-fenil)-acrílico



5

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 7,93 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,32 (s amplio, 1H), 7,28 (s amplio, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,16 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 6,74 (s amplio, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).

10 Éster metílico del ácido (R)-2-benciloxicarbonilamino-3-(3,4-dinitro-fenil)-propiónico



15 Un matraz Shlenck de 500 ml secado en un horno se colocó en una bolsa de manipulación con guantes llenada con nitrógeno. Después de que la bolsa de manipulación con guantes se evació y se llenó con nitrógeno (3x), el matraz se cerró herméticamente y se tomó de la bolsa de manipulación con guantes y se pesó. Se colocó nuevamente en la bolsa de manipulación con guantes y se evació y se llenó con nitrógeno (3x), luego se cargó con trifluorometanosulfonato de (-)-1,2-bis((2R,5R)-2,5-dietilfosfolano)bencen-(ciclooctadien)radio (I). El matraz se cerró herméticamente y se tomó de la bolsa de manipulación con guantes y se pesó (784 mg, 1,08 mmol). Se añadió éster metílico del ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-(3,4-dinitro-fenil)-acetílico (8,71 g, 21,7 mmol) a otros 500 ml del matraz Schlenck y se evació y se llenó con nitrógeno (3x). Se añadió cloruro de metileno (350 ml, desgasificado con nitrógeno durante 2 h) y la solución resultante se transfirió al matraz catalítico por medio de una cánula. El matraz se purgó y se llenó con hidrógeno (4x) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó mediante la cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo/hexanos (1:1) como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido gomoso de color castaño claro (rendimiento del 99 % y 99,2 % de ee determinado mediante el análisis de la CLAR utilizando las siguientes condiciones: columna Chiralpak AD (4,6 x 250 mm, 10 um; A = etanol, B = hexano; 40 % de B a 1,0 ml/min durante 14 min; tiempos de retención: 10,9 min para el enantiómero R y 6,9 min para el enantiómero S). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38-7,31 (m, 5H), 5,37 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,13-5,05 (m, 2H), 4,68 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,36 (dd, J = 13,5, 5,0 Hz, 1H), 3,17 (dd, J = 13,5, 6,0 Hz, 1H).

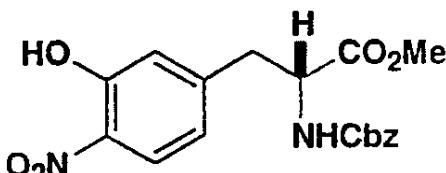
20

25

30

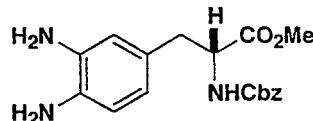
Preparado de manera similar:

35 Éster metílico del ácido (R)-2-benciloxicarbonilamino-3-(3-hidroxi-4-nitrofenil)-propiónico

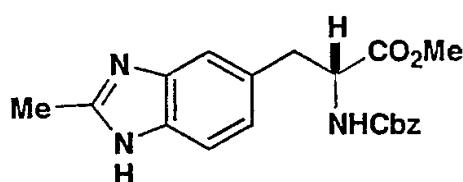


40 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 7,97 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,36-7,30 (m, 5H), 6,90 (s, 1H), 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,29 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,68 (dd, J = 13,0, 6,0 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,20 (dd, J = 13,5, 5,0 Hz, 1H), 3,05 (dd, J = 13,5, 6,0 Hz, 1H).

## Éster metílico del ácido (R)-2-benciloxicarbonilamino-3-(3,4-diamino-fenil)-propiónico



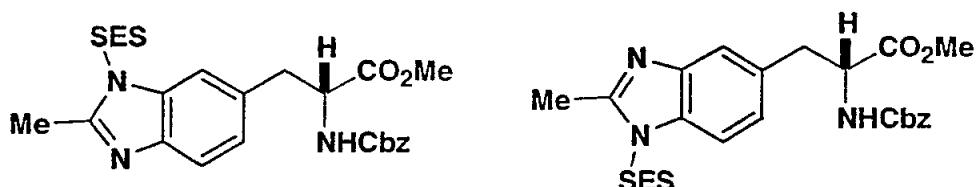
- 5 El formiato de amonio sólido (2,27 g, 36 mmol) se añadió en pequeñas porciones a 0 °C a una suspensión de metanol (50 ml, desgasificado con nitrógeno durante 2 h) de éster metílico del ácido (R)-2-benciloxicarbonilamino-3-(3,4-diamino-fenil)-propiónico (1,45 g, 3,6 mmol) y polvo de cinc (1,41 g, 21,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Los disolventes se retiraron al vacío y luego se añadieron tolueno (30 ml, desgasificado) y acetato de etilo (30 ml, desgasificado), seguido por ácido acético (3 ml). La mezcla se diluyó adicionalmente hasta que se disolvieron todos los sólido orgánicos, luego se lavó con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto del título que contenía 1 equiv. de ácido acético como un sólido gomoso, rojizo (85 %). Espectro de Masas: 344,18 (MH)<sup>+</sup>.
- 10 15 Éster metílico del ácido (R)-2-benciloxicarbonilamino-3-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-propiónico



- 20 Una solución de éster metílico del ácido (R)-2-benciloxicarbonilamino-3-(3,4-diamino-fenil)-propiónico-ácido acético (640 mg) en ácido acético (8 ml) se calentó a 130 °C durante 4 h. La mezcla luego se vertió en agua y se enfrió a 0 °C. El pH se ajustó a 8 mediante la adición gradual de bicarbonato de sodio sólido. La mezcla luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y las capas orgánicas, combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, los disolventes se retiraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido espumoso, pardusco (95 %). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,26-7,22 (m, 5H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 8,5, 5,5 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,27 (dd, J = 13,5, 5,0 Hz, 1H), 3,03 (dd, J = 14,0, 9,0 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H). Espectro de Masas: 368,19 (MH)<sup>+</sup>.
- 25 30 35 Éster metílico del ácido (R)-2-benciloxicarbonilamino-3-[2-metil-3-(2-trimetilsilanil-etanosulfonil)-3H-benzoimidazol-5-il]-propiónico

y

- Éster metílico del ácido (R)-2-benciloxicarbonilamino-3-[2-metil-1-(2-trimetilsilanil-etanosulfonil)-1H-benzoimidazol-5-il]-propiónico



- 40 45 A una suspensión de éster metílico del ácido (R)-2-benciloxicarbonilamino-3-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-propiónico (533 mg, 1,96 mmol) y carbonato de sodio en acetonitrilo (20 ml) se añadió cloruro de 2-trimetilsilanil-etasulfonilo puro, de repente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Los disolventes se retiraron y el residuo se purificó mediante la cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo/hexanos (1:2) como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido ceroso (mezcla 1:1 de isómeros N1 y N3, 66 %). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 0,5H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 0,5 H), 7,53 (s, 0,5H), 7,41 (s, 0,5 H), 7,34-7,29 (m, 5H), 7,06-7,04 (m, 1H), 5,22 (d, J = 8,0 Hz, 0,5 H), 5,17 (d, J = 7,5 Hz, 0,5 H), 5,11-5,07 (m, 2H), 4,72-4,69 (m, 1H), 3,75 (s, 1,5 H), 3,72 (s, 1,5 H), 3,24-3,17 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 0,92-0,83 (m, 2H), -0,02 (s, 4,5 H), -0,05 (s, 4,5H). Espectro de Masas: 532,26 (MH)<sup>+</sup>.

Éster metílico del ácido (R)-2-amino-3-[2-metil-1-(2-trimetilsilanil-etanosulfonil)-1H-benzoimidazol-5-il]-propiónico y  
Éster metílico del ácido (R)-2-amino-3-[2-metil-3-(2-trimetilsilanil-etanosulfonil)-3H-benzoimidazol-5-il]-propiónico



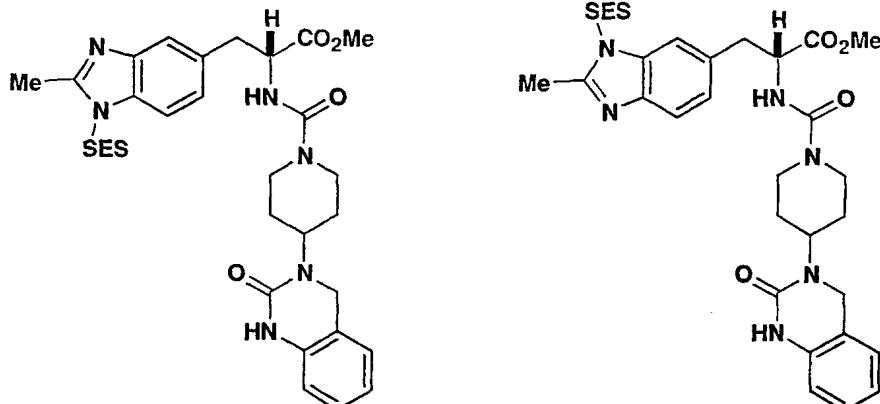
5

Una suspensión de metanol (50 ml) de éster metílico del ácido (R)-2-benciloxicarbonilamino-3-[2-metil-3-(2-trimetilsilanil-etanosulfonil)-3H-benzoimidazol-5-il]-propiónico y éster metílico del ácido (R)-2-benciloxicarbonilamino-3-[2-metil-1-(2-trimetilsilanil-etanosulfonil)-1H-benzoimidazol-5-il]-propiónico (mezcla 1:1, 600 mg), y paladio al 10 % sobre carbón vegetal (180 mg) se agitó en un aparato Parr durante toda la noche bajo una presión de hidrógeno de 2,809 kg/cm<sup>2</sup> (40 psi) a temperatura ambiente. Después de reemplazar la atmósfera de hidrógeno por nitrógeno, la mezcla se filtró a través de un lecho de celite. Los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color castaño (80 %). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) δ 7,81 (d, J = 8,5, 0,5 Hz, 0,5 H), 7,70 (s, 0,5 H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 0,5 H), 7,49 (s, 0,5 H), 7,25 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,89 (dd, J = 14,0, 6,5 Hz, 1H), 3,75 (s, 1,5 H), 3,72 (s, 1,5 H), 3,55-3,51 (m, 2H), 3,18 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,22-3,18 (m, 0,5 H), 3,14-3,09 (m, 0,5 H), 2,81 (s, 1,5 H), 2,80 (s, 1,5 H), 0,92-0,88 (m, 2H), 0,02 (s, 4,5 H), 0,01 (s, 4,5 H); RMN-<sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 125 MHz) δ 174,3, 174,1, 153,5, 153,3, 141,7, 140,6, 133,9, 133,82, 133,78, 132,7, 126,5, 126,3, 119,7, 119,0, 114,1, 113,4, 55,6, 51,8, 51,7, 51,6, 40,2, 39,8, 15,83, 15,77, 9,9, -3,07, -3,11. Espectro de Masas: 398,20 (MH)<sup>+</sup>.

20 Éster metílico del ácido (R)-3-[2-metil-1-(2-trimetilsilanil-etanosulfonil)-1H-benzoimidazol-5-il]-2-{{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}- propiónico y

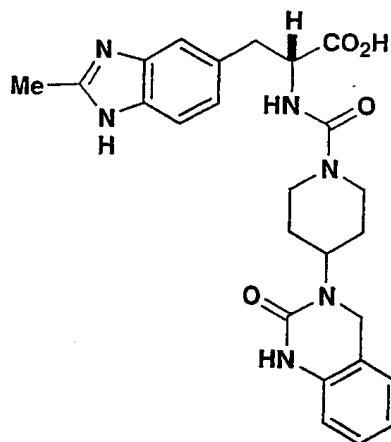
éster metílico del ácido (R)-3-[2-metil-3-(2-trimetilsilanil-etanosulfonil)-3H-benzoimidazol-5-il]-2-{{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}- propiónico

25



30 Preparados como se describe anteriormente para el éster metílico del ácido (R)-2-{{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-3-[1-(2-trimetilsilanil-etanosulfonil)-1H-indazol-5-il]-propiónico. Purificado mediante la cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo con trietilamina al 1 % como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (87 %). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) δ 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 0,5 H), 7,80 (s, 0,5 H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 0,5 H), 7,55 (s, 0,5 H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,16 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,95 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,60-4,55 (m, 1H), 4,45-4,40 (m, 1H), 4,29-4,27 (m, 2H), 4,15-4,10 (m, 2H), 3,77 (s, 1,5 H), 3,74 (s, 1,5 H), 3,56-3,51 (m, 2H), 3,35-3,31 (m, 2H), 3,21-3,15 (m, 1H), 2,91-2,80 (m, 2H), 2,78 (s, 1,5 H), 2,77 (s, 1,5 H), 1,76-1,73 (m, 1H), 1,66-1,61 (m, 2H), 0,92-0,87 (m, 2H), 0,009 (s, 4,5 H), -0,007 (s, 4,5 H). RMN-<sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 125 MHz) 173,8, 173,7, 158,2, 158,1, 155,6, 153,4, 153,2, 141,6, 140,3, 137,2, 135,3, 135,1, 133,7, 132,5, 128,2, 126,4, 126,3, 125,7, 122,13, 122,10, 119,6, 118,8, 118,4, 114,0, 113,4, 113,2, 57,3, 56,2, 51,9, 51,7, 51,5, 43,8, 43,7, 42,9, 37,6, 37,2, 28,4, 17,4, 15,7, 15,6, 9,9, -3,1, -3,2. Espectro de Masas: 655,36 (MH)<sup>+</sup>.

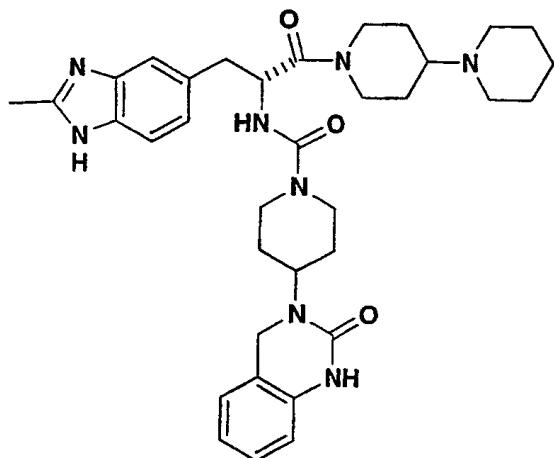
40 Acido (R)-3-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-2-{{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}- propiónico



La mezcla 1:1 de éster metílico del ácido (R)-3-[2-metil-1-(2-trimetilsilanil-etanosulfonil)-1H-benzoimidazol-5-il]-2-[(4-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino} y éster metílico del ácido (R)-3-[2-metil-3-(2-trimetilsilanil-etanosulfonil)-3H-benzoimidazol-5-il]-2-[(4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil)-amino}-propiónico se trató como se describe anteriormente para el ácido (R)-2-[(4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil)-amino]-3-[1-(2-trimetilsilanil-etanosulfonil)-1H-indazol-5-il]-propiónico. Se utilizaron las condiciones de hidrólisis (hidróxido de litio/metanol-tetrahidrofurano-agua (1:1:1) a -15 °C durante toda la noche. El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco (25 %). Espectro de Masas: 477,24 (MH)<sup>+</sup>.

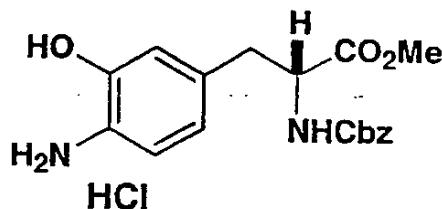
Ejemplo 46 (ejemplo de referencia)

[2-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-ilmetil)-2-oxo-ethyl]-amida del ácido (R)-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



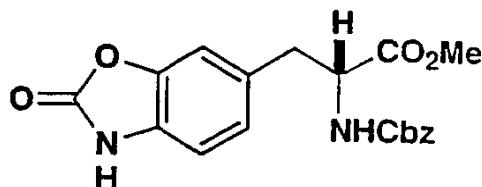
Preparado como se describe anteriormente para la [2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-2-oxo-1-[1-(2-trimetilsilanil-etanosulfonil)-1H-indazol-5-ilmetil]-ethyl]-amida del ácido (R)-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico. Purificado mediante la cromatografía en gel de sílice utilizando cloruro de metileno:metanol:trietilamina (93:5:2) como eluyente para proporcionar un sólido de color blanco. Esto se disolvió en acetato de etilo (60 ml) y se lavó dos veces con bicarbonato de sodio saturado/salmuera 1:1 y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, los disolventes se retiraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (rendimiento del 11 %). CL/EM: *t*<sub>R</sub> 1,59 min, 627,34 (MH)<sup>+</sup>.

Clorhidrato de éster metílico del ácido (R)-3-(4-amino-3-hidroxi-fenil)-2-benciloxicarbonilamino-propiónico



- 5 El hierro en polvo (3,7 g, 66,4 mmol) y el cloruro de amonio (5,9 g, 111 mmol) se añadieron a 0 °C a una solución de éster metílico del ácido (R)-2-benciloxicarbonilamino-3-(3-hidroxi-4-nitro-fenil)-propiónico (2,07 g, 5,53 mmol) en metanol/agua 1:1 desgasificado (400 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Se añadió ácido trifluoroacético (7 ml) y la mezcla se remolinoó hasta que fue una solución clara de color rojo intenso que contenía una suspensión de polvo de hierro sin reaccionar. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml), las capas orgánicas, combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, se añadió ácido clorhídrico (4,2 ml, 4M en dioxano). Los disolventes se retiraron al vacío y el compuesto del título se obtuvo como un sólido espumoso de color castaño (80 %). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) δ 7,34-7,28 (m, 5H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,78 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,05-5,00 (m, 2H), 4,42 (dd, J = 8,5, 5,0 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,65 (s, 1H), 3,33 (s amplio, 2H), 3,11 (dd, J = 14,0, 5,0 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 13,5, 9,0 Hz, 1H). RMN-<sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 125 MHz) 172,5, 157,4, 151,2, 140,2, 137,0, 128,5, 128,0, 127,7, 123,8, 120,9, 117,0, 116,9, 67,2, 55,7, 52,0, 37,2. Espectro de Masas: 345,20 (MH<sup>+</sup>).
- 10
- 15

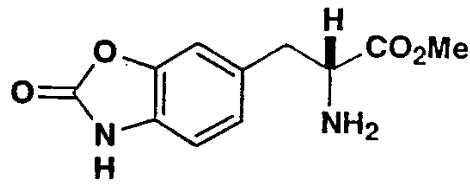
Éster metílico del ácido (R)-2-benciloxicarbonilamino-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-propiónico



20

- Una solución de cloruro de metileno (15 ml) de carbonil-diimidazol (498 mg, 3,07 mmol) se añadió a 0 °C a una solución de éster metílico del ácido (R)-3-(4-amino-3-hidroxi-fenil)-2-benciloxicarbonilamino-propiónico (1,17 g, 3,07 mmol), diisopropiletilamina (1,60 ml, 9,21 mmol) y cloruro de metileno (85 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 4 h. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó mediante la cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo/hexanos como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (51 %). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 9,07 (s, 1H), 7,37-7,29 (m, 5H), 6,96 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,65 (dd, J = 13,5, 5,5 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,17 (dd, J = 14,0, 5,5 Hz, 1H), 3,07 (dd, J = 14,0, 6,0 Hz, 1H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 171,9, 155,7, 155,5, 144,1, 136,2, 130,8, 128,6, 128,42, 128,38, 128,2, 125,1, 111,1, 109,8, 67,2, 55,1, 52,6, 38,3. Espectro de Masas: 371,18 (MH<sup>+</sup>).
- 25
- 30

Éster metílico del ácido (R)-2-amino-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-propiónico



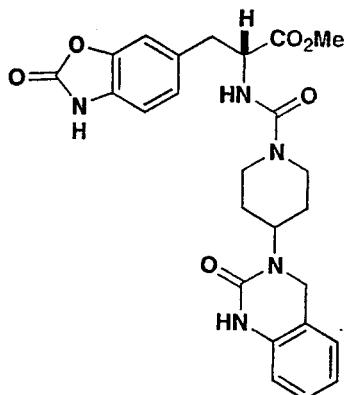
35

- Una solución de éster metílico del ácido (R)-2-benciloxicarbonilamino-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-propiónico (310 mg) en ácido fórmico al 4,4 % en metanol (20 ml, preparado recientemente en metanol desgasificado) se añadió por medio de una cánula a una suspensión de paladio al 10 % sobre carbón vegetal en ácido fórmico al 4,4 % en metanol (20 ml, preparado recientemente en metanol desgasificado). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de la filtración a través de un lecho de celite, los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar un sólido de color castaño. El sólido se disolvió en una mezcla de acetato de etilo (50 ml) tolueno (10 ml) y etanol (40 ml) y se añadió bicarbonato de sodio sólido (3,1 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se filtró. Los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto del título RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) δ 8,41 (s amplio, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,09 (s amplio, 2H), 4,32 (s, 1H), 3,83 (s, 3H),
- 40
- 45

3,33 (s, 1H), 3,30 (s, 1H), 3,22 (s, 1H). Espectro de Masas: 237,20 (MH)<sup>+</sup>.

Éster metílico del ácido (R)-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino]-propiónico

5



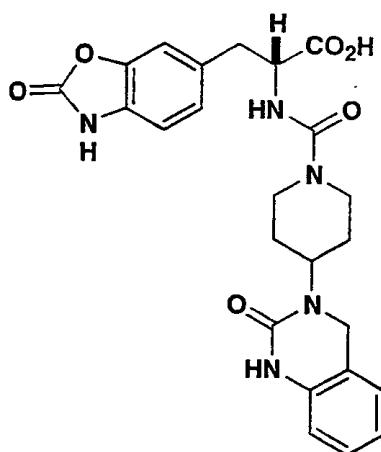
Preparado como se describe anteriormente para el éster metílico del ácido (R)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino]-3-[1-(2-trimetilsilanil-etanosulfonil)-1H-indazol-5-il]-propiónico. Purificado

10 mediante la cromatografía en gel de sílice utilizando cloruro de metileno:metanol:trietilamina (93:5:2) como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (33 %). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) δ 7,17-7,13 (m, 3H), 7,08 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,55-4,51 (m, 1H), 4,44-4,41 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,14-4,10 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,33 (s amplio, 2H), 3,23 (dd, J = 13,7, 5,2 Hz, 1H), 3,03 (dd, J = 14,0, 9,7 Hz, 1H), 2,92-2,82 (m, 2H), 1,79-1,63 (m, 4H). RMN-<sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 125 MHz)

15 173,8, 158,2, 156,2, 155,6, 144,4, 137,1, 132,7, 129,3, 128,2, 125,7, 125,0, 122,2, 118,4, 113,4, 110,6, 109,6, 56,2, 52,0, 51,7, 43,8, 42,9, 37,3, 28,4. Espectro de Masas: 494,30 (MH)<sup>+</sup>.

Acido (R)-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino]-propiónico

20



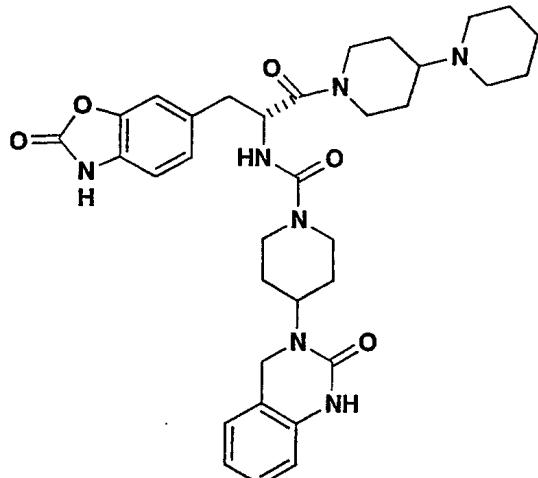
Preparado como se describe anteriormente para el ácido (R)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino]-3-[1-(2-trimetilsilanil-etanosulfonil)-1H-indazol-5-il]-propiónico. Se utilizaron las condiciones de hidrólisis (hidróxido de litio/metanol-tetrahidrofurano-agua (1:1:1) a -15 °C durante toda la noche. El compuesto del

25 título se obtuvo como un sólido de color blanco (95 %). Espectro de Masas: 480,30 (MH)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 47 (ejemplo de referencia)

[2-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-2-oxo-1-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilmetil)-etil]-amida del ácido (R)-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

5

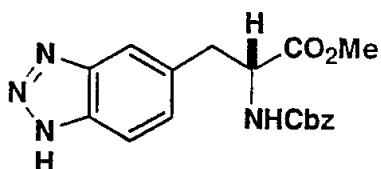


10 Preparada como se describe anteriormente para la {2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-2-oxo-1-[1-(2-trimetilsilanil-ethanosulfonil)-1H-indazol-5-ilmetil]-etil]-amida del ácido (R)-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico. El producto en bruto se purificó mediante la cromatografía en gel de sílice utilizando cloruro de metileno:metanol:trietilamina (93:5:2) como eluyente para proporcionar un sólido de color blanco. Esto se disolvió en acetato de etilo (60 ml) y se lavó dos veces con bicarbonato de sodio saturado/salmuera 1:1 y se secó sobre sulfato de sodio. Despues de la filtración, los disolventes se retiraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (70 %). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) δ 7,20-7,14 (m 4H), 7,08 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,96 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,99-4,94 (m, 1H), 4,61-4,58 (m, 1H), 4,47-4,43 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,23-4,16 (m, 2H), 4,08-4,04 (m, 1H), 3,06-2,88 (m, 5H), 2,74-2,69 (m, 2H), 2,59-2,52 (m, 2H), 2,41-2,33 (m, 2H), 1,96-1,89 (m, 1H), 1,88-1,47 (m, 16H). CL/EM: t<sub>R</sub> = 1,86 min, 630,31 (MH)<sup>+</sup>.

15

20 Éster metílico del ácido (R)-3-(1H-benzotriazol-5-il)-2-benciloxicarbonilamino-propiónico

20

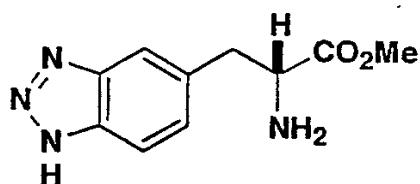


25 A una solución de monoacetato de éster metílico del ácido (R)-2-benciloxicarbonilamino-3-(3,4-diamino-fenil)-propiónico (2,68 g, 6,65 mmol) en ácido acético (30 ml) y agua (40 ml), a temperatura ambiente se le añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (0,46 g, 6,65 mmol) en agua (8 ml), durante varios minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, luego se enfrió a 0 °C, se añadió hidróxido de amonio concentrado para ajustar el pH a 11. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo en presencia de cloruro de sodio sólido y las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio. Despues de la filtración, los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó mediante la cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo/hexanos (6:4) como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color castaño (rendimiento del 94 %). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) δ 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,31-7,25 (m, 5H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,74 (dd, J = 13,5, 6,0 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,34 (dd, J = 14,0, 5,5 Hz, 1H), 3,22 (dd, J = 13,5, 6,0 Hz, 1H). RMN-<sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 125 MHz) δ 172,1, 156,0, 136,1, 128,6, 128,3, 128,1, 67,2, 55,2, 52,7, 38,5. Espectro de Masas 355,18 (MH)<sup>+</sup>.

30

35

Éster metílico del ácido (R)-2-amino-3-(1H-benzotriazol-5-il)-propiónico



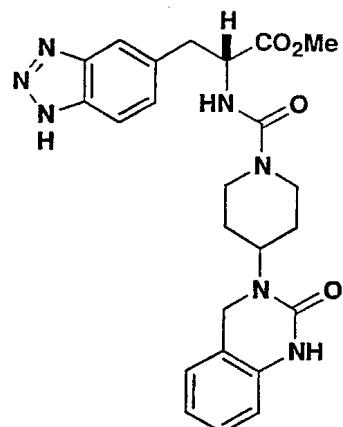
5 Preparado como se describe anteriormente para el éster metílico del ácido (R)-2-amino-3-(2-oxo-2,3-dihidrobenzooxazol-6-il)-propiónico. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) δ 8,38 (s amplio, 2H), 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,40 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,48-3,45 (m, 1H), 3,40-3,37 (m, 1H), 3,33 (s amplio, 1H). RMN-<sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 125 MHz) δ 169,8, 139,4, 138,9, 133,0, 127,6, 115,52, 115,47, 54,3, 52,6, 36,7. Espectro de Masas 221,15 (MH)<sup>+</sup>.

10

Ejemplo 48 (ejemplo de referencia)

15

Éster metílico del ácido (R)-3-(1H-benzotriazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico



20

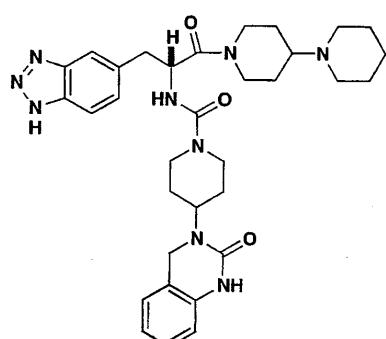
Preparado como se describe anteriormente para el éster metílico del ácido (R)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-3-[1-(2-trimetilsilanil-ethanosulfonil)-1H-indazol-5-il]-propiónico excepto que se utilizó carbonil-diimidazol en lugar del carbonato de N,N-disuccinimidilo (DSC). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 8,7, 1,2 Hz, 1H), 7,15-7,08 (m, 2H), 6,94 (td, J = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,67-4,60 (m, 1H), 4,39-4,31 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,08-4,03 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,38 (dd, J = 13,9, 5,5 Hz, 1H), 3,32-3,29 (m, 1H), 3,17 (dd, J = 13,9, 10,3 Hz, 1H), 2,87-2,71 (m, 2H), 1,64-1,48 (m, 4H). Espectro de Masas 478,30 (MH)<sup>+</sup>.

25

Ejemplo 49 (ejemplo de referencia)

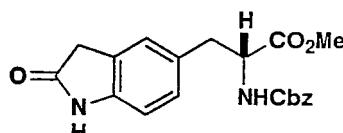
30

[1-(1H-Benzotriazol-5-ilmetil)-2-[1',4']bipiperidinil-1'-il-2-oxo-etyl]-amida del ácido (R)-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



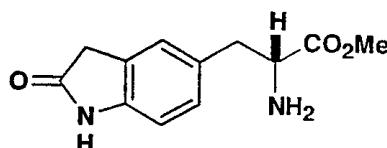
Preparada como se describe anteriormente para {2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-2-oxo-1-[1-(2-trimetilsilanil-etanosulfonil)-1H-indazol-5-ilmetil]-etil}-amida del ácido (*R*)-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico. Purificada mediante la cromatografía en gel de sílice utilizando cloruro de metileno/metanol/trietilamina (93:5:2) como eluyente. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) δ 7,83 d, J = 8,2 Hz, 0,75H), 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 0,25H), 7,71 (s, 0,25H), 7,69 (s, 0,75H), 7,33 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,16-7,12 (m, 2H), 6,96-6,91 (m, 1H), 6,78 (d, J = 8,0 Hz, 0,75H), 6,77 (d, J = 8,0 Hz, 0,25H), 5,07-5,03 (m, 1H), 4,58-4,55 (m, 1H), 4,45-4,40 (m, 1H), 4,34 (s, 1,25H), 4,24 (s, 0,75H), 4,20-4,05 (m, 2,25H), 4,00-3,96 (m, 0,75H), 3,24-3,09 (m, 2H), 2,91-2,78 (m, 4H), 2,64-2,61 (m, 2H), 2,56-2,42 (m, 2H), 2,15-2,10 (m, 1,25H), 2,02-1,98 (m, 1,75H), 1,95-1,90 (m, 1H), 1,68-1,60 (m, 8H), 1,54-1,46 (m, 6H). CL/EM: *t*<sub>R</sub> = 1,86 min, 614,28 (MH)<sup>+</sup>.

5 Éster metílico del ácido (*R*)-2-benciloxicarbonilamino-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propiónico



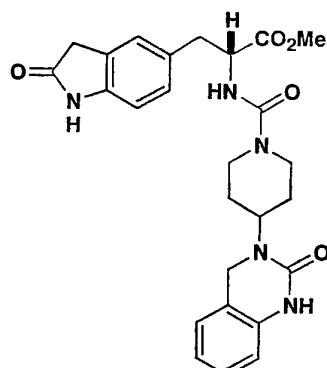
15 El PyHBr<sub>3</sub> (1,28 g, 4,02 mmol) se añadió en pequeñas porciones durante 30 min a una solución de éster metílico del ácido (*R*)-2-benciloxicarbonilamino-3-(1H-indol-5-il)-propiónico (0,47 g, 1,34 mmol) en t-butanol (10 ml) mientras que la temperatura de reacción se mantenía entre 25-30 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas, combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, los disolventes 20 se retiraron y el residuo se secó azeotrópicamente con etanol anhidro. El residuo se disolvió en ácido acético glacial (10 ml) y se añadió polvo de cinc (0,88 g, 13,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Después, el ácido acético se retiró al vacío, el residuo se purificó mediante la cromatografía con evaporación instantánea en gel de sílice utilizando acetato de etilo/hexanos [(1:3) primero y luego (3:2)] como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (41 % para los 2 pasos). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 8,03 (s, 1H), 7,36-7,31 (m, 5H), 6,94 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 13,5, 6,0 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 3,10 (dd, J = 14,0, 5,5 Hz, 1H), 3,00 (dd, J = 14,0, 6,0 Hz, 1H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 177,7, 172,2, 155,7, 141,7, 136,3, 129,8, 128,9, 128,6, 128,3, 128,2, 125,8, 125,6, 109,8, 67,1, 55,1, 52,5, 38,0, 36. Espectro de Masas 369,20 (MH)<sup>+</sup>.

25 30 Éster metílico del ácido (*R*)-2-amino-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propiónico



35 Preparado como se describe anteriormente para el éster metílico del ácido (*R*)-2-amino-3-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)-propiónico. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) δ 8,48 (s amplio, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,54 (s, 1H), 3,33 (s, 2H), 3,20 (s, 1H), 3,12 (s, 1H). RMN-<sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 125 MHz) δ 178,9, 170,7, 143,3, 129,0, 128,6, 126,9, 125,6, 110,0, 57,3, 54,6, 52,3, 37,0. Espectro de Masas 235,30 (MH)<sup>+</sup>.

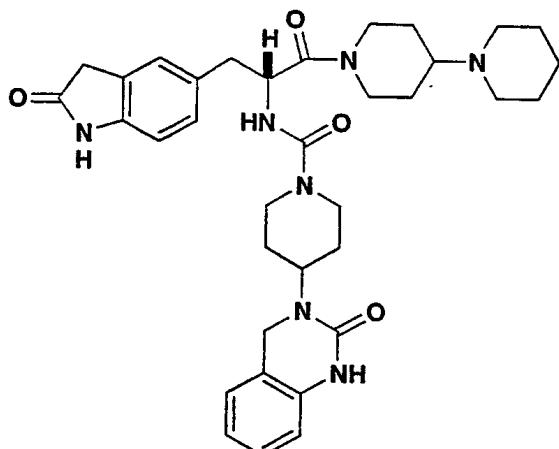
40 Éster metílico del ácido (*R*)-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino]-propiónico



Una solución de fósfeno en tolueno (2M, 0,158 ml, 0,30 mmol) se añadió a una mezcla agitada vigorosamente de éster metílico del ácido (*R*)-2-amino-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-propiónico (70 mg, 0,25 mmol) en cloruro de metileno (15 ml) y bicarbonato de sodio saturado (7,5 ml). Despues de que se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió 3-piperidin-4-il-3,4-dihidro-1*H*-quinazolin-2-ona (58 mg, 0,25 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 0,25 N que había sido saturado con cloruro de sodio sólido. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio. Despues de la filtración, los disolventes se retiraron para proporcionar el compuesto del título como un aceite viscoso de color castaño. CL/EM:  $t_R$  = 2,01 min, 492,10 (MH<sup>+</sup>).

## 10 Ejemplo 50 (ejemplo de referencia)

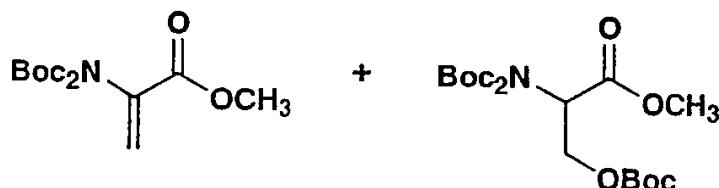
[2-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-2-oxo-1-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-ilmetil)-etil]amida del ácido (*R*)-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



15

Preparada como se describe anteriormente para la {2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-2-oxo-1-[1-(2-trimetilsilanil-etanosulfonil)-1*H*-indazol-5-ilmetil]-etil}-amida del ácido (*R*)-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico. Purificada mediante la cromatografía con evaporación instantánea en gel de sílice utilizando cloruro de metileno/metanol/trietilamina (93:5:2) como eluyente. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) δ 7,20-7,09 (m, 4H), 6,97 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,9 Hz, 0,65H), 6,84 (d, J = 7,6 Hz, 0,35 H), 6,80 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,51 (s, 0,65 H), 5,23 (s, 0,35 H), 4,99-4,95 (m, 0,65 H), 4,92-4,88 (m, 0,35 H), 4,60-4,56 (m, 1,65 H), 4,46-4,41 (m, 1,35 H), 4,39 (s, 1,3 H), 4,36 (s, 0,7 H), 4,24-4,17 (m, 2H), 4,05-4,02 (m, 1H), 3,65-3,61 (m, 2H), 3,52-3,47 (m, 1H), 3,20-3,16 (m, 1H), 3,00-2,88 (m, 2H), 2,70-2,64 (m, 2H), 2,53-2,46 (m, 2H), 2,40-2,34 (m, 2H), 1,94-1,46 (m, 15H), 1,39-1,36 (m, 2H). CL/EM:  $t_R$  = 1,83 min, 628,40 (MH<sup>+</sup>).

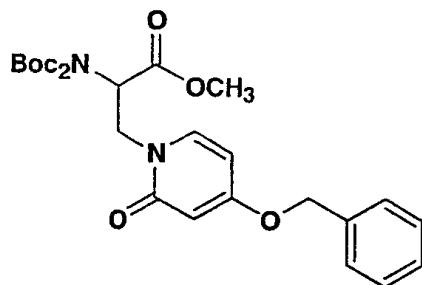
Éster metílico del ácido 2-(di-*terc*-butoxicarbonilamino)-acrílico



30

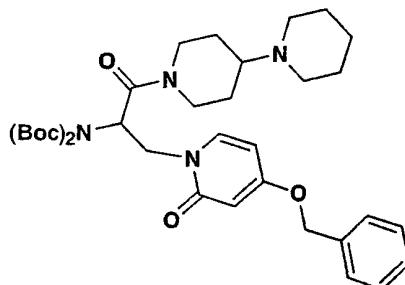
A una solución de éster metílico del ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-propiónico (10,0 g, 39 mmol) y di-*terc*-butil-dicarbonato (21,8 g, 2,6 equiv.) en acetonitrilo (40 ml) se le añadió 4-metilaminopiridina (0,48 g, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante toda la noche y se concentró. El residuo se disolvió en éter dietílico, se lavó secuencialmente con sulfato ácido de potasio 1 M (2x), bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar 15,6 g (cuantitativo) como un aceite. La inspección de la RMN <sup>1</sup>H mostró una mezcla del compuesto del título y éster metílico del ácido 2-(di-*terc*-butoxicarbonilamino)-3-*terc*-butoxicarboniloxi-propiónico. Como se descubrió después que ambos reaccionan con las aminas secundarias para proporcionar los mismos productos, la mezcla se utilizó sin separación. Éster metílico del ácido 2-(di-*terc*-butoxicarbonilamino)-acrílico. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,45 (s, 18H), 3,78 (s, 3H), 5,63 (s, 1H), 6,33 (s, 1H). Espectro de masas: 324,14 (M+Na)<sup>+</sup>. Éster metílico del ácido 2-(di-*terc*-butoxicarbonilamino)-3-butoxicarboniloxi-propiónico: RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 1,46 (s, 9H), 1,49 (s, 18H), 3,72 (s, 3H), 4,42 (dd, J = 11,6, 9,2, 1H), 4,75 (dd, J = 11,3, 4,6, 1H), 5,30 (dd, J = 9,2, 4,6, 1H). Espectro de masas: 442,21 (M+Na)<sup>+</sup>.

Éster metílico del ácido ( $\pm$ )-3-(4-benciloxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-(di-*terc*-butoxicarbonilamino)-propiónico



- 5 A una solución de éster metílico del ácido 2-(di-*terc*-butoxicarbonilamino)-acrílico (900 mg, 3,0 mmol) y 4-benciloxi-1H-piridin-2-ona (630 mg, 1,03 equiv.) en acetonitrilo (2,5 ml) se le añadió carbonato de cesio (100 mg, 0,10 equiv.). La suspensión resultante se calentó a 80 °C por medio de microondas durante 2 h. La reacción se concentró, se disolvió en agua y se extrajo con cloruro de metileno (3x). Las fases orgánicas, combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para proporcionar 1,47 g (97 %), las cuales se
- 10 utilizaron sin purificación adicional. Espectro de Masas: 503,56 (MH)<sup>+</sup>.

( $\pm$ )-4-Benciloxi-1-[3-[1,4']bipiperidinil-1'-il-2-(di-*terc*-butoxicarbonilamino)-3-oxo-propil]-1H-piridin-2-ona

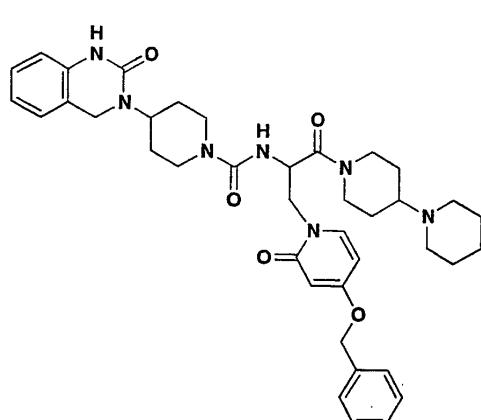


- 15 A una solución agitada de éster metílico del ácido 3-(4-benciloxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-(di-*terc*-butoxicarbonilamino)-propiónico (1,47 g, 2,9 mmol) en metanol (17 ml) se le añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (0,50 g, 4 equiv.) en agua (2,85 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, se enfrió a 0 °C, se trató con ácido clorhídrico concentrado (0,99 ml) y se concentró para proporcionar el ácido en bruto, la mitad del cual se tomó en el siguiente paso. El ácido en bruto se disolvió en cloruro de metileno (6 ml), se enfrió a 0 °C y se trató secuencialmente con 4-piperidil-piperidina (0,25 g, 1 equiv.), trietilamina (0,31 ml, 2,5 equiv.) y cloruro bis-2-oxo-3-oxazolidinilfosfinico (0,38 g, 1 equiv.). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La reacción se concentró y se purificó mediante la CLAR preparativa para proporcionar 489 mg (52 %, 2 pasos). Espectro de Masas: 639,41 (MH)<sup>+</sup>.
- 20

25 Ejemplo 51 (ejemplo de referencia)

[1-(4-Benciloxi-2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-2-[1,4'] bipiperidinil-1'-il-2-oxo-etil]-amida del ácido ( $\pm$ )-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

30



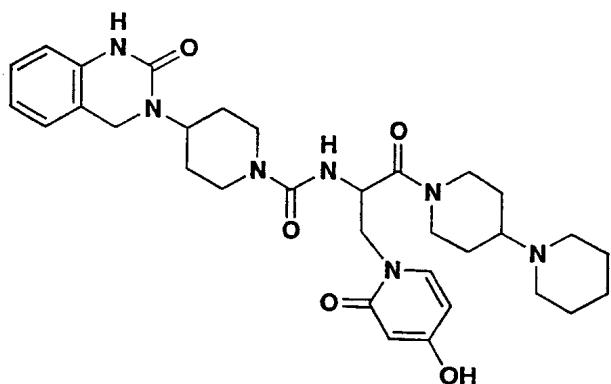
5 A una solución agitada de 4-benciloxi-1-[3-[1,4'] bipiperidinil-1'-il-2-(di-*terc*-butoxicarbonilamino)-3-oxo-propil]-1H-piridin-2-ona en cloruro de metileno (3 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a 0 °C. Después de 2 h, la reacción se concentró para proporcionar la amina en bruto (151 mg, 97 %) como su sal de ácido trifluoroacético [Espectro de Masas: 439,61 (MH)<sup>+</sup>], la cual se dividió en dos porciones, utilizando la mitad en el siguiente procedimiento. A una solución de la amina en bruto (75 mg, 0,11 mmol) y diisopropiletilamina (80 ml, 4 equiv.) en cloruro de metileno (3 ml) a 0 °C se le añadió carbonil-diimidazol (29 mg, 1,6 equiv, en 2 porciones). Después de la agitación durante 10 min, la solución se trató con ácido 3-piperidin-4-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-acético (40 mg, 1,15 equiv.). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La reacción se concentró y se purificó mediante la CCD preparativa para proporcionar 40,8 mg (53 %). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz)

10 δ 1,25-1,56 (m, 4H), 1,56-1,84 (m, 9H), 1,90-2,08 (m, 2H), 2,60-2,95 (m, 8H), 3,11 (dd, J = 24,1, 12,8, 1H), 3,89 (ddd, J = 22,0, 13,2, 9,2, 1H), 4,10 (dd, J = 14,3, 14,1, 2H), 4,27-4,54 (m, 5H), 4,60 (d amplio, J = 11,9, 1H), 5,08 (dd, J = 13,2, 12,2, 2H), 5,26 (ddd, J = 9,4, 9,4, 4,8, 1H), 6,05 (dd, J = 13,7, 2,7, 1H), 6,16 (m, 1H), 6,77 (d, J = 8,0, 1H), 6,84 (ddd, J = 7,6, 7,6, 2,1, 1H), 7,04 (d, J = 7,6, 1H), 7,12 (dd, J = 7,6, 7,4,1H), 7,28-7,43 (m, 5H), 7,48 (d, J = 7,6, 1H). Espectro de Masas: 696,85 (MH)<sup>+</sup>.

15

Ejemplo 52 (ejemplo de referencia)

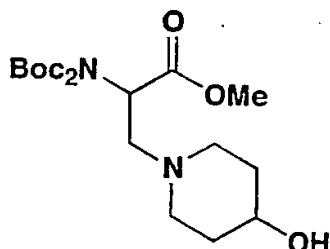
20 [2-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-1-(4-hidroxi-2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-2-oxo-etil]-amida del ácido (±)-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



25 Una solución agitada de [1-(4-benciloxi-2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-2-oxo-etil]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (29 mg) y paladio al 10 % sobre carbón vegetal (5 mg) en metanol (1 ml) se colocó en una atmósfera de hidrógeno. Después de 1 h a temperatura ambiente, la reacción se enjuagó con nitrógeno, se filtró a través de celite y se concentró para proporcionar el producto. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) δ 1,40-1,85 (m, 12H), 2,04 (dd, J = 27,4,17,0, 2H), 2,66 (dd, J = 21,1, 11,0, 1H), 2,80-3,19 (m, 8H), 3,95 (ddd, J = 49,8, 12,5, 7,9, 1H), 4,07-4,28 (m, 3H), 4,34 (amplio, 2H), 4,36-4,59 (m, 2H), 4,63 (d amplio, J = 12,8, 1H), 5,20 (m, 1H), 5,75 (dd, J = 7,3, 2,1, 1H), 5,97 (dd, J = 8,9, 7,6, 1H), 6,78 (d, J = 7,6, 1H), 6,93 (dd, J = 7,6, 7,3, 1H), 7,08-7,18 (m, 2H), 7,33 (dd, J = 18,3, 11,0, 1H). Espectro de Masas: 606,32 (MH)<sup>+</sup>.

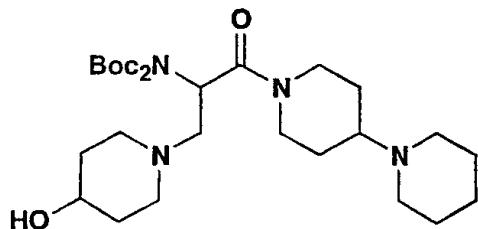
30

Éster metílico del ácido (±)-2-(di-*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-propiónico



35 40 A una solución de éster metílico del ácido 2-(di-*terc*-butoxicarbonilamino)-acrílico (1,0 g, 3,0 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió piperidin-4-ol (0,33 g, 1,1 equiv.). Una corriente suave de nitrógeno se colocó sobre la reacción mientras que se agitaba durante toda la noche. El aceite en bruto que resultó se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, luego con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar 1,38 g (cuantitativo) como un aceite el cual se utilizó sin purificación. Espectro de Masas: 403,42 (MH)<sup>+</sup>.

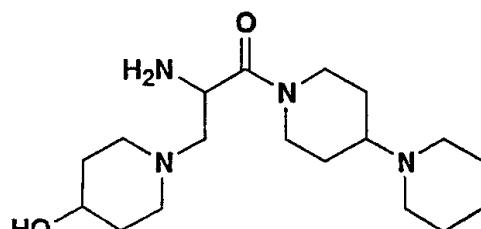
(±)-1-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-2-(di-*terc*-butoxicarbonil-amino)-3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-propan-1-ona



5 A una solución de éster metílico del ácido 2-(di-tert-butoxicarbonilamino)-3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-propiónico (1,0 g, 2,5 mmol) en metanol (6 ml) se le añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (400 mg, 3,9 equiv.) en agua (1 ml). La reacción se agitó 6 h, se enfrió a 0 °C, se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado y se concentró. El ácido en bruto se utilizó sin purificación adicional. El ácido en bruto se suspendió en cloruro de metileno (25 ml), se trató con algunas gotas de metanol para ayudar en la disolución del ácido y se enfrió a 0 °C. La suspensión resultante se trató secuencialmente con 4-piperidil-piperidina (0,53 g, 1,25 equiv.), trietilamina (0,70 ml, 2 equiv.) y cloruro bis-2-oxo-3-oxazolidinilfosfínico (0,80 g, 1,25 equiv.). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se concentró y luego se purificó mediante la CLAR preparativa para proporcionar 310 mg (23 %, 2 pasos). Espectro de Masas: 539,49 (MH)<sup>+</sup>.

10

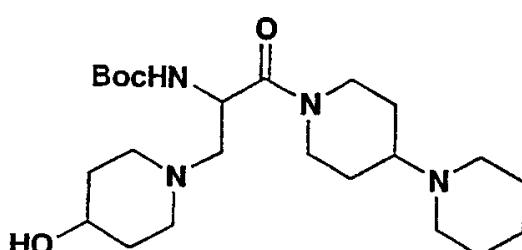
(±)-2-Amino-1-[1,4']bipiperidinil-1'-il-3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-propan-1-ona



15 A una solución de 1-[1,4']bipiperidinil-1'-il-2-(di-tert-butoxicarbonilamino)-3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-propan-1-ona (310 mg, 0,58 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) a 0 °C se le añadió ácido trifluoroacético (2,0 ml). El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó durante 30 min. La reacción se concentró para proporcionar el producto como su sal de ácido trifluoroacético (400 mg, cuantitativo), el cual se utilizó sin purificación. Espectro de Masas: 339,46 (MH)<sup>+</sup>.

20

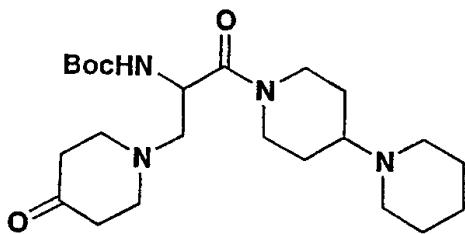
Éster *terc*-butílico del ácido (±)-[2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-1-(4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-2-oxo-etyl]-carbámico



25 A una solución de 2-amino-1-[1,4']bipiperidinil-1'-il-3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-propan-1-ona (sal de ácido trifluoroacético, 300 mg, 0,58 mmol) y diisopropiletilamina (0,30 ml, 4 equiv.) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió di-*terc*-butil-dicarbonato (128 mg, 1 equiv.). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, luego con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar 248 mg (98 %) lo cual se utilizó sin purificación. Espectro de Masas: 439,65 (MH)<sup>+</sup>.

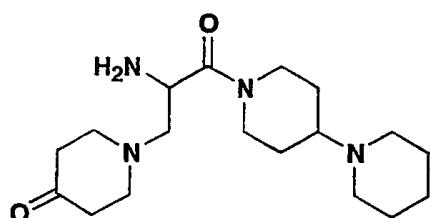
30

Éster *terc*-butílico del ácido (±)-[2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-2-oxo-1-(4-oxo-piperidin-1-ilmetil)-etyl]-carbámico



A una solución de 1-[1,4']bipiperidinil-1'-il-2-(di-terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-propan-1-ona (200 mg, 0,37 mmol) en cloruro de metileno (4 ml) se le añadió peryodinano Dess-Martin (316 mg, 2 equiv.) en dos porciones. Después de 1 h, la reacción se inactivó mediante la adición de bicarbonato de sodio saturado y se extrajo en cloruro de metileno (3x). Las fases orgánicas, combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para proporcionar 187 mg (94 %), lo cual se utilizó sin purificación. Espectro de Masas: 437,63 (MH)<sup>+</sup>.

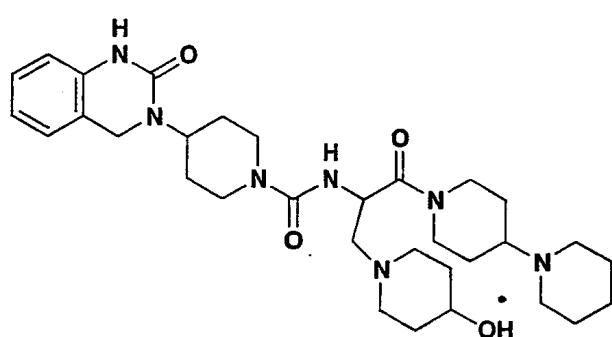
10 (±)-1-(2-Amino-3-[1,4']bipiperidinil-1'-il-3-oxo-propil)-piperidin-4-ona



15 A una solución de éster *terc*-butílico del ácido [2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-2-oxo-1-(4-oxo-piperidin-1-ilmetil)-etil]-carbámico (100 mg, 0,23 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) a 0 °C se le añadió ácido trifluoroacético. El baño de hielo se retiró, la agitación continuó durante 1 h y la reacción se concentró para proporcionar 150 mg (96 %) como su sal de ácido trifluoroacético, la cual se utilizó sin purificación. Espectro de Masas: 337,64 (MH)<sup>+</sup>.

Ejemplo 53 (ejemplo de referencia)

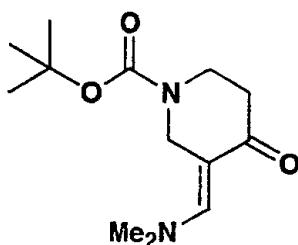
20 [2-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-1-(4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-2-oxo-etil]-amida del ácido (±)-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



25 A una solución de [2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-1-(4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-2-oxo-etil]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (3 sal de ácido trifluoroacético, 200 mg, 0,39 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) a 0 °C se le añadió diisopropiletilamina (0,27 ml, 3,9 equiv.) y carbonil-diimidazol (63 mg, 1 equiv.). Después de la agitación durante 15 min, la solución se trató con 3-piperidin-4-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona (sal de ácido acético, 142 mg, 1,25 equiv.). La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La reacción se concentró y se purificó mediante la CCD preparativa para proporcionar 130 mg (56 %) como un aceite. CL/EM: *t*<sub>R</sub> = 1,17 min, 596,44 (MH)<sup>+</sup>.

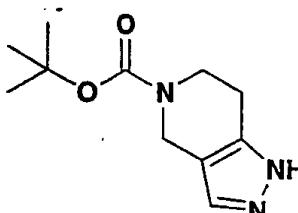
Éster *terc*-butílico del ácido 3-dimetilaminometilen-4-oxo-piperidin-1-carboxílico

35



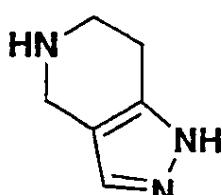
El éster *terc*-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico (10 g, 50 mmol) se disolvió en dimetil-formamida-dimetilacetal (50 ml) y se calentó a reflujo durante 1,25 h. La solución se enfrió, se concentró y se purificó mediante la cromatografía con evaporación instantánea para proporcionar 2,55 g (19 %). Espectro de Masas: 255,16 (MH)<sup>+</sup>.

5 Éster *terc*-butílico del ácido 1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico



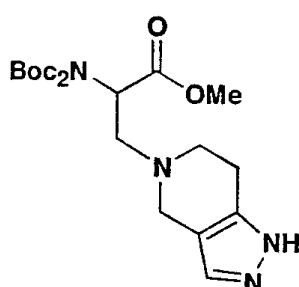
10 A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 3-dimetilaminometilen-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (2,55 g, 10 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió hidrato de hidracina (0,61 ml, 1,25 equiv.). La solución se calentó a reflujo, inmediatamente se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró para proporcionar 1,4 g (63 %), lo cual se utilizó sin purificación. Espectro de Masas: 224,11 (MH)<sup>+</sup>.

15 4,5,6,7-Tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina



20 El éster *terc*-butílico del ácido 1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico (0,70 g, 3,1 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (10 ml) a 0 °C, se agitó durante 1 h se concentró. El residuo se disolvió en etanol y se trató con ácido clorhídrico concentrado (1 ml). La sal de bis-clorhidrato se precipitó como un sólido de color blanco el cual se filtró para proporcionar 510 mg (83 %). La base libre se preparó como fue necesario al disolver la sal en agua, al cargarla en una columna SCX, al inundarla con metanol y luego al eluirla con amoníaco 2 M en metanol.

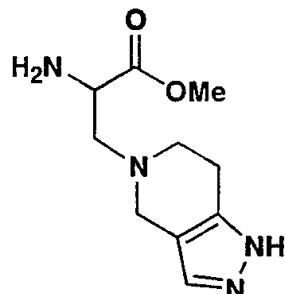
25 Éster metílico del ácido ( $\pm$ )-2-(di-*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-propiónico



30 A una solución de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (160 mg) en 2,5 ml de metanol se le añadió éster metílico del ácido 2-(di-*terc*-butoxicarbonilamino)-acrílico (400 mg). La reacción se concentró a aproximadamente 1,5 ml mediante la aplicación de una corriente suave de nitrógeno. La solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se concentró, se disolvió en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo resultante fue suficientemente puro para utilizarse sin purificación.

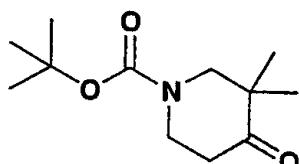
RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 1,44 (s, 9H), 2,73 (m, 3H), 2,91 (m, 1H), 3,06 (dd, J = 13,4, 8,6, 1H), 3,22 (dd, J = 13,4, 8,2, 1H), 3,54 (d, J = 13,4, 1H), 3,63 (d, J = 13,4, 1H), 3,71 (s, 3H), 5,11 (dd, J = 8,5, 5,2, 1H), 7,25 (s, 1H). Espectro de Masas: 425,23 (MH)<sup>+</sup>.

- 5 Éster metílico del ácido (±)-2-amino-3-(1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-propiónico



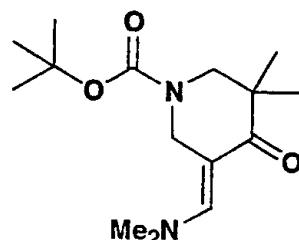
- 10 A una solución de éster metílico del ácido 2-(di-*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-propiónico (0,55 g, 1 equiv.) en cloruro de metileno (5 ml, 0 °C) se le añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml). El baño de hielo se retiró y la agitación continuó durante 2 h. La solución se concentró, se disolvió nuevamente en metanol y se pasó sobre una columna de resina de intercambio catiónico, fuerte. Después de la inundación con metanol, el producto se retiró de la columna al eluir con amoníaco 2M en metanol para proporcionar el producto como su base libre (275 mg, 95 %). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 2,71 (dd, J = 12,8, 8,6, 1H), 2,74-2,91 (m, 6H), 3,48 (s, 2H), 3,54 (d, J = 13,4, 1H), 3,62 (d, J = 13,4, 1H), 3,69 (dd, J = 8,2, 4,9, 1H), 3,73 (s, 3H), 7,27 (s, 1H). Espectro de Masas: 225,16 (MH)<sup>+</sup>.
- 15

Éster *terc*-butílico del ácido 3,3-dimetil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico



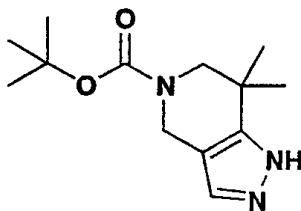
- 20
- A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico (16 g, 80 mmol) en tetrahidrofurano (400 ml) a 0 °C se le añadió hidruro de sodio (4,1 g, 2,1 equiv.) en 4 porciones. A esto se añadió gota a gota yodometano (12,5 ml, 2,5 equiv.). La reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La reacción se concentró, se disolvió en éter dietílico, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto se cristalizó de pentano caliente (2X) para proporcionar 5,9 g (32 %). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 1,09 (s, 6H), 1,47 (s, 9H), 2,47 (dd, J = 6,4, 6,4, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,70 (m, 2H). Espectro de Masas: 250,12 (M+Na)<sup>+</sup>.
- 25

- 30 Éster *terc*-butílico del ácido 5-dimetilaminometilen-3,3-dimetil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico



- 35 El éster *terc*-butílico del ácido 3,3-dimetil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (5 g, 22 mmol) se disolvió en dimetilformamida-dimetilacetal (25 ml) y se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción luego se calentó a 130 °C durante 1 h por medio de microondas y se concentró para proporcionar 6,43 g (cuantitativo) como un aceite, el cual se utilizó sin purificación. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 1,07 (s, 6H), 1,45 (s, 9H), 3,06 (s, 6H), 3,37 (m, 2H), 4,57 (m, 2H), 7,41 (s amplio, 1H).

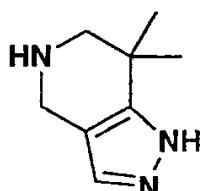
- 40 Éster *terc*-butílico del ácido 7,7-dimetil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico



A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 5-dimetilaminometilen-3,3-dimetil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (6,35 g, 22 mmol) en metanol (15 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (1,2 ml, 1,1 equiv.). La solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se concentró para proporcionar 5,3 g (94 %) el cual se utilizó sin purificación. Espectro de Masas: 252,19 (MH)<sup>+</sup>.

5

7,7-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

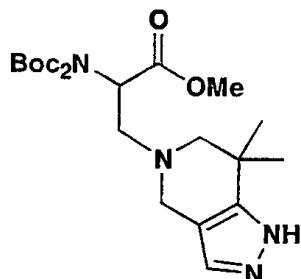


10

A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 7,7-dimetil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico (5,3 g, 21 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) a 0 °C se le añadió ácido trifluoroacético (5 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó 15 min y se trató con ácido trifluoroacético adicional (5 ml). Después de 1 h, la reacción se concentró, se disolvió en etanol (10 ml), se enfrió a 0 °C, se trató con ácido clorhídrico concentrado (3 ml) y se concentró. El sólido resultante se trituró con etanol y se filtró para proporcionar 3,02 g (64 %) como su sal de bis-clorhidrato. La base libre se preparó como fue necesario al disolver la sal en agua, al cargarla en una columna SCX, al inundarla con metanol y luego al eluirla con amoníaco 2M en metanol. RMN-<sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, 500 MHz) δ 1,49 (s, 6H), 3,46 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 7,86 (s, 1H). Espectro de Masas: 152,14 (MH)<sup>+</sup>.

15

Éster metílico del ácido (±)-2-(di-*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(7,7-dimetil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-propiónico



20

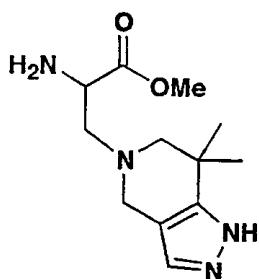
A una solución de 7,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (160 mg) en metanol (3 ml) se le añadió éster metílico del ácido 2-(di-*terc*-butoxicarbonilamino)-acrílico (331 mg). Se aplicó una corriente suave de nitrógeno y la reacción se agitó durante toda la noche. En la mañana, el volumen se redujo en gran medida. Los últimos indicios de disolvente se retiraron en alto vacío para proporcionar 490 mg (cuantitativo), lo cual se utilizó sin purificación. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) δ 1,24 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,38 (s, 18H), 2,33 (d, J = 11,3, 1H), 2,57 (d, J = 11,3, 1H), 3,09 (dd, J = 13,1, 5,5, 1H), 3,15 (dd, J = 13,4, 9,5, 1H), 3,35 (d, J = 12,8, 1H), 3,57 (d, J = 12,8, 1H), 3,68 (s, 3H), 5,13 (dd, J = 9,5, 3,7, 1H), 7,16 (s, 1H). Espectro de Masas: 453,30 (MH)<sup>+</sup>.

25

Éster metílico del ácido (±)-2-amino-3-(7,7-dimetil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-propiónico

30

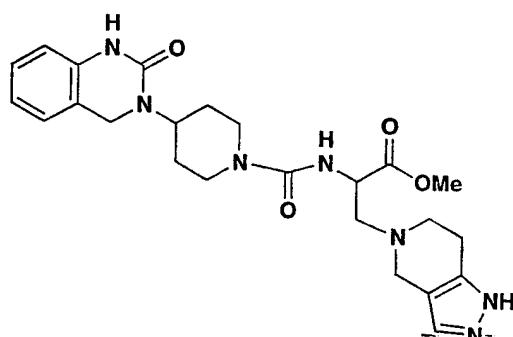
35



5 A una solución de éter metílico del ácido 2-(di-*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(7,7-dimetil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-propiónico (0,49 g, 1 equiv.) en cloruro de metileno (5 ml, 0 °C) se le añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml). El baño de hielo se retiró y la agitación continuó durante 2 h. La solución se concentró, se disolvió nuevamente en metanol y se cargó en una columna de resina de intercambio catiónico, fuerte. Después de la inundación con metanol, el producto se retiró de la columna al eluir con amoníaco 2M en metanol para proporcionar el producto como su base libre (250 mg, 94 %). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 1,27 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 2,41 (d, J = 11,3, 1H), 2,50 (d, J = 11,3, 1H), 2,69 (dd, J = 12,5, 7,9, 1H), 2,82 (dd, J = 12,5, 5,2, 1H), 3,45 (d, J = 12,8, 1H), 3,52 (d, J = 12,8, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 7,19 (s, 1H). Espectro de Masas: 253,16 (MH)<sup>+</sup>.

10

Éster metílico del ácido (±)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino]-3-(1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-propiónico



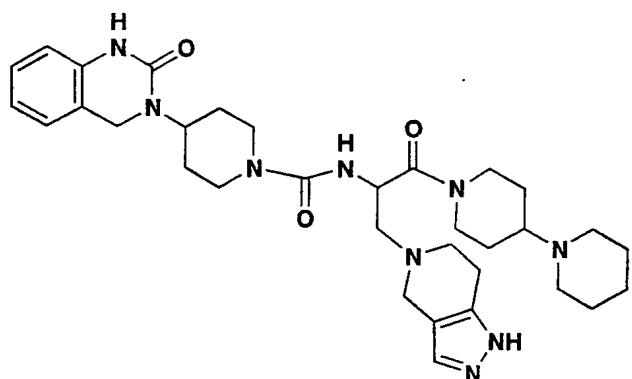
15

20 A una solución de éster metílico del ácido 2-amino-3-(1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-propiónico (260 mg, 1 equiv.) en cloruro de metileno (2 ml, 0 °C) se le añadió carbonil-diimidazol (188 mg, 1 equiv.). Después de 15 min, se añadió 3-piperidin-4-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona (295 mg, 1,1 equiv.) en una porción. El baño de hielo se retiró y la agitación continuó durante toda la noche. La reacción se concentró y se purificó mediante la cromatografía en columna para proporcionar 118 mg (21 %). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 1,60-1,80 (m, 4H), 2,70-3,05 (m, 8H), 3,45 (s, 2H), 3,56 (d, J = 13,4, 1H), 3,62 (d, J = 13,4, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,02 (d, J = 13,1, 1H), 4,10 (d, J = 12,5, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,45-4,57 (m, 2H), 5,79 (s amplio, 1H), 6,68 (d, J = 7,94, 1H), 6,90 (dd, J = 7,3, 7,3, 1H), 7,00 (d, J = 7,3, 1H), 7,13 (dd, J = 7,6, 7,3, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,82 (s, 1H). Espectro de Masas: 482,27 (MH)<sup>+</sup>.

25

Ejemplo 54 (ejemplo de referencia)

30 [2-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-2-oxo-1-(1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-ilmetil)-etil]-amida del ácido (±)-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



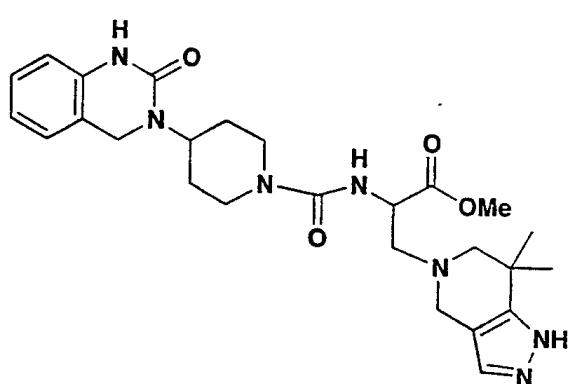
A una solución de éster metílico del ácido 2-[(4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino]-3-(1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-propiónico (16 mg, 1 equiv.) en metanol (0,6 ml) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (3 mg, 2,2 equiv.) en agua (0,1 ml) y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La solución se enfrió a 0 °C, se trató con sulfato ácido de potasio acuoso 1M (60  $\mu$ l, 1,8 equiv.) y se concentró para

5 proporcionar el ácido en bruto el cual se utilizó inmediatamente sin purificación. El ácido en bruto se disolvió en dimetilformamida (0,3 ml) y se trató secuencialmente con cloruro de metileno (0,15 ml), 4-piperidil-piperidina (11 mg, 2 equiv.), diisopropiletilamina (12 ml, 2 equiv.) y PyBOP® (19 mg, 1,1 equiv.). La solución se agitó 30 minutos y se concentró. El producto se purificó mediante la cromatografía en columna para proporcionar 17,6 mg (85 %, 2 pasos).

10 RMN-1H ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  1,30-1,60 (m, 9H), 1,62-1,78 (m, 5H), 1,81 (d amplio,  $J$  = 11,0, 2H), 2,23-2,49 (m, 6H), 2,55-3,10 (m, 11H), 3,59 (d,  $J$  = 7,3, 2H), 4,00-4,20 (m, 3H), 4,23 (s, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 5,03 (m, 1H), 5,71 (d,  $J$  = 7,3, 1H), 6,67 (d,  $J$  = 7,9, 1H), 6,91 (dd,  $J$  = 7,6, 7,3, 1H), 7,02 (dd,  $J$  = 7,9, 7,3, 1H), 7,14 (dd,  $J$  = 7,6, 7,6, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 10,76 (s amplio, 1H). Espectro de Masas: 618,34 ( $\text{MH}^+$ ).

Ejemplo 55 (ejemplo de referencia)

15 Éster metílico del ácido ( $\pm$ )-3-(7,7-dimetil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-2-[(4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino)-propiónico

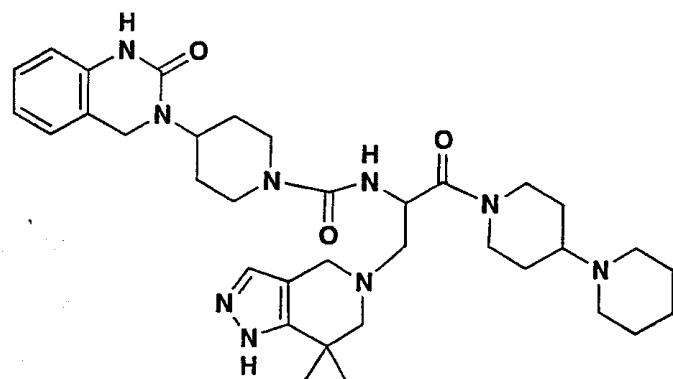


20 A una solución de éster metílico del ácido 2-amino-3-(7,7-dimetil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-propiónico (250 mg, 1 equiv.) en tetrahidrofurano (4 ml, 0 °C) se le añadió carbonil-diimidazol (162 mg, 1 equiv.). Despues de 5 min, el baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A esto se le añadió 3-piperidin-4-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona (250 mg, 1,1 equiv.) en una porción y la reacción se agitó durante toda la noche. La reacción se concentró y se purificó mediante la cromatografía en columna para proporcionar 228 mg (45 %). RMN-1H ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 MHz)  $\delta$  1,30 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,60-1,80 (m, 4H), 2,43 (d,  $J$  = 11,6, 1H), 2,53 (d,  $J$  = 11,3, 1H), 2,80-2,95 (m, 4H), 3,51 (dd,  $J$  = 20,4, 13,1, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,00 (d,  $J$  = 13,7, 1H), 4,10 (d,  $J$  = 12,2, 1H), 4,25 (dd,  $J$  = 16,2, 14,4, 2H), 4,86 (m, 2H), 6,66 (d,  $J$  = 7,6, 1H), 6,92 (dd,  $J$  = 7,6, 7,3, 1H), 7,02 (d,  $J$  = 7,3, 1H), 7,14 (dd,  $J$  = 7,6, 7,6, 1H), 7,24 (s, 1H). Espectro de Masas: 510,27 ( $\text{MH}^+$ ).

25 Ejemplo 56 (ejemplo de referencia)

30 [2-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-1-(7,7-dimetil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-ilmetil)-2-oxo-etil]-amida del ácido ( $\pm$ )-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

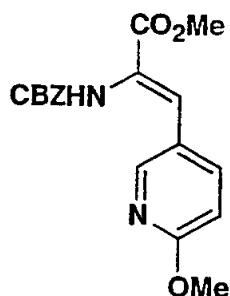
35



A una solución de éster metílico del ácido 3-(7,7-dimetil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-2-[(4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino)-propiónico (20 mg, 1,0 equiv.) en metanol (0,6 ml) se le

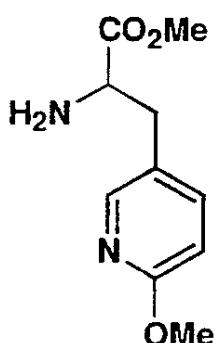
añadió monohidrato de hidróxido de litio (4 mg, 2,2 equiv.) en agua (0,1 ml) y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La solución se enfrió a 0 °C, se trató con sulfato ácido de potasio acuoso 1M (75 ml, 1,8 equiv.) y se concentró para proporcionar el ácido en bruto, el cual se utilizó inmediatamente sin purificación. El ácido en bruto se disolvió en dimetilformamida (0,3 ml) y se trató secuencialmente con cloruro de metileno (0,15 ml), 4-piperidil-piperidina (13 mg, 2 equiv.), diisopropiletilamina (14 ml, 2 equiv.) y PyBOP® (22 mg, 1,1 equiv.). La solución se agitó 1,5 h y se concentró. El producto se purificó mediante la cromatografía en columna para proporcionar un producto, el cual se contaminó con HOBT. El HOBT se retiró al pasar el producto a través de un tapón de alúmina básica, eluyendo con metanol al 10 % en cloruro de metileno. La concentración proporcionó 18,3 mg (72 %, 2 pasos). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) δ 1,25-1,32 (m, 6H), 1,40 (m, 4H), 1,54 (m, 5H), 1,65 (m, 4H), 1,83 (m, 2H), 2,30-2,56 (m, 8H), 2,81 (m, 4H), 3,04 (dt, J = 57,1, 12,2, 1H), 3,43-3,60 (m, 2H), 4,00-4,17 (m, 2H), 4,18-4,26 (m, 3H), 4,49 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 5,03 (m, 1H), 5,80 (dd, J = 16,8, 9,8, 1H), 6,69 (d, J = 7,9, 1H), 6,90 (dd, J = 7,3, 7,3, 1H), 6,99 (dd, J = 7,6, 7,3, 1H), 7,13 (dd, J = 7,6, 7,6, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,66 (d amplio, J = 12,8, 1H). Espectro de Masas: 646,43 (MH)<sup>+</sup>.

15 Éster metílico del ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-acrílico



20 A una suspensión de *terc*-butóxido de potasio (1,23 g, 1,5 equiv.) en cloruro de metileno (70 ml, -20 °C) se le añadió una solución de éster trimetílico de N-benciloxicarbonil- $\alpha$ -fosfonoglicina (3,63 g, 1,5 equiv.) en cloruro de metileno (15 ml). La solución resultante se agitó 5 min y se trató con 6-metoxi-piridin-3-carbaldehído (1,0 g, 7,3 mmol) en cloruro de metileno (15 ml). Después de la agitación durante 1,5 h, la reacción se calentó a 0 °C se agitó 1 h. La reacción se vertió rápidamente en un embudo separador que contenía acetato de etilo y agua. Se añadió salmuera para ayudar en la separación de las capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x), la cual se lavó a su vez con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar 2,63 g (cuantitativo) lo cual se utilizó sin purificación. Espectro de Masas: 343,08 (MH)<sup>+</sup>.

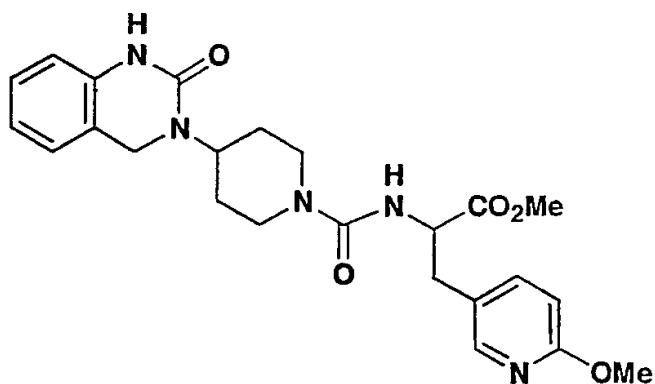
Éster metílico del ácido ( $\pm$ )-2-amino-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-propiónico



30 Un matraz que contenía éster metílico del ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-acrílico (620 mg), paladio sobre carbón vegetal (10 %, 100 mg), acetato de etilo (10 ml) y metanol (20 ml) se enjuagó con nitrógeno, luego con hidrógeno, antes de añadir finalmente un balón de hidrógeno. La reacción se dejó agitar durante toda la noche. El matraz se enjuagó con nitrógeno, se filtró a través de celite y se concentró para proporcionar 390 mg (cuantitativo) lo cual se utilizó sin purificación. Espectro de Masas: 211,11 (MH)<sup>+</sup>.

Éster metílico del ácido ( $\pm$ )-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-[(4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil)-amino]-propiónico

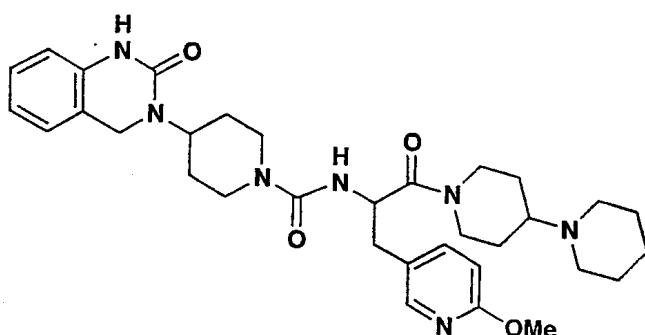
40



- 5 A una solución de éster metílico del ácido 2-amino-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-propiónico (130 mg) y diisopropiletilamina (0,3 ml) en cloruro de metíleno (2 ml, 0 °C) se le añadió carbonato de *N,N'*-disuccinimidilo (158 mg). Después de 30 min, se añadió 3-piperidin-4-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona (120 mg) en cloruro de metíleno (1 ml) por medio de una cánula. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La reacción se concentró y se purificó mediante la CLAR preparativa para proporcionar 160 mg (55 %). Espectro de Masas: 468,19 ( $MH^+$ ).

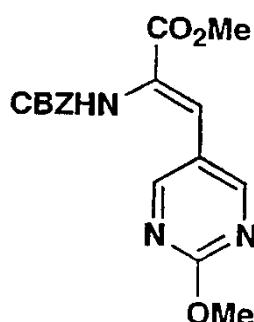
10 Ejemplo 57 (ejemplo de referencia)

[2-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-1-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-2-oxo-etil]-amida del ácido ( $\pm$ )-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



- 15 A una solución de éster metílico del ácido 3-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-[(4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxil)-amino]-propiónico (160 mg) en metanol (6 ml) se le añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (29 mg) en agua (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se enfrió 0 °C. La reacción se trató con ácido clorhídrico 1N (0,6 ml), se concentró. El residuo obtenido se disolvió en cloruro de metíleno (5 ml) y se trató secuencialmente con 4-piperidil-piperidina (75 mg), trietilamina (0,14 ml) y cloruro de bis-2-oxo-3-oxazolidinil)fosfinico (104 mg). La reacción se agitó durante toda la noche, se concentró y se purificó mediante la CLAR preparativa para proporcionar 94 mg (45 %). CL/EM:  $t_R$  = 1,86 min, 604,51 ( $MH^+$ ).

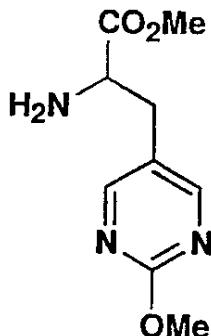
25 Éster metílico del ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-acrílico



A una suspensión de t-butóxido de potasio (1,23 g) en cloruro de metíleno (70 ml, -30 °C) se le añadió una solución

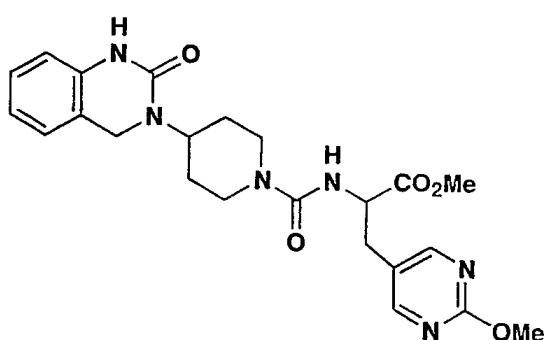
5 de éster trimetílico de N-benciloxicarbonil- $\alpha$ -fosfonoglicina (3,63 g) en cloruro de metileno (15 ml). La solución resultante se agitó 5 min y se trató con 2-metoxi-pirimidin-5-carbaldehído (1,0 g) en cloruro de metileno (15 ml). Después de la agitación durante 1,5 h, la reacción se calentó a 0 °C y se agitó 1 h. La reacción se vertió rápidamente en un embudo separatorio que contenía acetato de etilo y agua. Se añadió salmuera para ayudar en la separación de las capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3X), la cual se lavó a su vez con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto en bruto se recristalizó de metanol caliente para proporcionar 1,4 g de material puro. Espectro de Masas: 344,10 (MH)<sup>+</sup>.

10 Éster metílico del ácido ( $\pm$ )-2-amino-3-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-propiónico



15 Un matraz que contenía éster de amino (700 mg), paladio sobre carbón vegetal (10 %, 100 mg) y metanol (20 ml) se enjuagó con nitrógeno, luego con hidrógeno, antes de añadir finalmente un balón de hidrógeno. La reacción se dejó agitar durante toda la noche. El matraz se enjuagó con nitrógeno, se filtró a través de celite y se concentró para proporcionar 379 mg (88 %), lo cual se utilizó sin purificación. Espectro de Masas: 212,08 (MH)<sup>+</sup>.

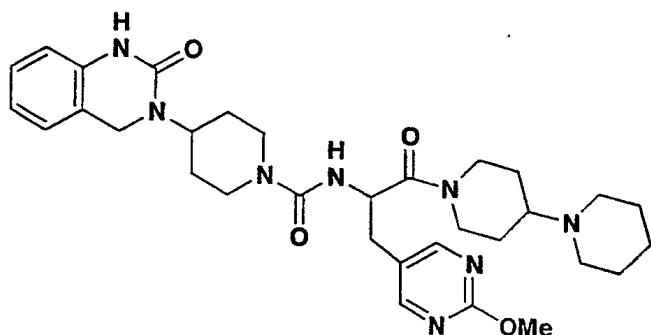
20 Éster metílico del ácido ( $\pm$ )-3-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico



25 A una solución de éster metílico del ácido 2-amino-3-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-propiónico (125 mg) y diisopropiletilamina (0,3 ml) en cloruro de metileno (2 ml, 0 °C) se le añadió carbonato de *N,N'*-disuccinimidilo (155 mg). Después de 30 min, se añadió 3-piperidin-4-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona (120 mg) en cloruro de metileno (2 ml) por medio de una cánula. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La reacción se concentró y se purificó mediante la CLAR preparativa para proporcionar 99 mg (36 %). Espectro de Masas: 469,10 (MH)<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 58 (ejemplo de referencia)

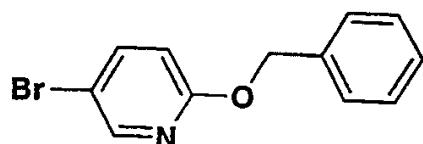
[2-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-1-(2-metoxi-pirimidin-5-ilmetil)-2-oxo-etil]-amida del ácido ( $\pm$ )-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



A una solución de éster metílico del ácido 3-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino]-propiónico (99 mg) en metanol (6 ml) se le añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (18 mg) en agua (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se enfrió a 0 °C. La reacción se trató con ácido clorhídrico 1H (0,4 ml), se concentró. El residuo obtenido se disolvió en cloruro de metileno (3 ml) y se trató secuencialmente con 4-piperidil-piperidina (50 mg), trietilamina (88, ml) y cloruro de bis-2-oxo-3-oxazolidinilfosfínico (71 mg). La reacción se agitó durante toda la noche, se concentró y se purificó mediante la CLAR preparativa para proporcionar 103 mg (45 %). CL/EM:  $t_R = 1,23$  min, 605,54 (MH)<sup>+</sup>.

10

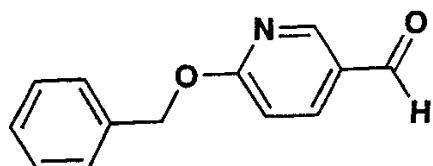
## 2-Benciloxi-5-bromo-piridina



15 Una suspensión de 2,5-dibromopiridina (2,0 g, 8,4 mmol), dibenzo-18-corona-6 (0,14 g, .05 equiv.), alcohol bencílico (1,1 ml, 1,3 equiv.) e hidróxido de potasio (1,1 g, 2,4 equiv.) en tolueno (30 ml) se calentaron a refluro durante 3 h en un aparato equipado con una trampa Dean-Stark. La suspensión se enfrió, se concentró, se suspendió en agua y se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas, combinadas se lavaron con agua, luego con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para proporcionar 1,9 g (85 %), lo cual se utilizó sin purificación. Espectro de Masas: 264,25 (MH)<sup>+</sup>.

20

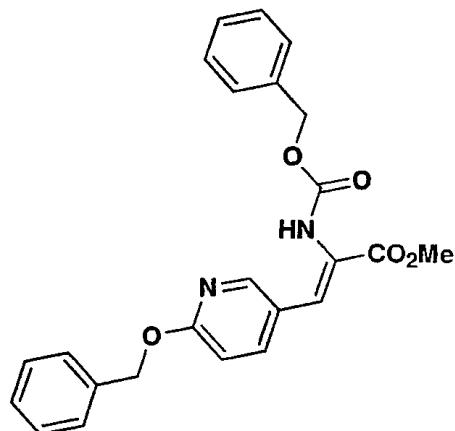
## 6-Benciloxi-piridin-3-carbaldehído



25

A una solución de 2-benciloxi-5-bromo-piridina (1,64 g, 6,2 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml, -78 °C) se le añadió n-butil-litio (2,5 M en hexano, 2,61 ml, 1,05 equiv.). Despues de 1 h a -78 °C, se añadió dimetilformamida (0,97 ml, 2 equiv.) y la mezcla se agitó durante 30 min. La reacción se vertió rápidamente en una solución agitada de bicarbonato de sodio acuoso al 5 % (50 ml) y se extrajo con éter dietílico (3X). La capa etérea se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar 1,16 g (cuantitativo) lo cual se utilizó sin purificación. Espectro de Masas: 186,34 (MH)<sup>+</sup>.

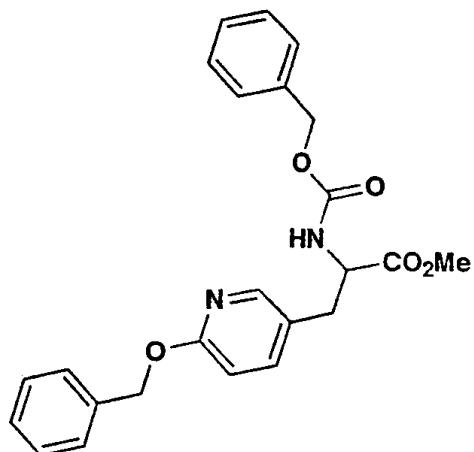
## Éster metílico del ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-(6-benciloxi-piridin-3-il)-acrílico



5 A una suspensión agitada de *terc*-butóxido de potasio (0,440 g, 1,7 equiv.) en cloruro de metileno (25 ml) a -20 °C se le añadió éster trimetílico de N-benciloxicarbonil- $\alpha$ -fosfonoglicina (1,3 g, 1,7 equiv.) en cloruro de metileno (5 ml). La solución resultante se agitó durante 5 min y se trató con 6-benciloxi-piridin-3-carbaldehído (0,49 g, 2,28 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). La reacción se agitó a -20 °C durante 1 h, se dejó calentar gradualmente a 0 °C, y se vertió en un embudo separatorio que contenía agua y éter dietílico. La reacción se extrajo con éter dietílico (2x), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar 0,98 g (cuantitativo) como un aceite, el cual se utilizó sin purificación. Espectro de Masas: 419,32 (MH)<sup>+</sup>.

10

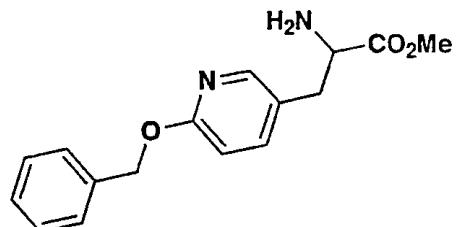
Éster metílico del ácido (±)-2-benciloxicarbonilamino-3-(6-benciloxi-piridin-3-il)-propiónico



15 Un matraz se cargó con éster metílico del ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-(6-benciloxi-piridin-3-il)-acrílico (0,50 g, 1,2 mmol), catalizador de Wilkinson (200 mg, 0,2 equiv.), metanol (5 ml) y tolueno (3 ml). El matraz se enjuagó con nitrógeno, luego con hidrógeno, se calentó a 35 °C y se dejó agitar en una atmósfera de hidrógeno durante 4 días. La reacción se enjuagó con nitrógeno, se diluyó con metanol, se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto, el cual se purificó mediante la cromatografía en columna para proporcionar 145 mg (29 %).

20

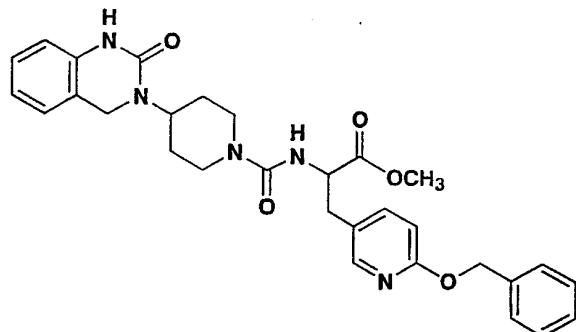
Éster metílico del ácido (±)-2-amino-3-(6-benciloxi-piridin-3-il)-propiónico



25 A una solución agitada de éster metílico del ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-(6-benciloxi-piridin-3-il)-propiónico (130 mg, 0,31 mmol) en cloruro de metileno (5 ml, 0 °C) se le añadió yoduro de trimetilsililo (44 ml, 1,0 equiv.). El

baño de hielo se retiró y la agitación continuó durante 1 h. La reacción se vertió en bicarbonato de sodio saturado, se extrajo con acetato de etilo (3x), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar 81 mg (91 %), lo cual se utilizó sin purificación. Espectro de Masas: 287,37 (MH)<sup>+</sup>.

- 5 Éster metílico del ácido ( $\pm$ )-3-(6-benciloxi-piridin-3-il)-2-[(4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil)-amino]-propiónico

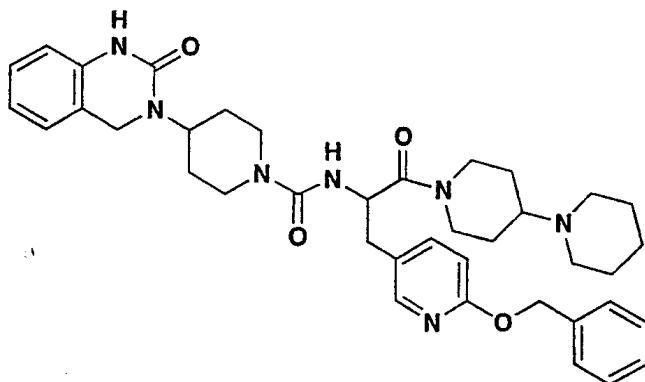


- 10 A una solución agitada de éster metílico del ácido 2-amino-3-(6-benciloxi-piridin-3-il)-propiónico (60 mg, 0,21 mmol) en cloruro de metileno (1 ml, 0 °C) se le añadió carbonil-diimidazol (34 mg, 1,0 equiv.). Después de 15 min, se añadió una solución de 3-piperidin-4-il-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-ona (58 mg, 1,2 equiv.) en cloruro de metileno (0,5 ml) por medio de una cánula. El baño de hielo se retiró y la agitación continuó durante toda la noche. La reacción se concentró y se purificó mediante la cromatografía para proporcionar 59 mg (52 %). Espectro de Masas: 544,49 (MH)<sup>+</sup>.

- 15 Ejemplo 59 (ejemplo de referencia)

[1-(6-Benciloxi-piridin-3-ilmetil)-2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-2-oxo-etil]-amida del ácido ( $\pm$ )-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

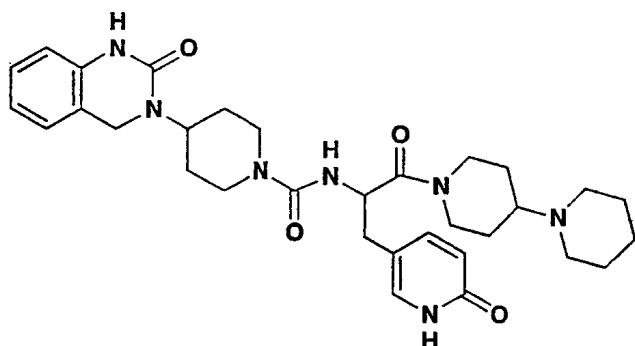
20



- 25 A una solución agitada del éster metílico del ácido 3-(6-benciloxi-piridin-3-il)-2-[(4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil)-amino]-propiónico (59 mg, 0,11 mmol) en metanol (3 ml) se le añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (9,1 mg, 2 equiv.) en agua (0,5 ml). La reacción se agitó 2 h a temperatura ambiente, se enfrió a 0 °C, se inactivó por la adición de ácido clorhídrico 1 N (0,15 ml) y se concentró. El producto en bruto se utilizó sin purificación. El ácido en bruto se disolvió en cloruro de metileno (2 ml, 0 °C) y se trató secuencialmente con 4-piperidino-piperidina (34 mg, 1,8 equiv.), trietilamina (35  $\mu$ l, 2,3 equiv.) y cloruro bis-2-oxo-3-oxazolidinil-fosfínico (34 mg, 1,2 equiv.). El baño de hielo se retiró y la reacción se dejó agitar durante toda la noche.
- 30 La reacción se concentró y se purificó mediante la CCD preparativa para proporcionar 30,3 mg (41 %). CL/EM:  $t_R$  = 1,49 min, 680,29 (MH)<sup>+</sup>.

Ejemplo 60 (ejemplo de referencia)

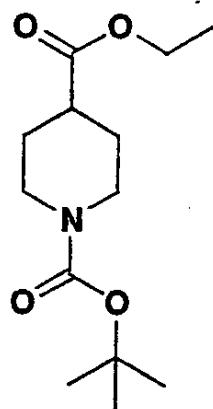
- 35 [2-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-2-oxo-1-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-ilmetil)-etil]-amida del ácido ( $\pm$ )-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico;



Un matraz se cargó con la [1-(6-benciloxi-piridin-3-ilmetil)-2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-2-oxo-etil]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (27 mg, 0,04 mmol), paladio sobre carbón vegetal

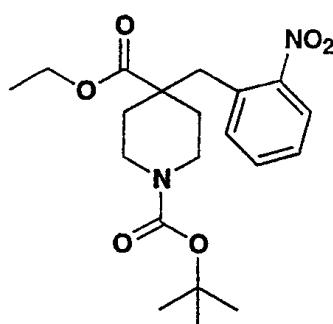
5 (10 %, 4 mg) y metanol (1 ml). El matraz se enjuagó con nitrógeno, luego hidrógeno y se dejó agitar en una atmósfera de hidrógeno durante toda la noche. El matraz se enjuagó con nitrógeno y la reacción se filtró a través de celite para proporcionar 22,1 mg (94 %). CL/EM:  $t_R$  = 0,93 min, 590,32 (MH)<sup>+</sup>.

10 Éster 4-etílico del éster 1-*terc*-butílico del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico



15 A una solución de isonipecotato de etilo (5,00 g, 0,032 mol) y trietilamina (4,9 ml, 0,035 mmol) en diclorometano (25 ml) a 0 °C se le añadió lentamente una solución de di-*terc*-butildicarbonato (7,2 g, 0,033 mol) en diclorometano (25 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, luego se lavó con sulfato ácido de potasio tres veces y con salmuera una vez. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado (8,23 g, 100 %) como un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 500 MHz) δ 3,88 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,52 (m, 1H), 1,60-1,48 (m, 8H), 1,42 (s, 9H), 0,92 (t, 3H). Espectro de 20 Masas: 280,44 (M+Na)<sup>+</sup>.

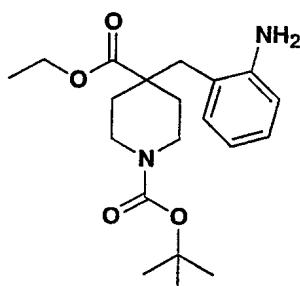
Éster 4-etílico del éster 1-*terc*-butílico del ácido 4-(2-nitro-bencil)-piperidin-1,4-dicarboxílico



25 A una solución del éster 4-etílico del éster 1-*terc*-butílico del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico (8,23 g, 0,032 mol) en

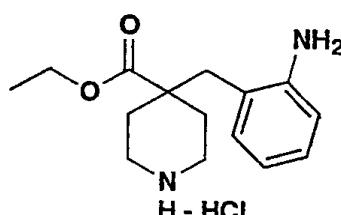
tetrahidrofurano (85 ml) se le añadió lentamente una solución de bis(trimetilsilil)amida de sodio (44 ml, 0,044 mol). Despues de que la mezcla resultante se había agitado -78 °C durante 1 h, se añadió una solución de bromuro de 2-nitrobencilo (8,21 g, 0,038 mol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Luego se concentró y el residuo se dividió entre agua y acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó 5 con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico, se filtró y se concentró al vacío. El producto final se purificó de la mezcla de reacción compleja por medio de la cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente-hexanos-acetato de etilo 4:1) para proporcionar el producto deseado (1,61 g, 13 %) como un aceite de color café. Espectro de Masas: 415,38 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

10 Éster 4-etílico del éster 1-*terc*-butílico del ácido 4-(2-amino-bencil)-piperidin-1,4-dicarboxílico



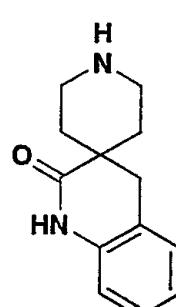
15 Una mezcla del éster 4-etílico del éster 1-*terc*-butílico del ácido 4-(2-nitro-bencil)-piperidin-1,4-dicarboxílico (1,61 g, 4,102 mmol) y paladio al 10 % sobre carbón vegetal (0,10 g) en etanol (190 ml) se hidrógeno a 344,74 KPa (50 psi) durante toda la noche. La mezcla resultante se filtró a través de un tapón de celite y el producto filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado (1,29 g, 99 %) como un aceite incoloro. Espectro de Masas: 363,45 ( $MH$ )<sup>+</sup>.

20 Clorhidrato de éster etílico del ácido 4-(2-amino-bencil)-piperidin-4-carboxílico



25 A una solución del éster 4-etílico del éster 1-*terc*-butílico del ácido 4-(2-amino-bencil)-piperidin-1,4-dicarboxílico (1,29 g, 4,102 mmol) en diclorometano (15 ml) se le añadió una solución 4,0 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (5 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La concentración de la solución al vacío proporcionó el compuesto del título (1,23 g, 100 %) como un sólido blanco, el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación. Espectro de Masas: 263,40 ( $MH$ )<sup>+</sup>.

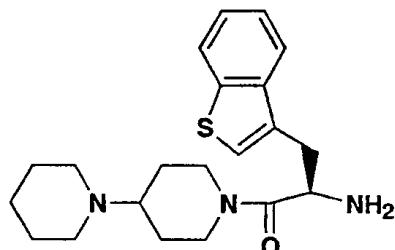
30 3,4-Benzo-2,9-diazaespiro[5,5]undecan-1-ona



35 Una solución del clorhidrato de éster etílico del ácido 4-(2-amino-bencil)-piperidin-4-carboxílico (1,23 g, 4,102 mmol) se disolvió en metanol y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución se diluyó por la mitad con agua y se pasó a través de un tapón corto de la forma de hidróxido de la resina de intercambio iónico AG® 1-X2 (maya 100-200), eluyendo con metanol acuoso al 50 %. La evaporación de las fracciones colectadas proporcionó el producto deseado (0,89 g, 100 %) como un sólido de color blanco. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) δ 7,23 (m, 2H), 7,05 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,46-3,41 (m, 2H), 3,34-3,30 (m,

2H), 2,14-2,09 (m, 2H), 1,73-1,67 (m, 4H). Espectro de Masas: 217,46 (MH)<sup>+</sup>.

Diclorhidrato de (R)-2-amino-3-benzo[b]tiofen-3-il-1-[1,4']bipiperidinil-1'il-propan-1-ona

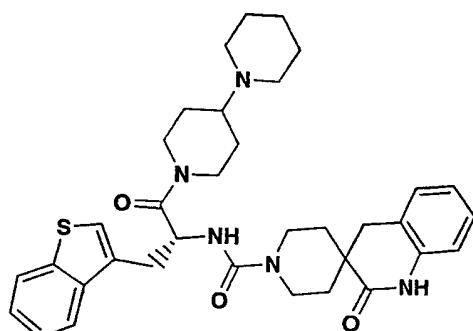


5

A una solución bien agitada del ácido 3-benzo[b]tiofen-3-il-(2R)-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (1,0 g, 3,1 mmol) en cloruro de metileno (30 ml) a temperatura ambiente se le añadió 4-piperidinopiperidina (573 mg, 3,4 mmol), trietilamina (1,3 ml, 9,3 mmol) seguido por 3-(dietetoxifosforilo)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (1,02 g, 3,4 mmol). 10 Después de 3 h, la mezcla de reacción se trató con carbonato ácido de sodio acuoso (15 ml), salmuera (20 ml) y se secó (sulfato de sodio). La mezcla en bruto se purificó mediante la cromatografía con evaporación instantánea utilizando metanol al 5 % en cloruro de metileno para proporcionar el éster *terc*-butílico del ácido (1R)-1-benzo[b]tiofen-3-ilmetil-2-[1,4']bipiperidinil-1'il-2-oxo-etyl)-carbámico en un rendimiento del 82 %. El éster *terc*-butílico del ácido (1R)-1-benzo[b]tiofen-3-ilmetil-2-[1,4']bipiperidinil-1'il-2-oxo-etyl)-carbámico (1,2 g, 2,54 mmol) en cloruro de 15 metileno (5 ml) se añadió a una solución saturada de cloruro de hidrógeno en dioxano (20 ml) y se agitó durante 2 h. Los disolventes se retiraron para proporcionar el diclorhidrato de (2R)-2-amino-3-benzo[b]tiofen-3-il-1-[1,4']bipiperidinil-1'il-propan-1-ona en un rendimiento del 98 %. RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,98-7,88 (m, 2 H), 7,55-7,40 (m, 3 H), 4,85-4,83 (m, 1H), 3,66-2,68 (m, 9H), 1,92-1,44 (m, 12H). Espectro de Masas: 372 (MH)<sup>+</sup>.

20 Ejemplo 61 (ejemplo de referencia)

(1-Benzo[b]tiofen-3-ilmetil-2-[1,4']bipiperidinil-1'il-2-oxo-etyl)-amida del ácido (R)-1-oxo-3,4-benzo-2,9-diazaespiro[5,5]undec-3-en-9-carboxílico

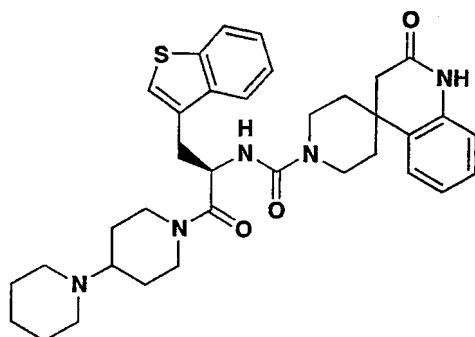


25

A una solución de la 2-amino-3-benzo[b]tiofen-3-il-1-[1,4']bipiperidinil-1'il-propan-1-ona (50,0 mg, 0,135 mmol) en 1,2-dicloroetano (1,5 ml) se le añadió carbonato de *N,N*'-disuccinimidilo (34,6 mg, 0,135 mmol) y diisopropiletilamina (0,09 ml, 0,500 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h, punto en el cual se añadió la 3,4-benzo-2,9-diazaespiro[5,5]undeca-1-ona (30,4 mg, 0,140 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se concentró. La purificación se logró por medio de la CLAR preparativa de fase inversa para proporcionar el producto deseado (75,5 mg, 77 %) como un aceite de color café. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) δ 7,92-7,85 (m, 2H), 7,44-7,34 (m, 3H), 7,21-7,16 (m, 2H), 7,00 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 6,86 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 5,15-5,02 (m, 1H), 4,72-4,45 (m, 1H), 3,95-3,20 (m, 8H), 3,18-2,92 (m, 4H), 2,92-2,75 (m, 2H), 2,75-2,63 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,08-1,64 (m, 8H), 1,58-1,20 (m, 6H). Espectro de Masas: 614,37 (MH)<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 62 (ejemplo de referencia)

40 N-[(1R)-1-(Benzo[b]tien-3-ilmetil)-2-[1,4-bipiperidin]-1-il-2-oxoetyl]-3'-4'-dihidro-2-oxoespiro-[piperidin-4,4'(1H)-quinolin]-1-carboxamida



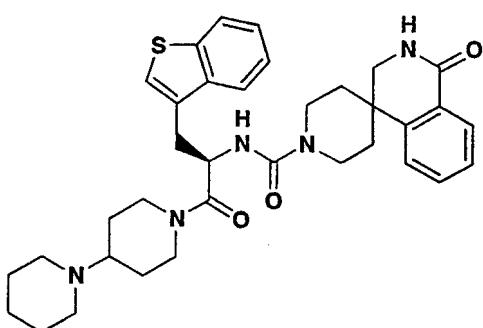
Preparada como se describe para la (1-benzo[b]tiofen-3-ilmetil-2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-2-oxo-ethyl)-amida del ácido (R)-1-oxo-3,4-benzo-2,9-diaza-espiro[5,5]undec-3-en-9-carboxílico a partir de 3'4'-dihidro-2-oxoespiro-[piperidin-4,4'(1H)-quinolina (M. S. Chambers et al., J. Med. Chem., 1992, 35, 2033-2039; WO-94/13696). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ -0,35 (1H, m), 0,79 (1H, m), 1,2-2,1 (12H, m), 2,22 (5H, m), 2,38 (2H, m), 2,74 (2H, ABq), 3,19 (3H, m), 3,33 (2H, m), 3,65 (1H, d), 3,80 (1H, m), 3,93 (1H, t), 4,49 (1H, d), 5,31 (1H, t), 5,96 (1H, t), 6,89 (1H, d), 7,05 (1H, t), 7,18 (1H, d), 7,26 (1H, m), 7,33 (1H, m), 7,40 (1H, m), 7,78 (1H, m), 7,96 (1H, Abq), 9,01 (1H, s amplio), 9,17 (1H, s amplio). Espectro de Masas: 614,36 (MH)<sup>+</sup>.

10

Ejemplo 63 (ejemplo de referencia)

N-[(1R)-1-(Benzo[b]tien-3-ilmetil)-2-[1,4'bipiperidin]-1'-il-2-oxoetil]-2',3'-dihidro-1-oxoespiro-[piperidin-4,4'(1H)-quinolina]-1-carboxamida

15

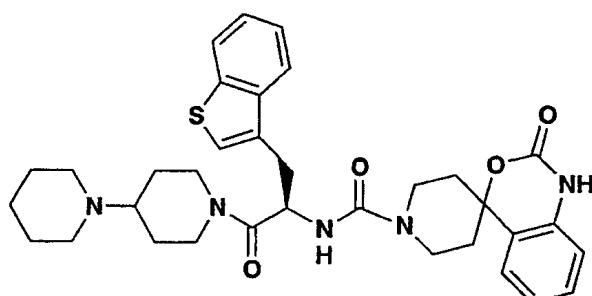


Preparada como se describe para la (1-benzo[b]tiofen-3-ilmetil-2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-2-oxo-ethyl)-amida del ácido (R)-1-oxo-3,4-benzo-2,9-diaza-espiro[5,5]undec-3-en-9-carboxílico a partir de 2',3'-dihidro-1-oxoespiro-[piperidin-4,4'(1H)-isoquinolina (M. S. Chambers et al., J. Med. Chem., 1992, 35, 2033-2039; WO-94/13696). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 0,01 (1H, m), 0,78 (1H, m), 1,1-2,0 (12H, m), 2,15-2,30 (5H, m), 2,74 (1H, t), 3,0-3,6 (9H), 3,89 (2H, m), 4,46 (1H, d), 5,29 (1H, m), 5,62 (1H, d), 6,47 (1H, s amplio), 7,38 (5H, m), 7,51 (1H, m), 7,77 (1H, m), 7,85 (1H, m), 8,11 (1H, d). Espectro de Masas: 614,42 (MH)<sup>+</sup>.

25

Ejemplo 64 (ejemplo de referencia)

N-[(1R)-1-(Benzo[b]tien-3-ilmetil)-2-[1,4'bipiperidin]-1'-il-2-oxoetil]-1,2-dihidro-2-oxoespiro-[4H-3,1-benzoxazin-4,4'-piperidin]-1'-carboxamida



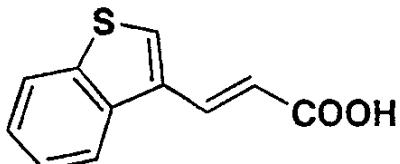
30

Preparada como se describe para (1-benzo[b]tiofen-3-ilmetil-2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-2-oxo-ethyl)-amida del ácido (R)-1-

oxo-3,4-benzo-2,9-diaza-espiro[5,5]undec-3-en-9-carboxílico a partir de la 1,2-dihidro-2-oxoespiro-[4H-3,1-benzoxazin-4,4'-piperidina (preparada como se describe en Takai et al., Chem. Pharm. Bull. 1985, 33, 1129-1139) para proporcionar el compuesto del título (76 %). Espectro de Masas: 616 (MH)<sup>+</sup>. R<sub>f</sub> = 1,42.

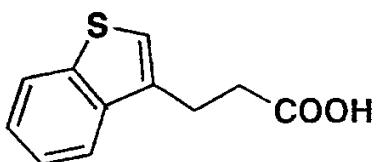
5 Intermedios de Succinato y Ejemplos

Ácido 3-benzo[b]tiofen-3-il-acrílico



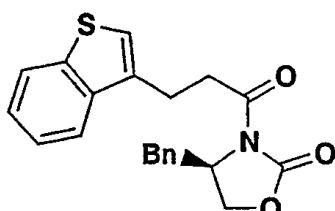
- 10 Una suspensión del 1-benzotiofen-3-carbaldehído (4,9 g, 0,03 mol), ácido malónico (6,6 g, 0,06 mol) y piperidina (1 ml) en 100 ml de piridina anhidra se calentó a 110 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se tomó en 100 ml de agua y se añadió ácido clorhídrico 1 N para ajustar el pH de esta solución a aproximadamente 3. La suspensión se filtró y el sólido de color amarillo se colectó, se lavó con agua (3 x 50 ml) y se concentró al vacío para proporcionar el producto indicado con una pureza del 95 % (5,65 g, 91 %).
- 15

Ácido 3-benzo[b]tiofen-3-il-propiónico

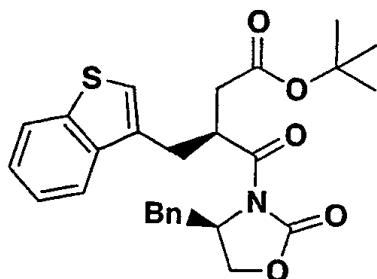


- 20 Una suspensión del ácido 3-benzo[b]tiofen-3-il-acrílico: (5,6 g, 0,027 mol) y Pd al 10 %/C (600 mg) en metanol/acetato de etilo 1:1 (50 ml) se hidrógeno en un aparato Parr a 344,74 KPa (50 psi) durante toda la noche. La mezcla se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto sin purificación adicional (aproximadamente 100 % de conversión). Espectro de Masas: 205 (MH)<sup>+</sup>.
- 25

3-(3-Benzo[b]tiofen-3-il-propionil)-4(R)-bencil-oxazolidin-2-ona

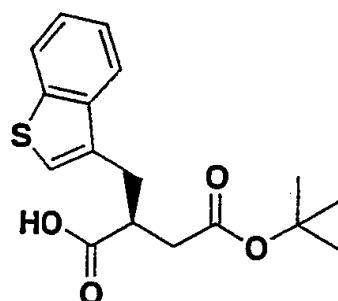


- 30 A una solución del ácido 3-benzo[b]tiofen-3-il-propiónico (2,1 g, 0,010 mol), trietilamina (4,12 g, 0,040 mol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de pivaloilo (1,38 ml, 0,011 mol). Después de la agitación durante 1,5 h a 0 °C, se añadió cloruro de litio (0,475 g, 0,011 mol) y (R)-4-bencil-2-oxazolidinona (1,988 g, 0,011 mol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Luego, la mezcla se lavó con agua (3 x 150 ml). La capa orgánica se separó, se secó y se evaporó para proporcionar el producto en bruto. El producto del título se obtuvo como un aceite de color café (90 %) mediante la cromatografía con evaporación instantánea sobre gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno al 100 %. Este compuesto se utilizó inmediatamente en el siguiente procedimiento.
- 35
- 40 Éster *terc*-butílico del ácido 3(S)-benzo[b]tiofen-3-ilmetil-4-(4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4-oxo-butírico



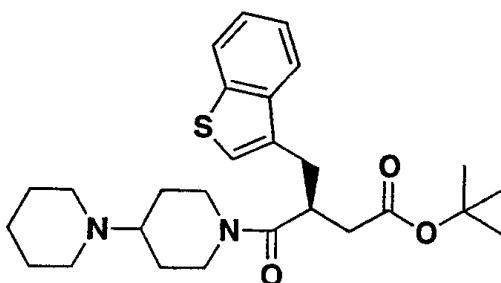
A una solución de la 3-(3-benzo[b]thiophen-3-yl-propionil)-4-bencil-oxazolidin-2-ona (3,35 g, 9,18 mmol) en 100 ml de tetrahidrofurano anhídrico a -78 °C se añadió diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano (6,1 ml, 11,01 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Después de la adición de bromoacetato de *t*-butilo (1,62 ml, 11,01 mmol) a -78 °C, la mezcla se agitó durante toda la noche mientras se dejaba calentar a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (3 x 100 ml), se secó, se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto. El producto del título se obtuvo por medio de la filtración a través de un lecho de sílice, eluyendo con cloruro de metileno (49 %).

10 Éster 4-*terc*-butílico del ácido 2(S)-benzo[b]thiophen-3-ilmetil-succínico



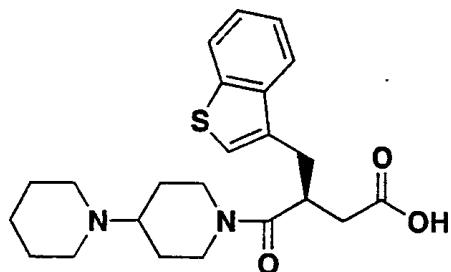
15 A una solución agitada del éster *terc*-butílico del ácido 3-benzo[b]thiophen-3-ilmetil-4-(4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-4-oxobutírico (2,15 g, 4,49 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y agua (30 ml) a 0 °C se le añadió peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % (1 ml) seguido por hidróxido de litio (0,2155 g, 8,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. El tetrahidrofurano se retiró al vacío y la solución resultante se acidificó con ácido cítrico al 10 % y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con una solución de bisulfito de sodio, se secó y se concentró para proporcionar el producto del título.

20 Éster *terc*-butílico del ácido 3-(S)-benzo[b]thiophen-3-ilmetil-4-[1,4']bipiperidinil-1'-il-4-oxo-butírico



25 Una solución del éster 4-*terc*-butílico del ácido 2-benzo[b]thiophen-3-ilmetil-succínico (1,8420 g, 5,76 mmol), piperidilpiperidina (1,2240 g, 7,28 mmol) y trietilamina (0,7353 g, 7,28 mmol) en 100 ml de cloruro de metileno se trató con 3-(diacetoxifosforilo)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT, 1,8953 g, 6,34 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche y luego se lavó con agua (3 x 40 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. Este se purificó adicionalmente por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con amoniaco 2 M al 0-10 % en metanol/cloruro de metileno, para proporcionar el producto deseado. Este producto se llevó sin purificación adicional.

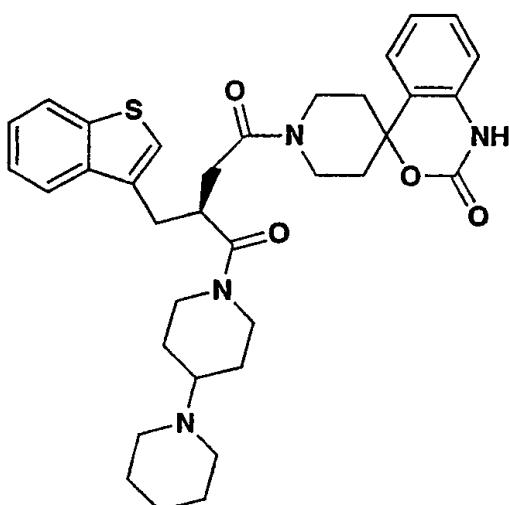
Acido 3(S)-benzo[b]thiophen-3-ilmetil-4-[1,4']bipiperidinil-1'-il-4-oxo-butírico



5 Una solución del éster *terc*-butílico del ácido 3-benzo[b]thiophen-3-ilmetil-4-[1,4']bipiperidinil-1'-il-4-oxo-butírico en 15 ml de cloruro de metileno se trató con ácido trifluoroacético (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó para proporcionar la sal de trifluoroacetato correspondiente del producto del título (99 %).

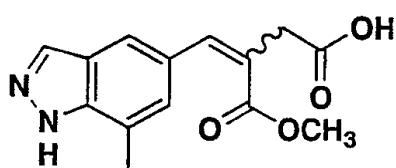
10 Ejemplo 65 (ejemplo de referencia)

1-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-2-(3(S)-benzo[b]thiophen-3-ilmetil)-4-[1',2'-dihidro-2'-oxo-4H-1-benzoxazin-4,4'-piperidinil]-butan-1,4-diona



15 Una solución del ácido 3-benzo[b]thiophen-3-ilmetil-4-[1,4']bipiperidinil-1'-il-4-oxo-butírico (25,0 mg, 0,060 mmol), 1,2-dihidro-2-oxo-4H-3,1-dihidro-benzoxazin-4'4'-piperidina (15,7 mg, 0,072 mmol) y trietilamina (7,3 mg, 0,072 mmol) en 5 ml de cloruro de metileno a temperatura ambiente se trató con 3-(dietoxifosforilo)-1,2,3-benzotriain-4(3H)-ona (DEPBT, 21,5 mg, 0,072 mmol). La solución se agitó durante toda la noche y luego se lavó con agua (3 X 5 ml). La capa orgánica se secó, se concentró y el producto en bruto se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con amoníaco 2 M al 0-10 % en metanol/cloruro de metileno, para proporcionar el producto deseado en un rendimiento del 60 %. CL/EM:  $t_R = 1,34$  min,  $615,45$  ( $MH^+$ ).

20 25 Éster 1-metílico del ácido 2-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetilen)-succínico

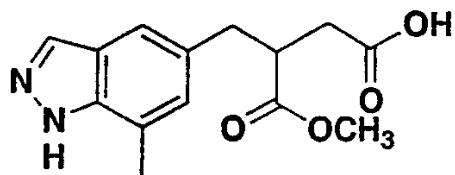


30 A una mezcla del aldehído de 7-metil-indazol (0,2619 g, 1,64 mmol) y éster dibásico de DBE-4 (succinato de dimetilo) (0,32 ml, 2,45 mmol) en *t*-butanol (20 ml) se le añadió *t*-butóxido de potasio (0,4036 g, 3,60 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 h en nitrógeno. Despues de 16 h adicionales a temperatura ambiente, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se tomó en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x

50 ml). La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1 N a pH 3 ~ 4 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La solución combinada de acetato de etilo se secó y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto como un sólido de color amarillo (99 %, isómero cis/trans aproximadamente 40:60). La mezcla en bruto se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. Espectro de Masas: 275 (MH)<sup>+</sup>.

5

### Éster 1-metílico del ácido (+)-2-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico



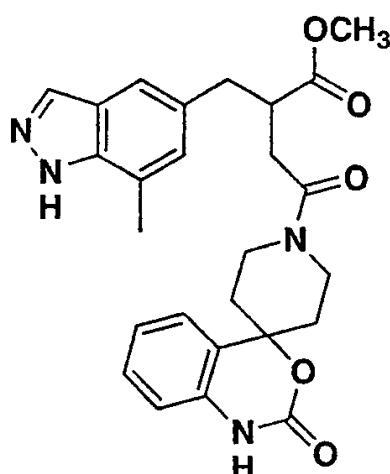
10 Una suspensión del éster 1-metílico del ácido 2-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetileno)-succínico (0,4440 g, 1,62 mmol) y Pd al 10 %/C (0,04 g) en acetato de etilo (15 ml) y metanol (5 ml) se hidrogenó en un aparato Parr durante toda la noche a 344,74 KPa (50 psi). La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el producto filtrado se evaporó para proporcionar el producto deseado como un sólido de color amarillo (100 %). Espectro de Masas: 277 ( $MH^+$ ).

15

### Ejemplo 66

Éster metílico del ácido  $(\pm)$ -2-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-4-oxo-4-[1',2'-dihidro-2'-oxoespiro-[4H-3'-1- benzoxazin-4,4'-piperidinill]-butírico

20



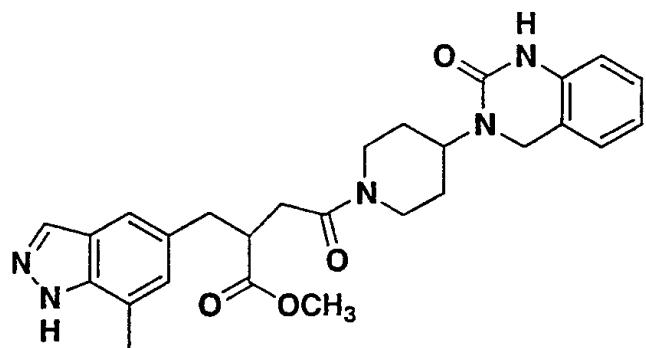
Una solución del éster 1-metílico del ácido 2-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico (0,2253 g, 0,82 mmol), 1,2-dihidro-2-oxoespiro-4H-3,1-dihidro-benzoxazin-4'4-piperidina (0,1938 g, 0,89 mmol) y trietilamina (0,099 g, 0,98 mmol) en cloruro de metileno (15 ml) se trató con 3-(dietetoxifosforilo)-1,2,3-benzotriain-4(3H)-ona (DEPBT, 0,2685 g, 0,90 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche y luego se lavó con agua (3 X 5 ml). La capa orgánica se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de la cromatografía con evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con amónico 2 M al 0-10 % en metanol/cloruro de metileno, para proporcionar el producto deseado (53 %). CL/EM:  $t_R$ = 1.40 min, 477.28 (MH)<sup>+</sup>.

30

Preparado de manera similar:

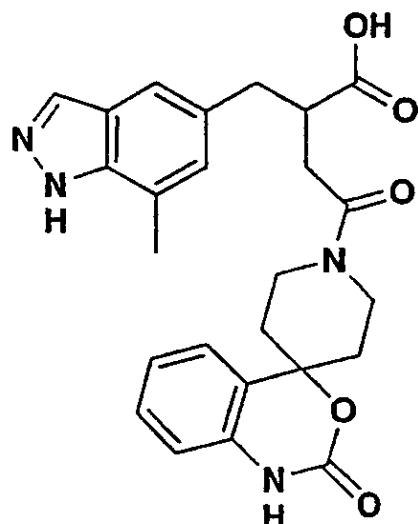
### Ejemplo 67

35 Éster metílico del ácido  $(\pm)$ -2-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butírico



5 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02 (1H, s), 7,98 (1H, m), 7,90 (1H, m), 7,35-6,89 (4H, m), 6,72 (1H, m), 4,71 (1H, m), 4,57 (1H, m), 4,27 (1H, s), 4,22 (1H, m), 3,85 (1H, m), 3,65 (3H, m), 3,30 (1H, m), 3,11 (2H, m), 2,83 (2H, m), 2,81-2,54 (4H, m), 2,35 (1H, m), 1,73-1,67 (4H, m). Espectro de Masas: 490,32 (MH)<sup>+</sup>.

Acido            (±)-2-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-4-oxo-4-[1',2'-dihidro-2'-oxoespiro-[4H-3'-1-benzoxazin-4,4'-piperidinil]-butírico

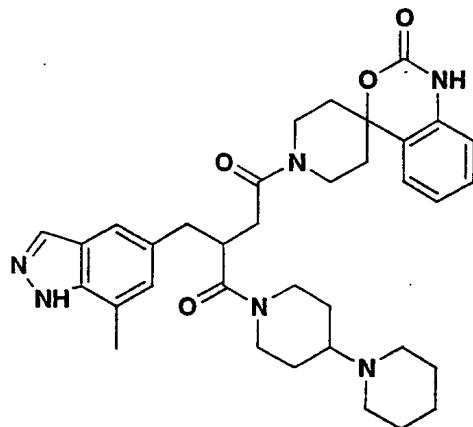


10

Una solución de éster metílico del ácido 2-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-4-oxo-4-[1',2'-dihidro-2'-oxoespiro-[4H-3'-1-benzoxazin-4,4'-piperidinil]-butírico (0,1911 g, 0,40 mmol) e hidróxido de litio (19,3 mg, 0,80 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (8 ml) se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción 15 se acidificó con ácido clorhídrico 1 N a aproximadamente pH 1 y se concentró para remover el tetrahidrofurano al vacío para proporcionar un producto precipitado, sólido, de color blanco el cual se recogió por medio de la filtración. El sólido se lavó dos veces con cantidades pequeñas de agua y se secó al vacío durante toda la noche (100 %). Espectro de Masas: 477 (MH)<sup>+</sup>.

20 Ejemplo 68

(±)-1-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-2-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-4-[1',2'-dihidro-2'-oxoespiro-[4H-3',1-benzoxazin-4,4'-piperidinil]-butan-1,4-diona



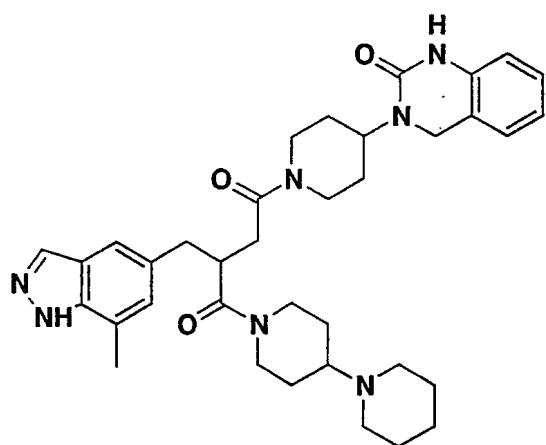
5 Una solución del ácido 2-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-4-oxo-4-[1',2'-dihidro-2'-oxo-4H-3',1-benzoxazin-4,4'-piperidinil]-butírico (0,020 g, 0,04 mmol), piperidilpiperidina (0,0087 g, 0,05 mmol) y trietilamina (0,09 g, 0,08 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) a temperatura ambiente se trató con 3-(diacetoxifosforilo)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT, 0,0155 g, 0,05 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche y luego se lavó con agua (3 X 5 ml). La capa orgánica se secó y los disolventes se retiraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante de la CDD preparativa sobre gel de sílice (10 %, hidróxido de amonio 2 M/metanol en cloruro de metileno) para proporcionar el producto deseado (36 %). CL/EM:  $t_R = 1,18$  min, 613,47 ( $MH^+$ ).

10

Preparado de manera similar:

Ejemplo 69

15 ( $\pm$ )-1-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-2-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

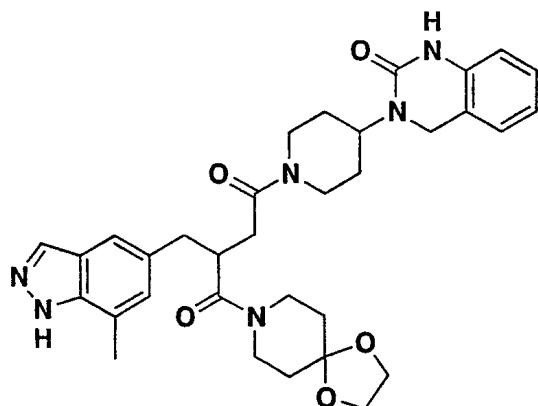


20 RMN- $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,99 (1H, m), 7,62 (1H, m), 7,38 (1H, m), 7,14 (1H, m), 7,04-6,90 (3H, m), 6,70 (2H, d,  $J = 8,0$  Hz), 4,70-4,58 (3H, m), 4,24 (2H, m), 4,00 (2H, m), 3,70 (1H, m), 3,18 - 2,72 (5H, m), 2,64-2,22 (8H, m), 2,18-0,82 (17H, m). Espectro de Masas: 626,34 ( $MH^+$ ).

25

Ejemplo 70

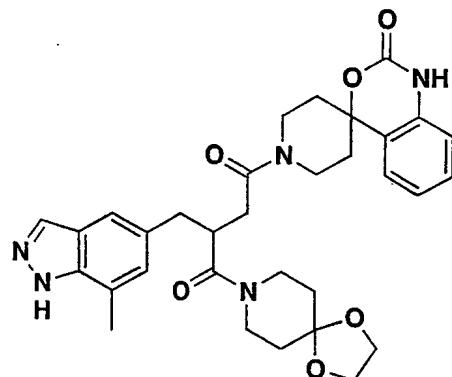
( $\pm$ )-1-(1,4-Dioxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-il)-2-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona



5 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,06 (1H, s), 7,75 (1H, m), 7,36 (1H, m), 7,14 (1H, m), 7,01-6,79 (3H, m), 6,70 (1H, m), 4,70-4,49 (2H, m), 4,23 (2H, m), 3,98 (1H, m), 3,87 (3H, m), 3,65-3,44 (4H, m), 3,26 (1H, m), 3,10-2,88 (3H, m), 2,75 (1H, m), 2,51 (3H, s), 2,35 (1H, m), 2,00 (1H, m), 1,70-1,00 (9H, m). Espectro de Masas: 601,38 (MH)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 71

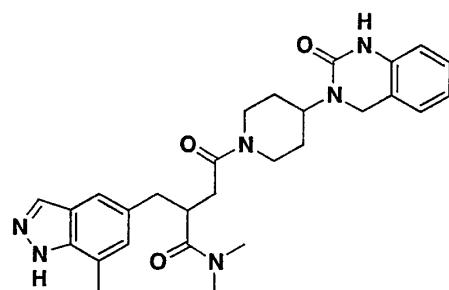
10 (±)-1-(1,4-Dioxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-il)-2-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-4-[1',2'-dihidro-2'-oxoespiro-[4H-3',1-benzoxazin-4,4'-piperidinil]-butan-1,4-diona



15 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,27 (1H, m), 8,00 (1H, s), 7,37 (1H, m), 7,23 (1H, m), 7,10-6,99 (3H, m), 6,87 (1H, m), 4,54 (1H, m), 3,97-3,50 (10H, m), 3,30 (1H, m), 3,16-2,76 (4H, m), 2,53 (3H, s), 2,35 (1H, m), 2,20-1,00 (9H, m). Espectro de Masas: 588,36 (MH)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 72

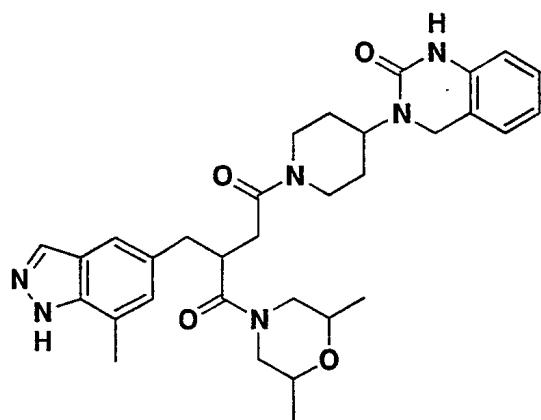
20 (±)-*N,N*-Dimetil-2-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-4-oxo-4-[4-butiramida (2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-



25 CL/EM: t<sub>R</sub>=1,36 min, 525,35 (M+Na)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 73

( $\pm$ )-1-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-2-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

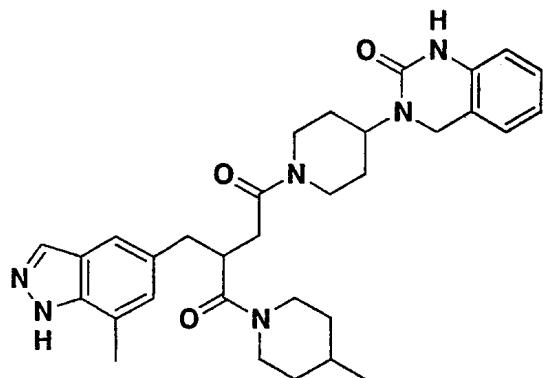


5

CL/EM:  $t_R = 1,41$  min, 573,39 ( $MH^+$ ).

Ejemplo 74

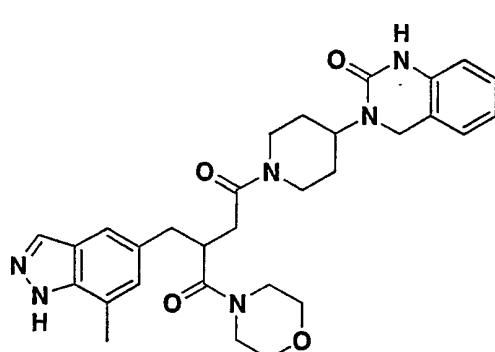
10 ( $\pm$ )-2-(7-Metil-1H-indazol-5-ilmetil)-1-(4-metil-piperidin-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona



15 RMN- $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,06 (1H, b), 7,60-6,73 (7H, m), 4,71 (1H, m), 4,54 (2H, m), 4,26 (2H, m), 4,05-3,89 (2H, m), 3,65 (1H, m), 3,09-2,81 (4H, m), 2,61 (3H, s), 2,41 (2H, m), 1,76-0,51 (15H, m). Espectro de Masas: 557,38 ( $MH^+$ ).

Ejemplo 75

20 ( $\pm$ )-2-(7-Metil-1H-indazol-5-ilmetil)-1-morfolin-4-il-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

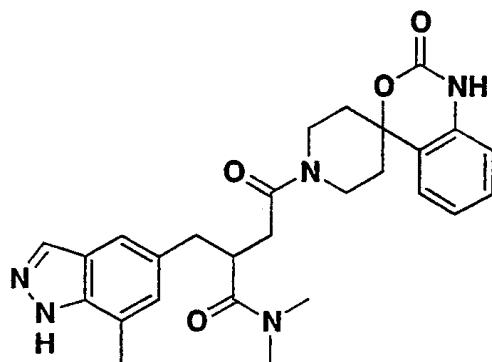


25

CL/EM:  $t_R = 1,32$  min, 545,42 (MH)<sup>+</sup>.

Ejemplo 76

5 (±)-*N,N*-Dimetil-2-(7-metil-1*H*-indazol-5-ilmetil)-4-oxo-4-[1',2'-dihidro-2'-oxoespiro-[4*H*-3'-1-benzoxazin-4,4'-piperidinil]-butiramida



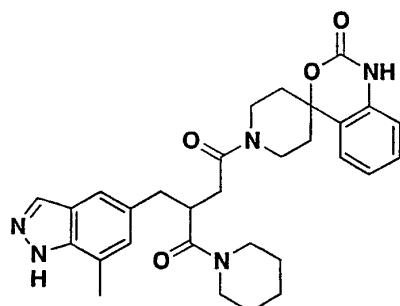
CL/EM:  $t_R = 1,27$  min, 512,30 (M+Na)<sup>+</sup>.

10

Ejemplo 77

(±)-2-(7-Metil-1*H*-indazol-5-ilmetil)-1-(piperidin-1-il)-4-[1',2'-dihidro-2'-oxoespiro-[4*H*-3',1-benzoxazin-4,4'-piperidinil]-butan-1,4-diona

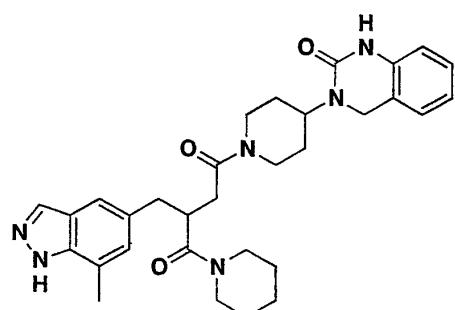
15



20 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,26-9,01 (1H, m), 8,09 (1H, s), 7,42-6,89 (7H, m), 4,56 (1H, m), 3,84 (1H, m), 3,65 (3H, m), 3,30 (2H, m), 3,05 (3H, m), 2,81 (1H, M), 2,60 (3H, s), 2,39 (1H, m), 2,09 (2H, m), 1,85 (1H, m), 1,43-0,79 (9H, m). Espectro de Masas: 530,34 (MH)<sup>+</sup>.

Ejemplo 78

25 (±)-2-(7-Metil-1*H*-indazol-5-ilmetil)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2*H*-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-1-piperidin-1-il-butan-1,4-diona

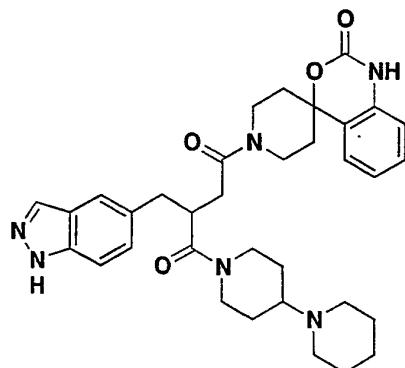


30 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02 (1H, s), 7,82 (1H, m), 7,37 (1H, m), 7,14 (1H, m), 7,04-6,90 (3H, m), 6,73 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,69 (1H, m), 4,56 (1H, m), 4,24 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,02 (1H, m), 3,65 (2H, m), 3,33 (3H, m), 3,07 (3H, m), 2,78 (1H, m), 2,55 (3H, s), 2,36 (1H, m), 1,80-1,50 (4H, m), 1,43 (4H, b), 1,26 (2H, b), 0,81 (2H, b). Espectro de

Masas: 543,40 (MH)<sup>+</sup>.

Ejemplo 79

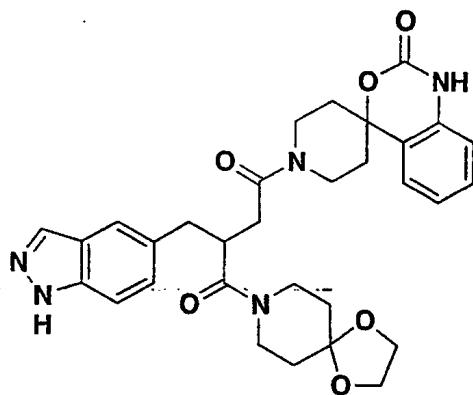
- 5 (±)-1-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-2-(1H-indazol-5-ilmetil)-4-[1',2'-dihidro-2'-oxoespiro-[4H-3',1-benzoxazin-4,4'-piperidinil]-butan-1,4-diona



- 10 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,86 (1H, m), 7,98 (1H, s), 7,54-6,85 (7H, m), 4,73-4,48 (3H, m), 3,96-80 (3H, m), 3,73-3,58 (3H, m), 3,17-2,78 (5H, m), 2,55-2,24 (5H, m), 2,02-1,79 (6H, m), 1,70-0,79 (7H, m). Espectro de Masas: 599,31 (M+Na)<sup>+</sup>.

Ejemplo 80

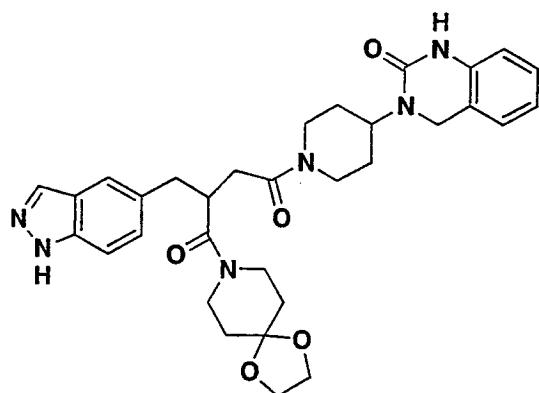
- 15 (±)-1-(1,4-Dioxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-il)-2-(1H-indazol-5-ilmetil)-4-[1',2'-dihidro-2'-oxoespiro-[4H-3',1-benzoxazin-4,4'-piperidinil]-butan-1,4-diona



- 20 CL/EM: t<sub>R</sub>= 1,25 min, 574,25 (MH)<sup>+</sup>.

Ejemplo 81

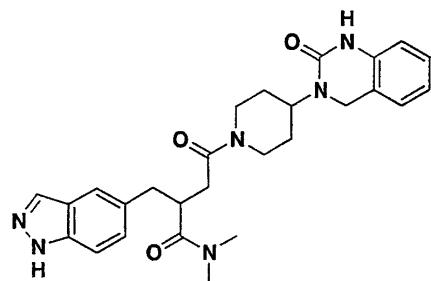
- 25 (±)-1-(1,4-Dioxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-il)-2-(1H-indazol-5-ilmetil)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona



CL/EM:  $t_R = 1,34$  min, 587,38 ( $MH^+$ ).

5 Ejemplo 82

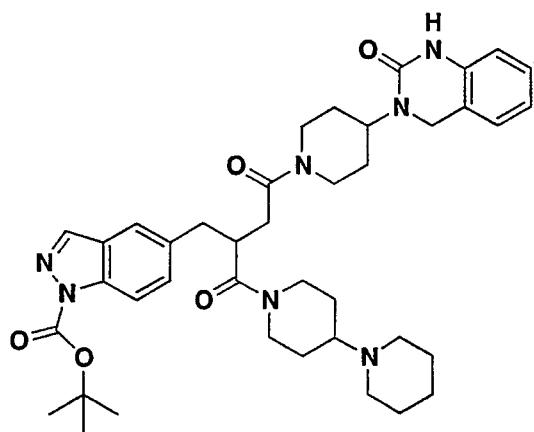
(±)-2-(1H-Indazol-5-ilmetil)-N,N-dimetil-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiramida



10 CL/EM:  $t_R = 1,28$  min, 489,33 ( $MH^+$ ).

Ejemplo 83

15 Éster *terc*-butílico del ácido (±)-5-{2-[(1,4']bipiperidinil-1'-carbonil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butil}-indazol-1-carboxílico

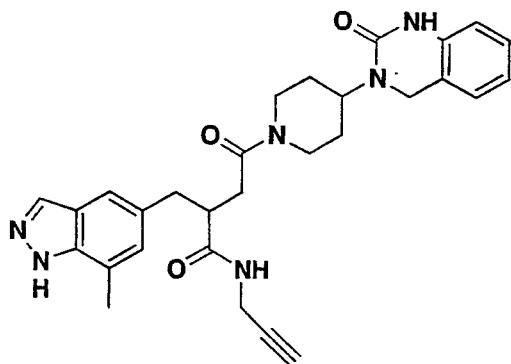


20 CL/EM:  $t_R = 1,47$  min, 742,55 ( $M+Na^+$ ).

Ejemplo 84

(±)-2-(7-Metil-1H-indazol-5-ilmetil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-N-prop-2-inilbutiramida

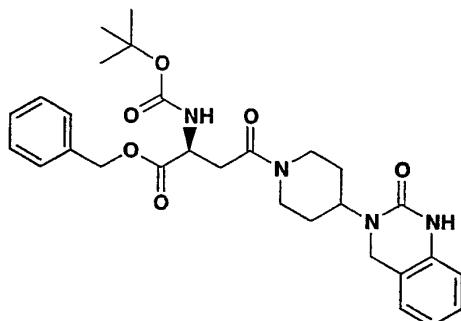
25



CL/EM:  $t_R = 1,33$  min, 535,32 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

5 Intermedios de Aspartato y Ejemplos

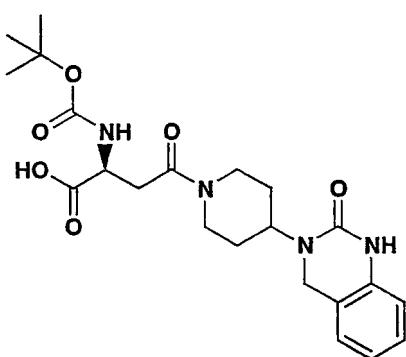
Éster bencílico del ácido (L)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butírico



10

A una solución agitada del éster alfa-bencílico del ácido N-terc-butiloxicarbonil-L-aspártico (1,4 g, 4,33 mmol) y la 3,4-dihidro-3-(4-piperidinil-2(1H)-quinazolinona (1,26 g, 4,33 mmol) en cloruro de metileno (12 ml) se le añadió la 3-(diacetoxifosforilo)-1,2,3-benzotriain-4(3H)-ona (DEPBT, 1,425 g, 4,76 mmol) en una porción seguido por la adición gota a gota de trietilamina (0,724 ml, 5,20 mmol). La suspensión resultante se volvió gradualmente homogénea con agitación y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche (15 h). La mezcla se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con hidróxido de sodio (0,5 N) y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar una espuma de color amarillo claro. El producto en bruto se purificó por medio de la cromatografía en columna con evaporación instantánea (metanol al 10 % en cloruro de metileno) para dar un aceite incoloro. Espectro de Masas: 559 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

Acido (L)-2-terc-Butoxicarbonilamino-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butírico



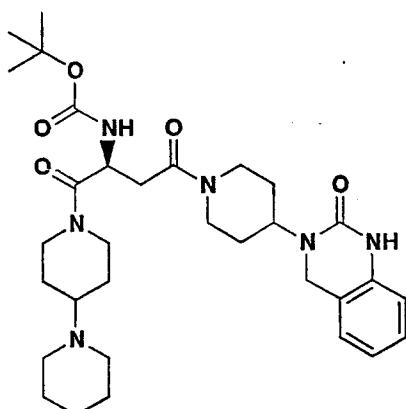
25

A una solución del éster bencílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butírico (1,48 g, 2,76 mmol) en acetato de etilo/metanol (16 ml, 1:1) en una botella Parr se le añadió carbón vegetal con paladio al 10 % (150 mg) en una porción. La hidrogenación se llevó a cabo con un aparato Parr a 358,53 KPa (52 psi) durante 1 h. La CDD (metanol al 10 % en cloruro de metileno) indicó una

conversión cuantitativa. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un sólido incoloro, vítreo (1,14 g, 93 %).

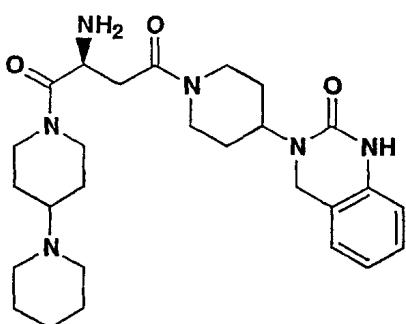
Ejemplo 85 (ejemplo de referencia)

5 Éster *terc*-butílico del ácido (L)-{1-([1,4']bipiperidinil-1'-carbonil)-3-oxo-3-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-propil}-carbámico



10 A una solución agitada del ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butírico (1,14 g, 2,55 mmol) y 4-piperidinil-piperidina (525 mg, 2,81 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) se le añadió la 3-(dietoxifosforilo)-1,2,3-benzotriatina-4(3H)-ona (DEPBT, 840 mg, 2,81 mmol) en una porción seguido por la adición gota a gota de trietilamina (0,427 ml, 3,06 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche (15 h). La mezcla se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con una solución de hidróxido de sodio (0,5 N) y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar una espuma de color amarillo claro. El producto en bruto se purificó por medio de la cromatografía en columna con evaporación instantánea (10 % (amoníaco 1 M en metanol) en cloruro de metileno) para dar una espuma incolora (1,08 g, 71 %). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,86-8,55 (1H, amplio), 7,05 (1H, amplio), 6,93 (1H, amplio), 6,82 (1H, amplio), 6,72 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,10-5,68 (1H, amplio), 5,20 (1H, m), 54,70-4,40 (2H, amplio), 4,20 (2H, amplio), 4,01-3,82 (2H, amplio), 3,10-2,88 (3H, amplio), 2,99 (3H, amplio), 2,53 (6H, amplio), 1,90-1,10 (23H, m). Espectro de Masas: 597 (MH)<sup>+</sup>.

25 (L)-2-Amino-1-[1,4']bipiperidinil-1'-il-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

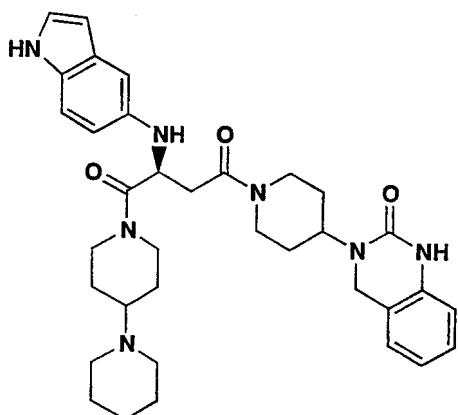


30 A una solución agitada del éster *terc*-butílico del ácido {1-([1,4']bipiperidinil-1'-carbonil)-3-oxo-3-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-propil}-carbámico (1,05 g, 1,76 mmol) en cloruro de metileno (12 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la conversión (monitoreada por medio de CL-EM, aproximadamente 15 h). La mezcla luego se diluyó con agua y se añadió lentamente hidróxido de sodio (1,5 g) con agitación. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas, combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para dar una espuma de color amarillo claro (860 mg, 98 %). Espectro de Masas: 497 (MH)<sup>+</sup>.

35 Ejemplo 86 (ejemplo de referencia)

(L)-1-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-2-(1H-indol-5-ilamino)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

40

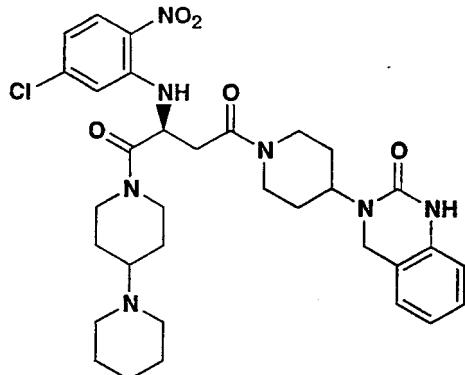


A una solución de la 2-amino-1-[1,4']bipiperidinil-1'-il-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona (52 mg, 0,105 mmol) y N-terc-BOC-5-bromo-indol (preparado como se describe en *Tetrahedron* 2000, páginas 8473-8482) (31 mg, 0,105 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) en un frasquito cilíndrico de 5 ml se le añadió el 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)-bifenilo (4,1 mg, 0,0105 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (4,8 mg, 0,005 mmol) y carbonato de cesio (54,6 mg, 0,168 mmol) en nitrógeno. El frasquito se cerró herméticamente con una tapa recubierta con teflón®. La mezcla de reacción de color naranja intenso se calentó a 80 °C con agitación. La reacción continuó a 80 °C durante toda la noche. La conversión alcanzó aproximadamente 50 % después de 17 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en cloruro de metileno y se filtró. El producto deseado se purificó mediante la CDD preparativa (metanol al 10 % en cloruro de metileno) para proporcionar el producto protegido por terc-butiloxicarbonilo (11 mg, 15 %). Espectro de Masas: 712 (MH)<sup>+</sup>. Este producto intermedio (11 mg) se disolvió en 3 ml de cloruro de metileno y se trató con ácido trifluoroacético (1,5 ml). La solución incolora se tornó de color castaño y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se concentró al vacío y se secó en alto vacío para dar un polvo de color casataño (15 mg, 100 %). Espectro de Masas: 612 (MH)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 87 (ejemplo de referencia)

(L)-1-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-2-(5-cloro-2-nitro-fenilamino)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

5

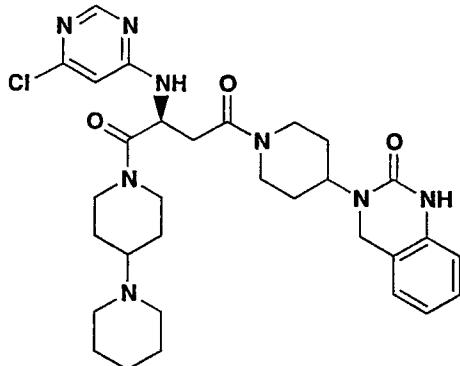


10 A una solución agitada de la 2-amino-1-[1,4']bipiperidinil-1'-il-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona (33,7 mg, 0,068 mmol) y 4-cloro-1,2-dinitrobenceno (16,8 mg, 0,075 mmol) en etanol (0,5 ml) se le añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio (4 gotas). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 70 h para una conversión de aproximadamente el 60 %. El producto se purificó mediante la CLAR preparativa para dar un sólido de color amarillo (17,7 mg, 40 %). Espectro de Masas: 652 (MH)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 88 (ejemplo de referencia)

15

(L)-1-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-2-(6-cloro-pirimidin-4-ilamino)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

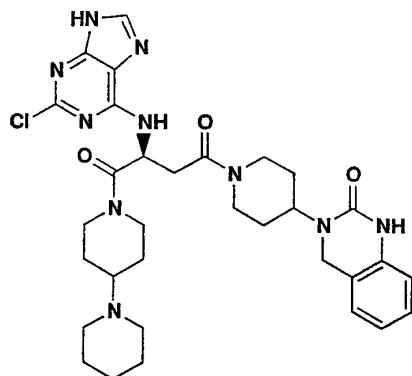


20 Una mezcla de la 2-amino-1-[1,4']bipiperidinil-1'-il-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona (22,3 mg, 0,045 mmol) y 4,6- dicloropirimidina (16 mg, 0,095 mmol) en 2-propanol (0,5 ml) en un frasquito utilizable en condiciones de microondas se calentó a 130 °C en irradiación de microondas durante 40 min. La CL/EM indicó el 90 % de conversión. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se dividió entre cloruro de metileno y una solución de hidróxido de sodio 1 N. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de la cromatografía en columna con evaporación instantánea (10 % (amoníaco 1 N en metanol) en cloruro de metileno) para proporcionar un sólido de color blanco (23 mg, 84 %). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,36 (1H, d, J = 12,8 Hz), 8,04-7,81 (1H, 2s), 7,14 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,10-6,80 (2H, m), 6,74 (1H, t, J = 8,2 Hz), 6,52-6,42 (1H, m), 5,90-5,50 (1H, amplio), 4,85-4,40 (3H, m), 4,40-4,05 (3H, m), 4,05-3,82 (1H, m), 3,20-3,00 (2H, m), 3,00-2,68 (2H, m), 2,68-2,30 (8H, m), 2,05-1,90 (2H, m), 1,90-0,70 (12H, m). Espectro de Masas: 609 (MH)<sup>+</sup>.

Preparada de manera similar:

Ejemplo 89 (ejemplo de referencia)

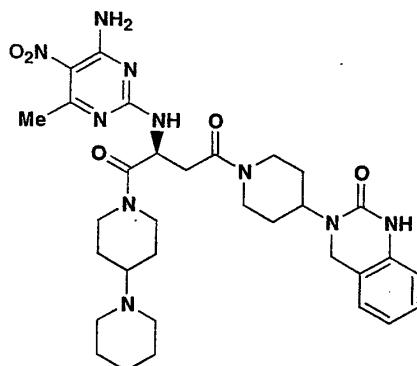
- 5 (L)-1-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-2-(2-cloro-9H-purin-6-ilamino)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona



- 10 CL/EM:  $t_R = 1,10$  min, 649 ( $MH^+$ ).

Ejemplo 90 (ejemplo de referencia)

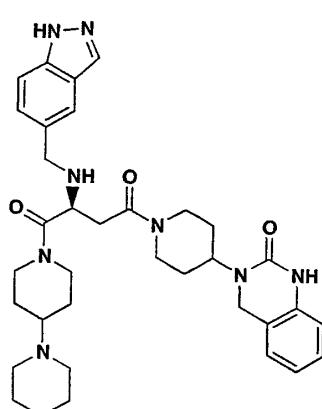
- 15 (L)-2-(4-Amino-6-metil-5-nitro-pirimidin-2-ilamino)-1-[1,4']bipiperidinil-1'-il-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona



- 20 CL/EM:  $t_R = 1,12$  min, 649 ( $MH^+$ ).

Ejemplo 91 (ejemplo de referencia)

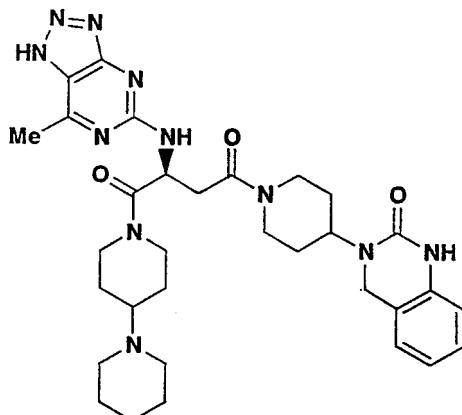
- 25 (L)-1-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-2-(4,5-diamino-6-metil-pirimidin-2-ilamino)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona



5 A una solución de la 2-(4-amino-6-metil-5-nitro-pirimidin-2-ilamino)-1-[1,4']bipiperidinil-1'-il-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona en metanol/acetato de etilo 2:1 (6 ml) en una botella Parr se le añadió carbón vegetal con paladio al 10 % (60 mg). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 379,21 KPa (55 psi) durante 20 h. La mezcla se filtró a través de celite y el producto filtrado se concentró al vacío para proporcionar un sólido incoloro (41,2 mg, 49,2 % para los dos pasos). CL/EM:  $t_R$  = 0,86 min, 619 (MH)<sup>+</sup>.

Ejemplo 92 (ejemplo de referencia)

10 (L)-1-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-2-(7-metil-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona



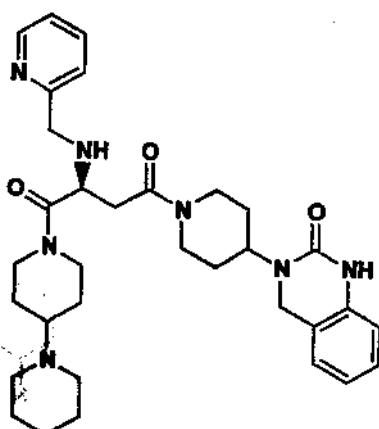
15 A una solución agitada de la 1-[1,4']bipiperidinil-1'-il-2-(4,5-diamino-6-metil-pirimidin-2-ilamino)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona (10,6 mg, 0,0125 mmol) en ácido acético (1,5 ml) se le añadió nitrito de sodio (24 mg) seguido por algunas gotas de agua. La solución resultante de color amarillo claro se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y metanol y se purificó por medio de la CLAR preparativa para proporcionar un aceite/sólido incoloro (3,0 mg, 28 %). CL/EM:  $t_R$  = 1,07 min, 630 (MH)<sup>+</sup>.

20 Procedimiento general para la síntesis de los ejemplos 93-95:

Una mezcla de la 2-amino-1-[1,4']bipiperidinil-1'-il-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona (0,014 mmol), uno de una serie de aldehídos (0,07 mmol, 5 equiv.) y sulfato de magnesio anhídrico, sólido (0,031 mmol, 2,2 equiv.) en 1,2-dicloroetano (3,0 ml) se trató con una cantidad catalítica de ácido acético y se agitó durante toda la noche. Luego se añadió cianoborohidruro de sodio (0,07 mmol, 5 eq) en una porción y la suspensión se agitó nuevamente durante toda la noche. La purificación se llevó a cabo ya sea por medio de la filtración a través de un cartucho SCX o por medio de la CLAR preparativa.

30 Ejemplo 93 (ejemplo de referencia)

(L)-1-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-2-((2'-piridil)-metil-amino)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

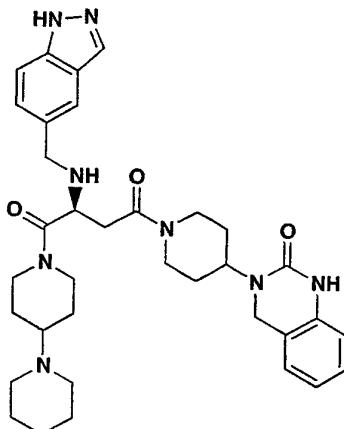


35 CL/EM:  $t_R$  = 0,87 min, 588 (MH)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 94 (ejemplo de referencia)

(L)-1-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-2-((5'-indazolil)-metil-amino)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

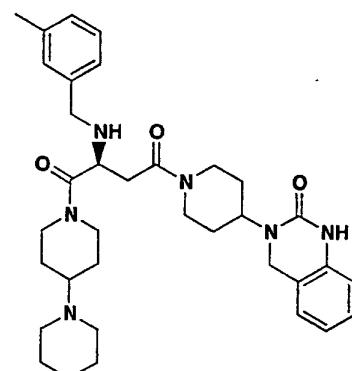
5



CL/EM:  $t_R = 0,92$  min, 626 (MH)<sup>+</sup>.

## 10 Ejemplo 95 (ejemplo de referencia)

(L)-1-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-2-((3'-metil-fenil)-metil-amino)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona



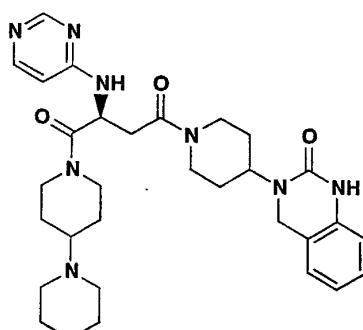
15

CL/EM:  $t_R = 1,08$  min, 600 (MH)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 96 (ejemplo de referencia)

20

(L)-1-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-2-(pirimidin-1-ilamino)-butan-1,4-diona



25 A una solución de la 1-[1,4']bipiperidinil-1'-il-2-(6-cloro-pirimidin-4-ilamino)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona (21 mg) disuelta en 4 ml de acetato de etilo/metanol (1:1) en una botella Parr se le

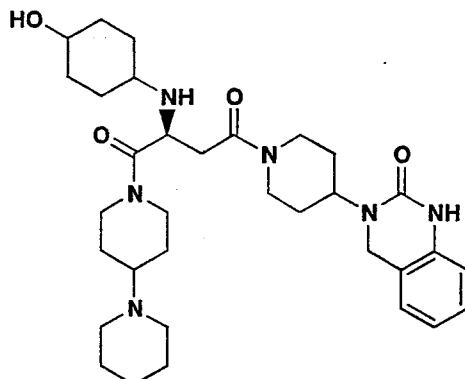
añadió carbón vegetal con paladio al 10 % (10 mg). La hidrogenación se llevó a cabo en un aparato Parr a 379,21 KPa (55 psi) durante toda la noche. La mezcla desgasificada luego se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante la CLAR preparativa para proporcionar un sólido de color amarillo (12,4 mg, 45 %). Espectro de Masas: 575 (MH)<sup>+</sup>.

5

Ejemplo 97 (ejemplo de referencia)

(L)-1-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-2-(4-hidroxi-ciclohexilamino)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona

10



A una mezcla agitada de la 2-amino-1-[1,4']bipiperidinil-1'-il-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona (47,9 mg, 0,096 mmol) y 4-hidroxi-ciclohexanona (Síntesis reportada en Can. J. Chem. 1994, 72, 1699-1704) (11 mg, 0,096 mmol) en metanol (1,0 ml) se le añadió cloruro de cinc en exceso seguido por cianoborohidruro de sodio (5 equiv.). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. El metanol se retiró al vacío y el residuo se dividió entre cloruro de metileno e hidróxido de sodio 1 N. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3x). La solución combinada de cloruro de metileno se pasó a través de un cartucho de celite y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de la CDD preparativa (10 % (amoníaco 1 N en metanol) en cloruro de metileno) para proporcionar el producto deseado como un sólido de color blanco (15,3 mg, 27 %).

15

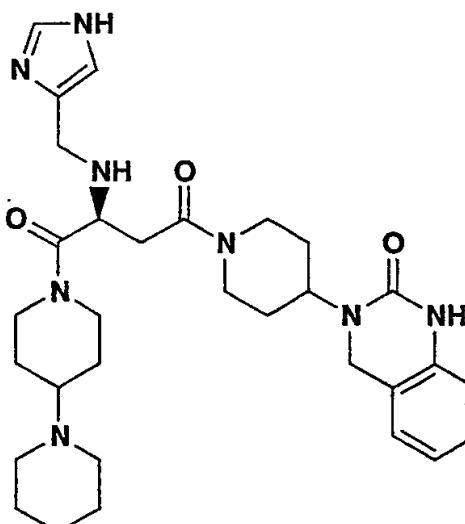
Espectro de Masas: 595 (MH)<sup>+</sup>.

20

Ejemplo 98 (ejemplo de referencia)

25

(L)-1-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-2-[(1H-imidazol-4-ilmetil)-amino]-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona



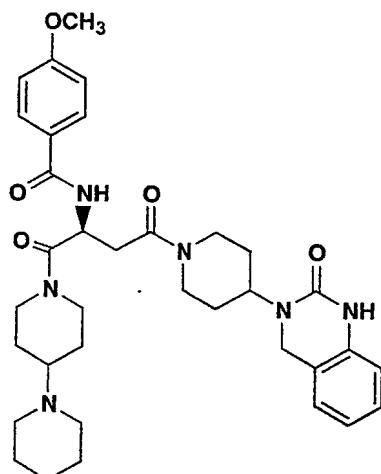
30

A una solución agitada de la 2-amino-1-[1,4']bipiperidinil-1'-il-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona (20,6 mg, 0,0415 mmol) y 4-imidazolcarboxialdehído (4 mg, 0,0415 mmol) en cloruro de metileno (1,0 ml) se le añadió cianoborohidruro de sodio (8,8 mg, 0,0415 mmol) en una porción. La suspensión se agitó a

temperatura ambiente durante 2 días y luego se dividió entre cloruro de metileno e hidróxido de sodio 1 N. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas, combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por medio de la CDD preparativa (10 % (amoníaco 1 N en metanol) en cloruro de metileno) para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro que se solidificó con el reposo (6,1 mg, 26 %). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,61 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,16 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,10-6,85 (3H, m), 6,67 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,85-4,63 (2H, m), 4,63-4,40; (1H, m), 4,40; 3,65 (7H, m), 3,25-2,40 (10H, m), 2,15-0,70 (18H, m). Espectro de Masas: 577 (MH)<sup>+</sup>.

Ejemplo 99 (ejemplo de referencia)

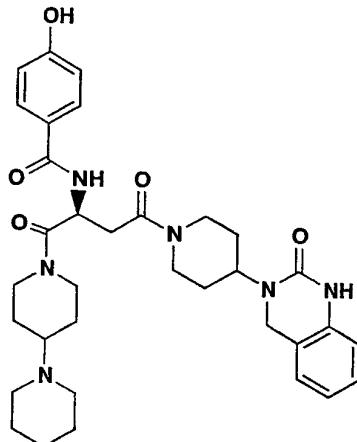
(L)-N-{1-([1,4']Bipiperidinil-1'-carbonil)-3-oxo-3-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-propil}-4-metoxibenjamida



A una mezcla agitada de la 2-amino-1-[1,4']bipiperidinil-1'-il-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona (91,5 mg, 0,184 mmol) y cloruro de *p*-anisoilo (34,6 mg, 0,203 mmol) en cloruro de metileno se añadieron dos gotas de trietilamina (35 μl). La solución de color amarillo claro se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h para lograr la conversión completa. La mezcla de reacción se lavó con hidróxido de sodio (1 N) y la capa acuosa luego se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas, combinadas se pasaron a través de un cartucho de celite y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido vítreo. El producto en bruto se purificó por medio de la cromatografía en columna con evaporación instantánea (10 % (amoníaco 1 N en metanol) en cloruro de metileno) para proporcionar un sólido vítreo (92,8 mg, 80 %). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,55-8,47 (1H, d), 8,10-7,78 (3H, m), 7,09 (1H, t, J = 7,4 Hz), 6,96- 6,74 (4H, m), 5,62-5,44 (1H, amplio), 4,75-4,40 (3H, m), 4,40-4,05 (3H, m), 4,05-3,82 (1H, amplio), 3,76 (3H, s), 3,18-2,88 (3H, m), 2,88-2,70 (1H, m), 2,70-2,30 (8H, m), 2,05-1,19 (14H, m). Espectro de Masas: 631 (MH)<sup>+</sup>.

Ejemplo 100 (ejemplo de referencia)

(L)-N-{1-([1,4']Bipiperidinil-1'-carbonil)-3-oxo-3-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-propil}-4-hidroxibenjamida

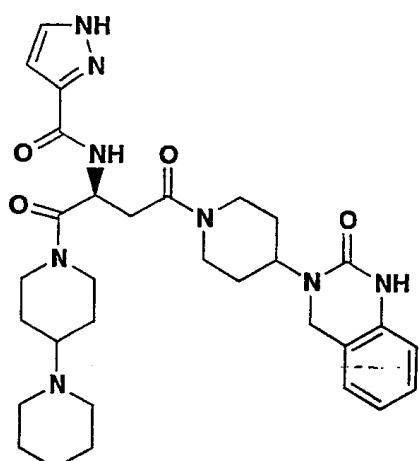


Una solución agitada de la *N*-(1-([1,4']bipiperidinil-1'-carbonil)-3-oxo-3-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-propil)-4-metoxi-benzamida en cloruro de metileno (69 mg) se trató con tribromuro de boro (1 M en cloruro de metileno, 0,6 ml), gota a gota a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 7 h y luego la reacción se inactivó con trietilamina en exceso seguido por metanol. Los disolventes

5 se retiraron al vacío y el residuo se disolvió en metanol y se purificó por medio de la CLAR preparativa. CL/EM:  $t_R$  = 1,03 min, 617 (MH)<sup>+</sup>.

Ejemplo 101 (ejemplo de referencia)

10 {1-([1,4']Bipiperidinil-1'-carbonil)-3-oxo-3-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-propil}-amida del  
ácido (L)-1H-pirazol-3-carboxílico

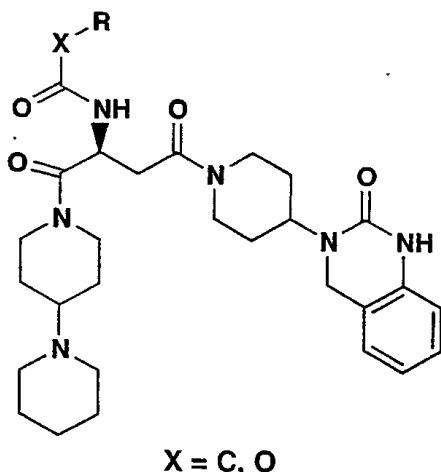


15 A una solución agitada del ácido pirazol-3-carboxílico (4 mg, 0,036 mmol) y la 2-amino-1-[1,4']bipiperidinil-1'-il-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona (13 mg, 0,026 mmol) en cloruro de metileno (1 ml) se le añadió la 3-(dietetoxifosforilo)-1,2,3-benzotriain-4(3H)-ona (DEPBT, 8,6 mg, 0,036 mmol) en una porción

20 seguido por una gota de trietilamina. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche (15 h). La mezcla luego se dividió entre hidróxido de sodio (0,5 N) y cloruro de metileno. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3x). La CL-EM indicó que el producto permaneció en la capa acuosa. El producto se purificó por medio de la CLAR preparativa para proporcionar un aceite de color amarillo (17,2 mg, 94 %). Espectro de Masas: 591 (MH)<sup>+</sup>.

25

Procedimiento general para la síntesis de los ejemplos 102-134:

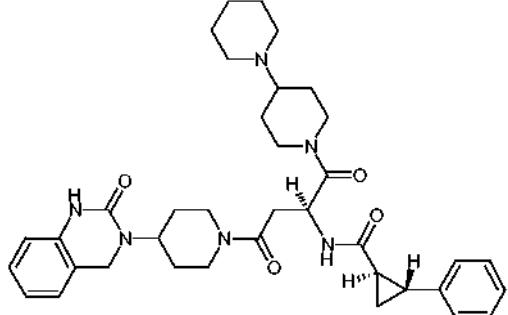
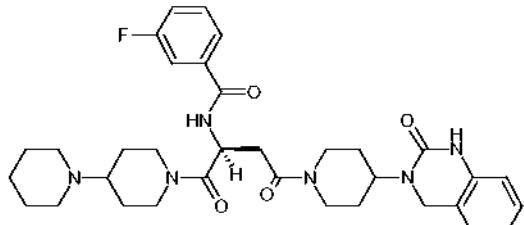
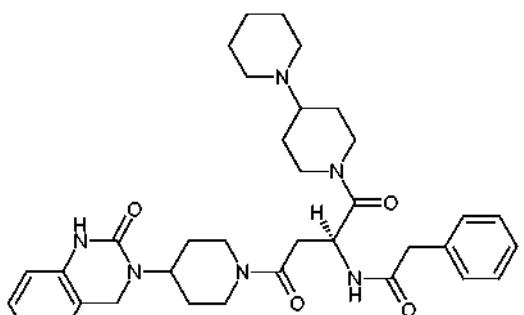
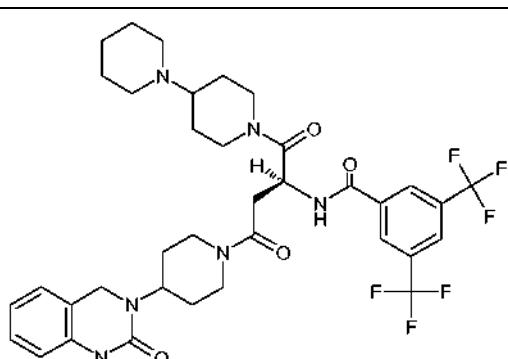
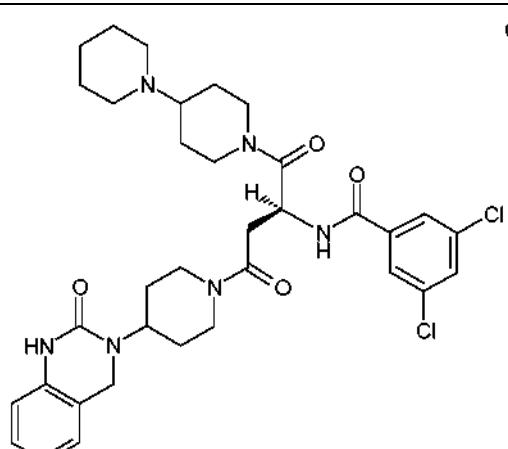


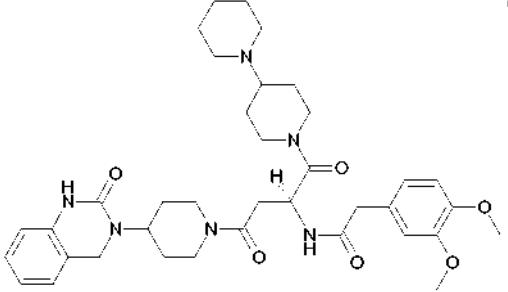
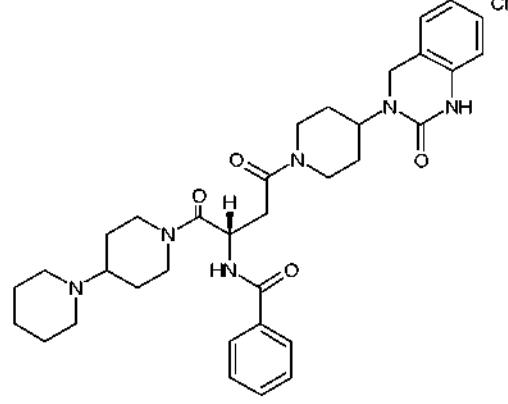
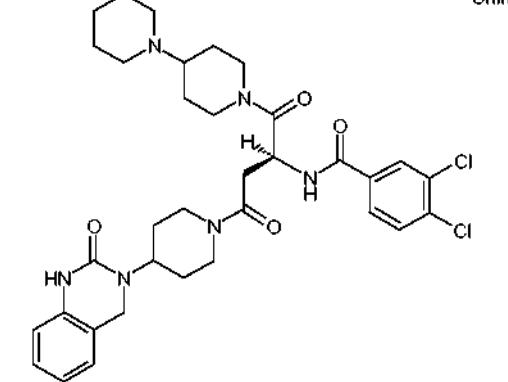
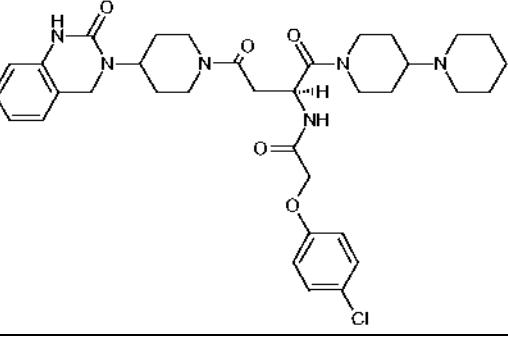
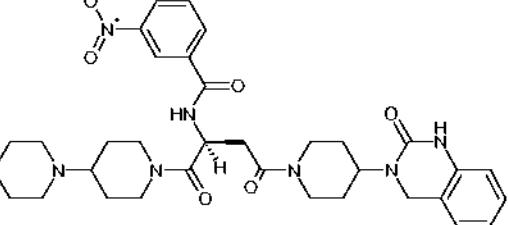
- 5 La amina de inicio, 2-amino-1-[1,4']bipiperidinil-1'-il-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona, se dispersó en un mini-reactor de 96 pocillos de aproximadamente 10 mg cada uno) en 1 ml de dicloroetano. Los cloruros de acilo individuales (aproximadamente 2 equiv.) se añadieron seguidos por una base de piperidina en fase sólido unida a resina (4 equiv.). El bloque se agitó durante toda la noche. Se añadieron aproximadamente 4 equiv. de esta resina de tris-amina a cada pocillo y el mini-reactor se agitó durante otras 5 h. Las mezclas de reacción se filtraron y se purificaron mediante ya sea la CLAR preparativa o la filtración a través de un cartucho SCX o ambos. Los tiempos de retención de CLAR y los datos espectrales de masas para cada ejemplo se listan en la tabla 2.
- 10

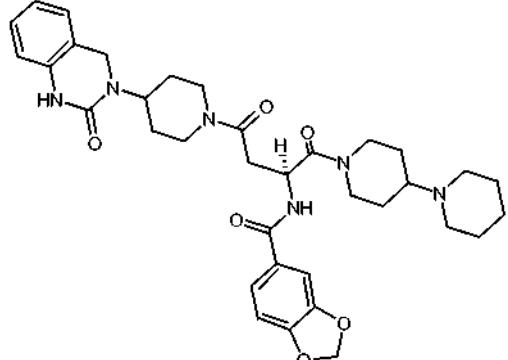
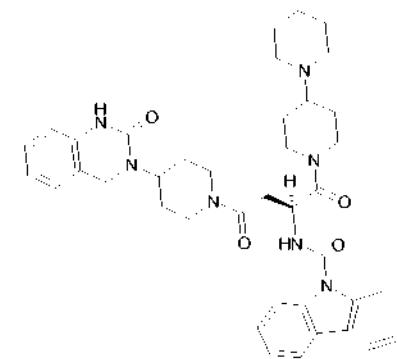
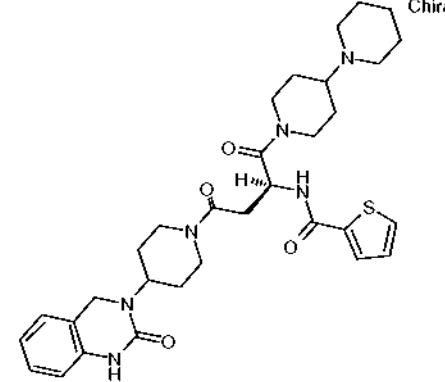
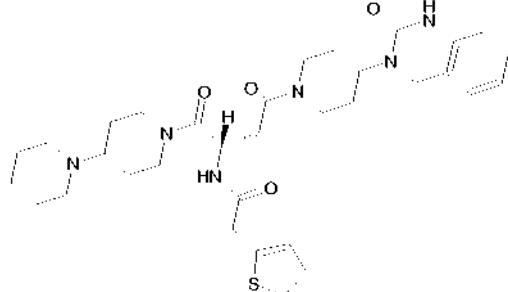
Tabla 2. Amidas y Carbamatos

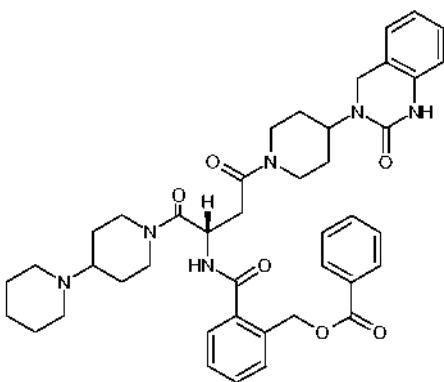
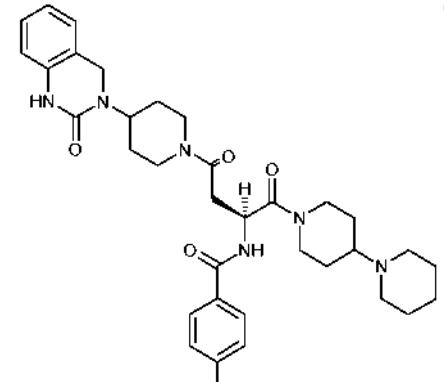
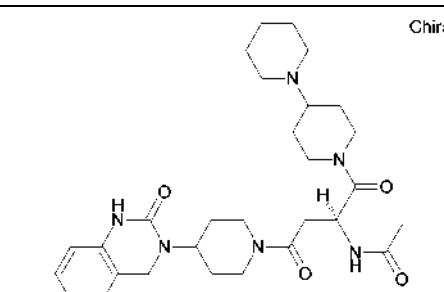
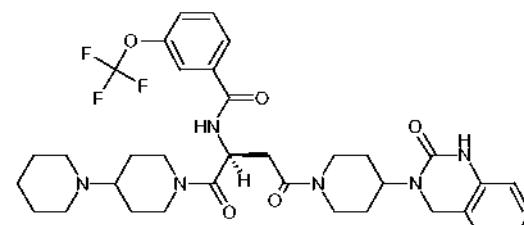
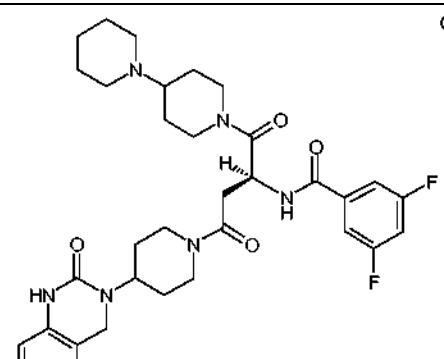
15

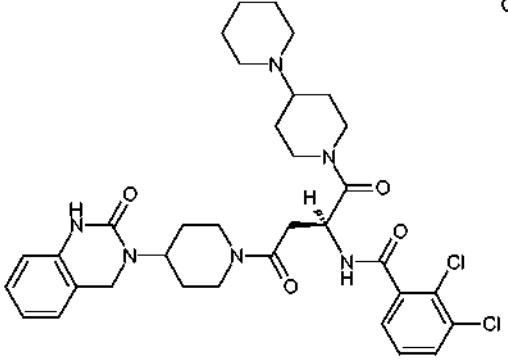
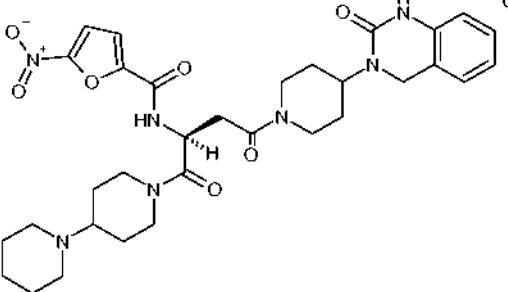
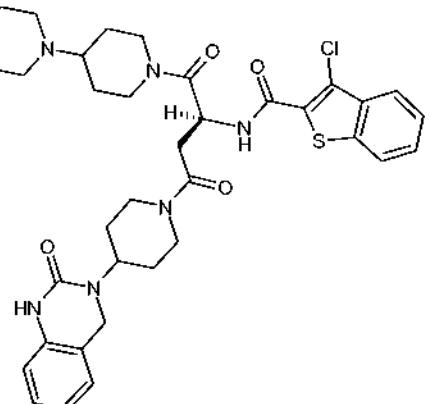
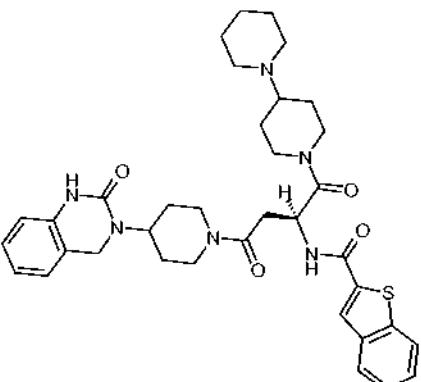
Ejemplo	Estructura	HPLC $t_R$ (min)	EM (M+)
102	<p>Chiral</p>	1,84	637,38
103	<p>Chiral</p>	1,39	565,45

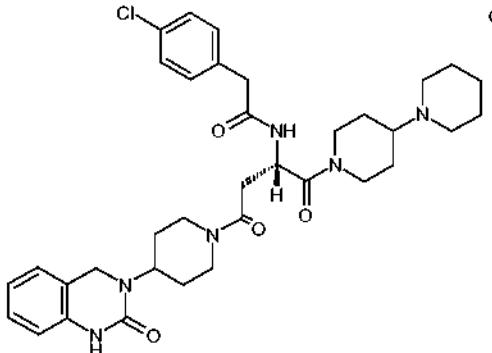
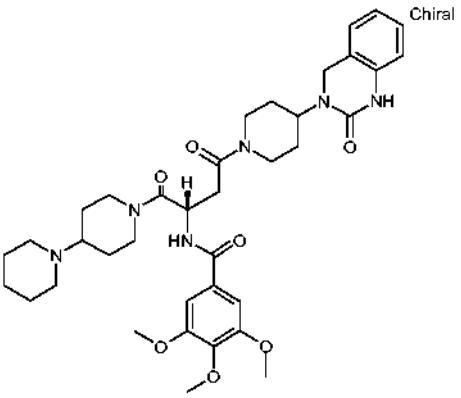
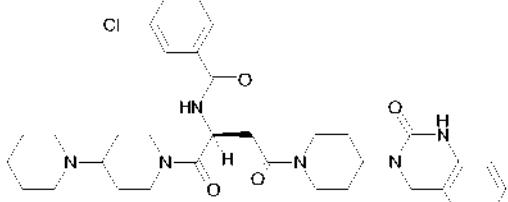
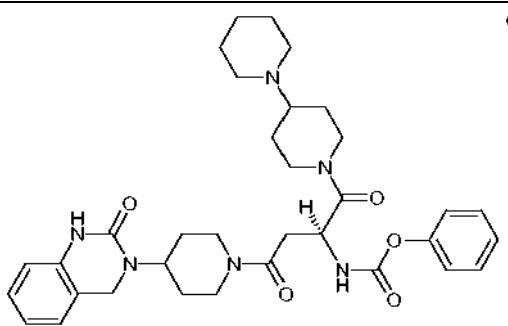
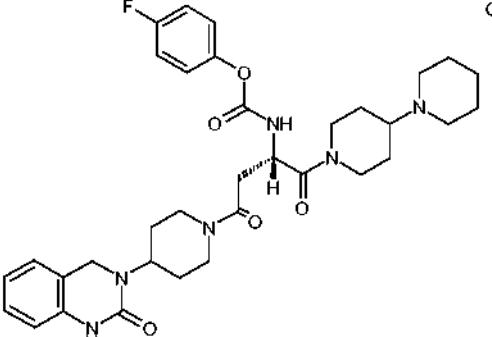
104	 Chiral	1,89	641,46
105	 Chiral	1,73	619,42
106	 Chiral	1,62	615,41
107	 Chiral	2,25	737,37
108	 Chiral	2,12	669,3

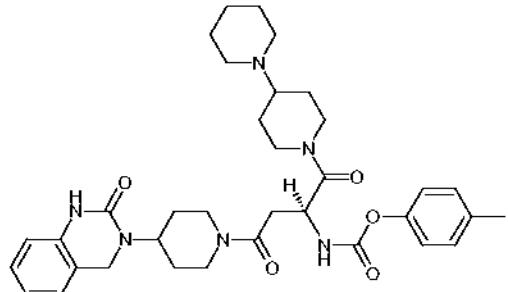
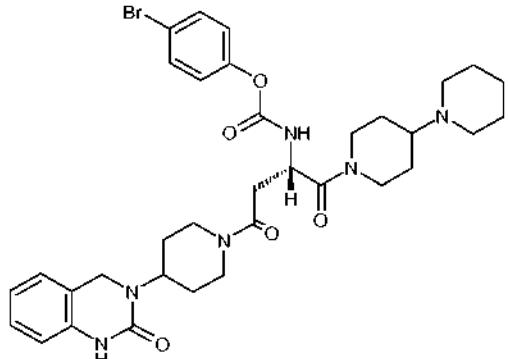
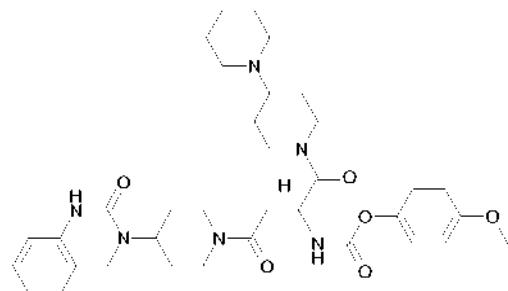
109	 Chiral	1,59	675,46
110	 Chiral	1,62	601,43
111	 Chiral	2,09	669,33
112	 Chiral	1,91	665,36
113	 Chiral	1,68	646,37

114		1,66	645,4
115		2,14	690,45
116		1,59	607,39
117		1,59	621,4

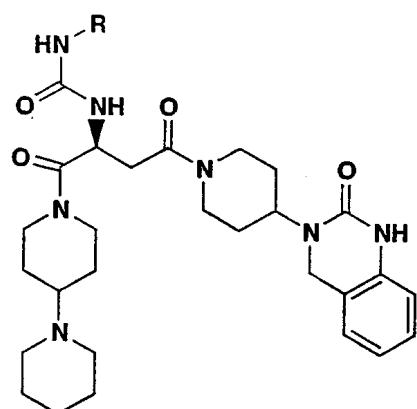
118	 <p>Chiral</p>	2,01	735,43
119	 <p>Chiral</p>	1,92	679,32
120	 <p>Chiral</p>	1,22	537,4
121	 <p>Chiral</p>	2,03	685,4
122	 <p>Chiral</p>	1,79	637,38

123	 Chiral	1,84	669,3
124	 Chiral	1,53	636,35
125	 Chiral	2,04	691,35
126	 Chiral	1,89	657,35

127		1,86	649,39
128		1,67	691,42
129		1,84	635,38
130		1,69	617,42
131		1,74	635,38

132	 Chiral	1,84	631,44
133	 Chiral	1,94	695,28
134	 Chiral	1,7	647,41

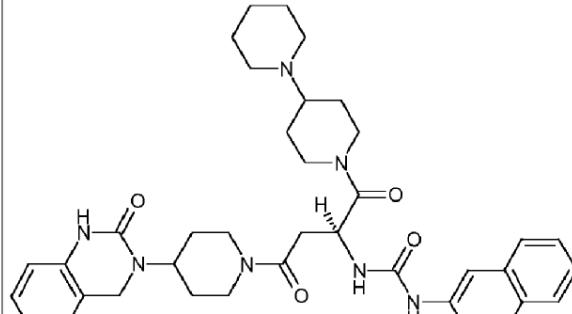
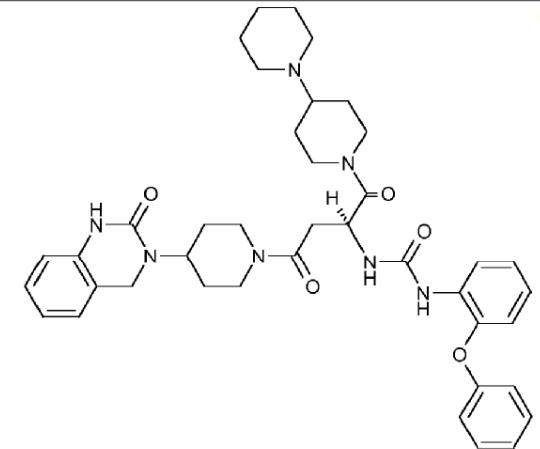
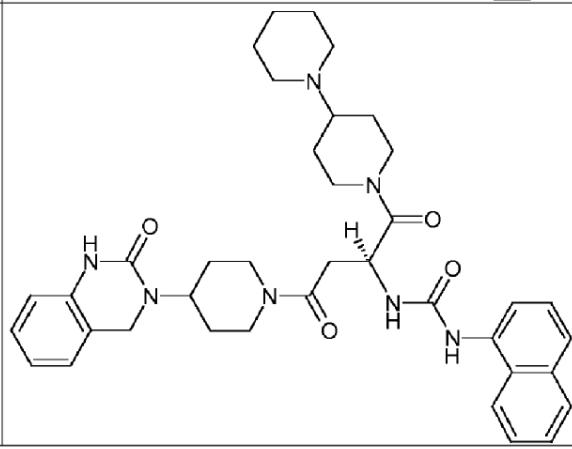
Procedimiento general para la síntesis de los ejemplos 135-200

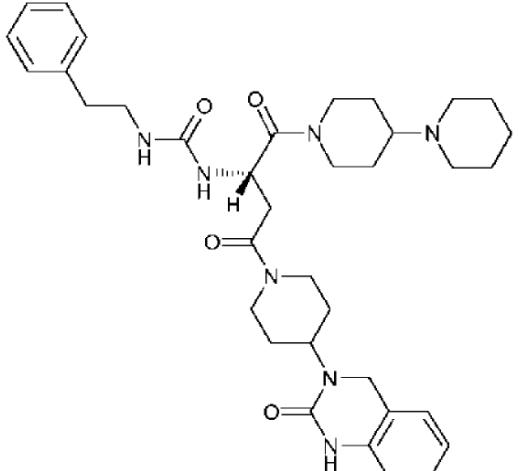
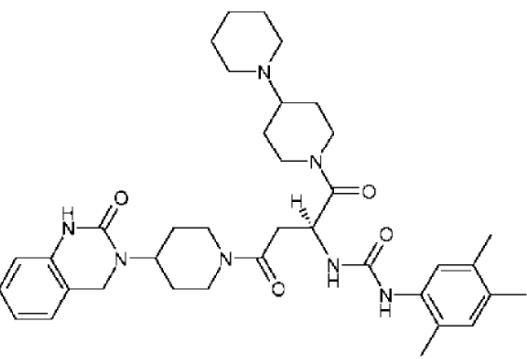
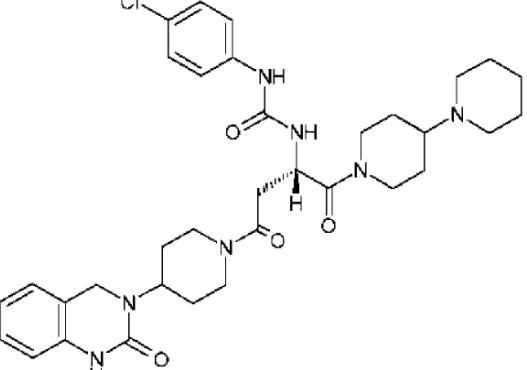


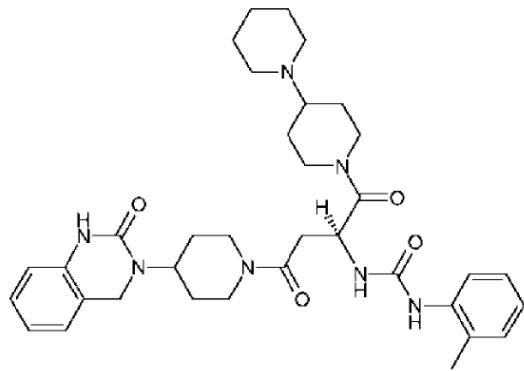
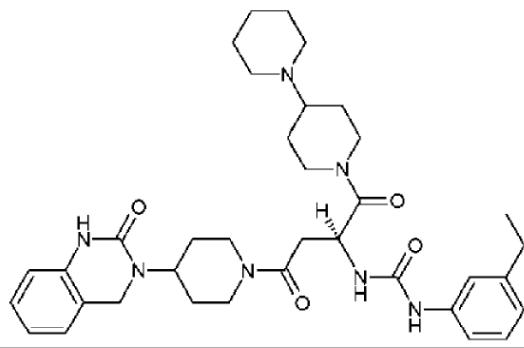
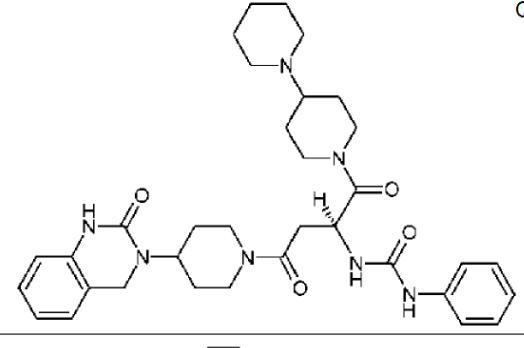
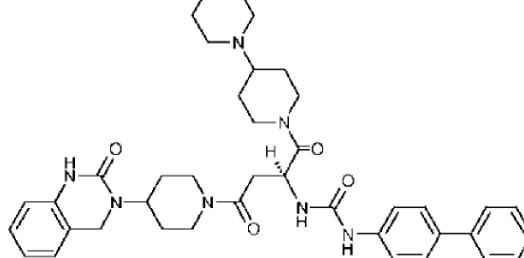
5 La amina de inicio, 2-amino-1-[1,4']bipiperidinil-1'-il-4-[4-(2-oxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butan-1,4-diona, se dispersó en un mini-reactor de 96 pocillos (de aproximadamente 10 mg en cada pocillo) en dicloroetano (1 ml). Se añadieron isocianatos individuales (aproximadamente 2 equiv.) a pocillos individuales. El bloque se agitó durante 2 días. Se añadieron aproximadamente 4 equiv. de la resina de tris-amina a cada pocillo y el mino-reactor se agitó durante otros dos días. Las mezclas de reacción se filtraron y el producto individual se purificó ya sea mediante la CLAR preparativa o la filtración a través de un cartucho SCX o ambos. Los tiempos de retención de CLAR y los datos espectrales de masas para cada ejemplo se listan en la tabla 3.

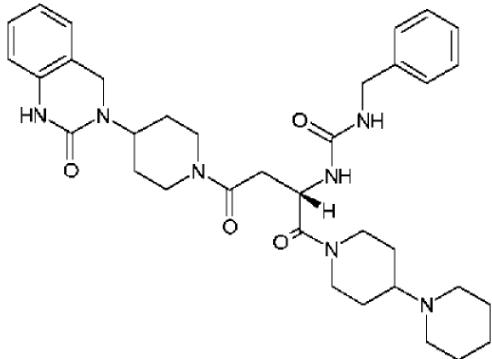
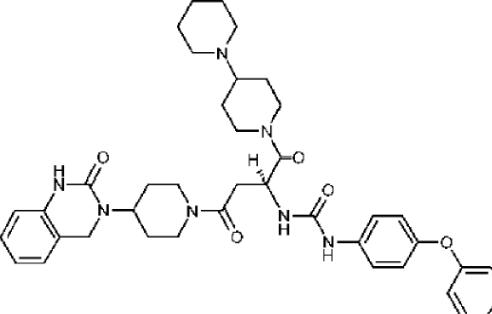
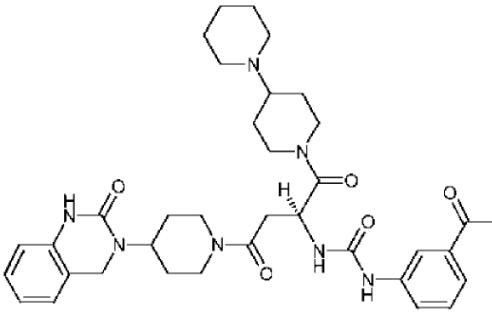
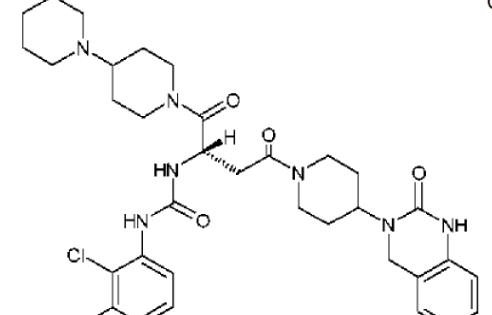
10

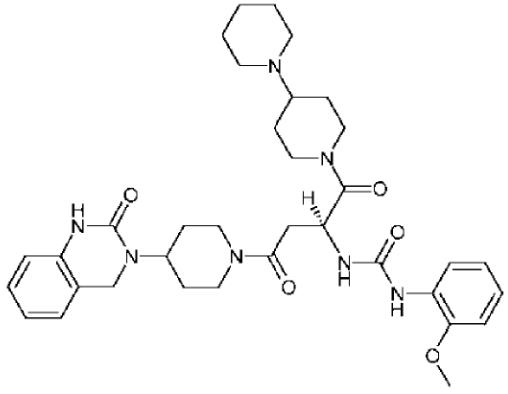
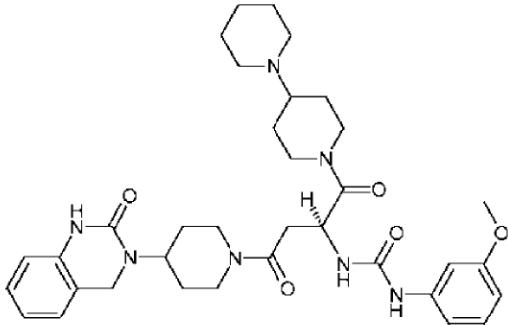
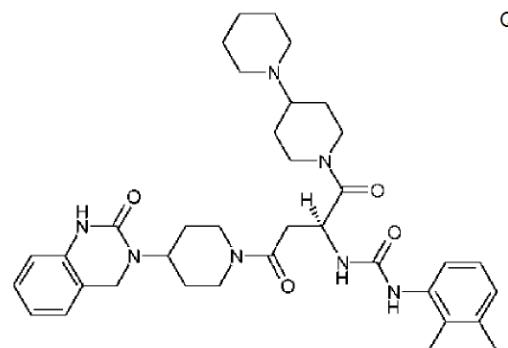
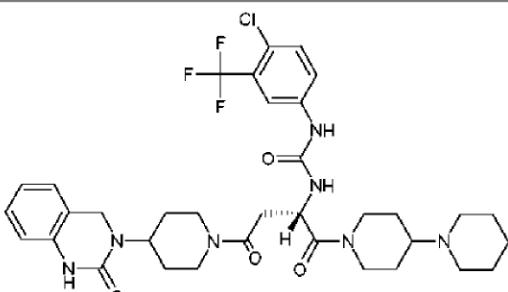
Tabla 3.Ureas

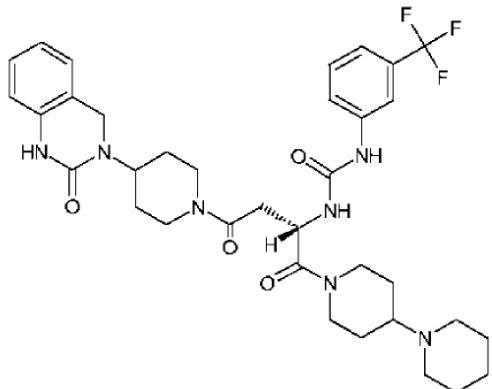
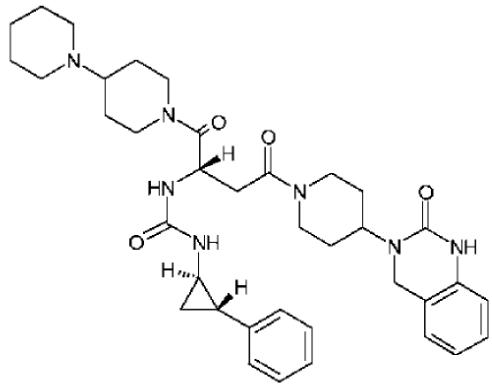
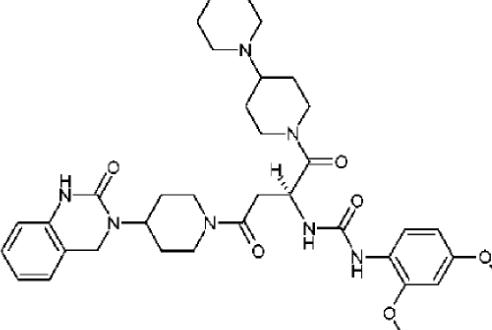
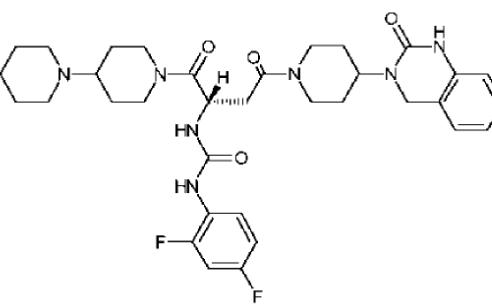
Ejemplo	Estructura	HPLC $t_R$ (min)	EM (MH) <sup>+</sup>
135	 <p>Quiral</p>	1,43	665,84
136	 <p>Quiral</p>	1,56	707,88
137	 <p>Quiral</p>	1,39	665,84

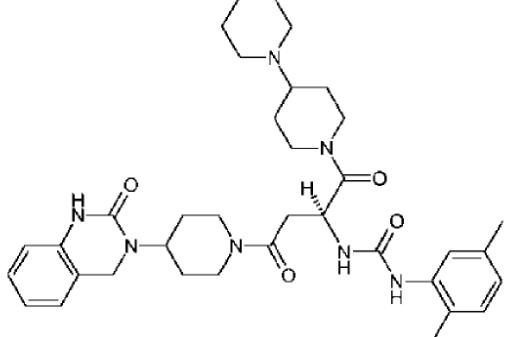
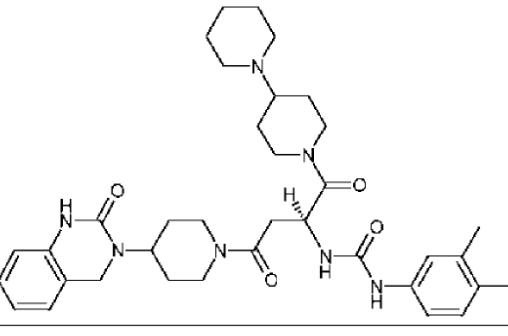
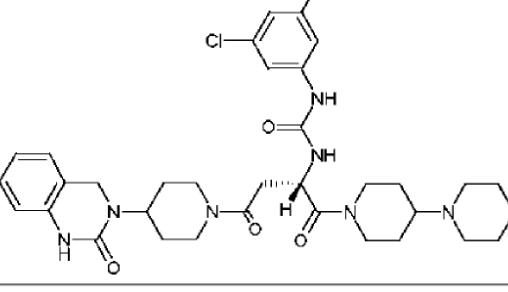
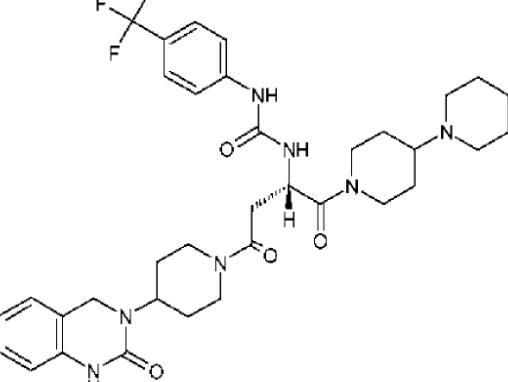
138	 Quiral	1,3	643,83
139	 Quiral	1,44	657,86
140	 Quiral	1,42	650,22

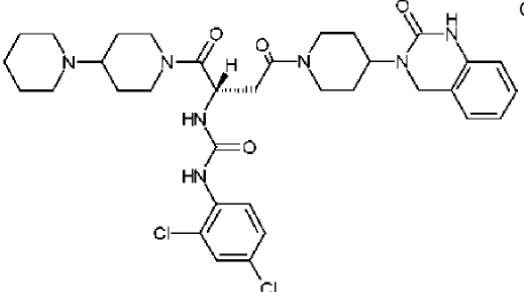
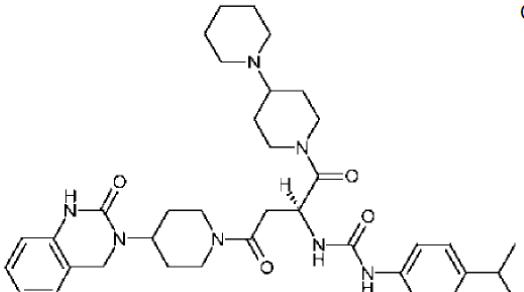
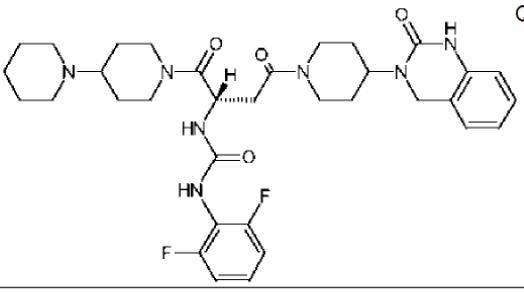
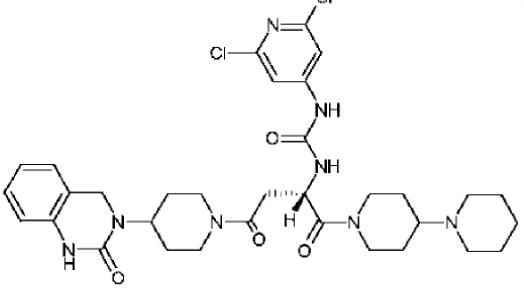
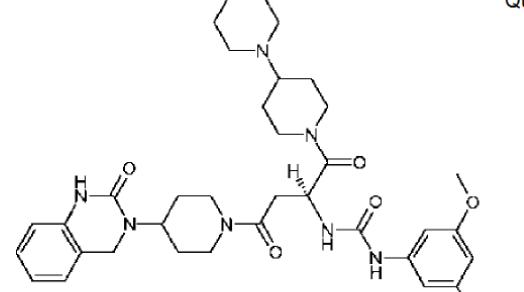
141	 Quiral	1,26	629,81
142	 Quiral	1,41	643,83
143	 Quiral	1,24	615,78
144	 Quiral	1,53	691,88

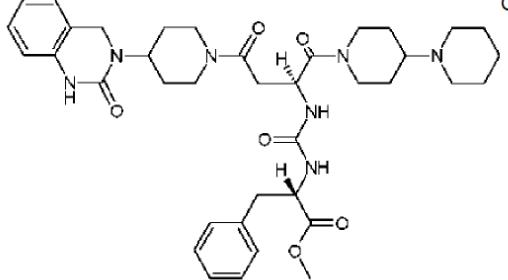
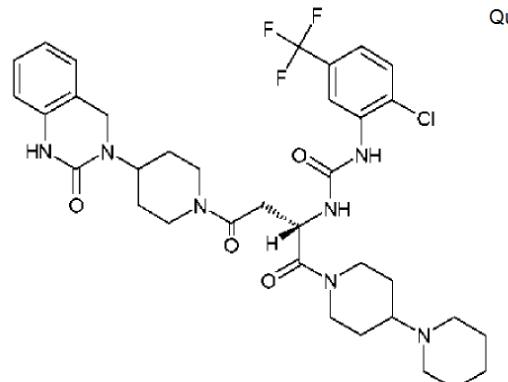
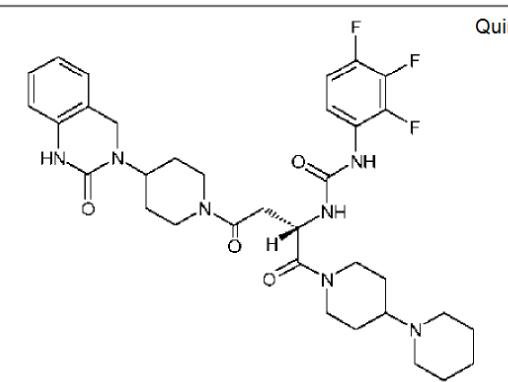
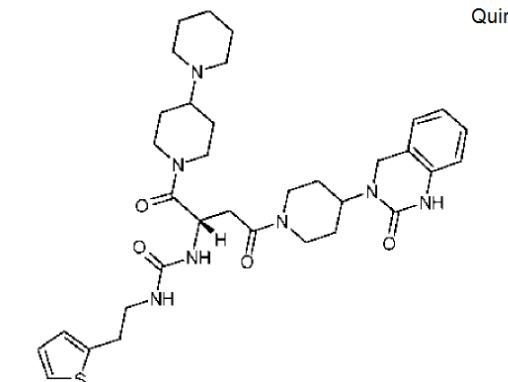
145	 Quiral	1,21	629,81
146	 Quiral	1,52	707,88
147	 Quiral	1,19	657,82
148	 Quiral	1,44	684,67

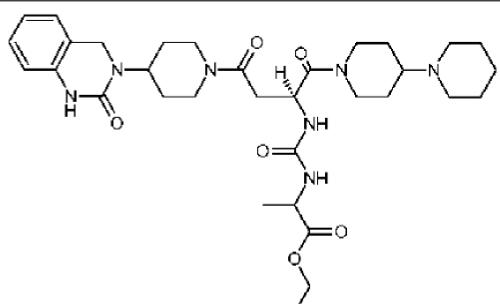
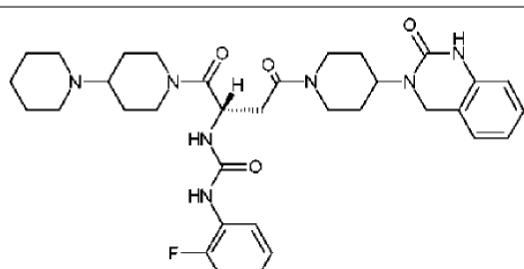
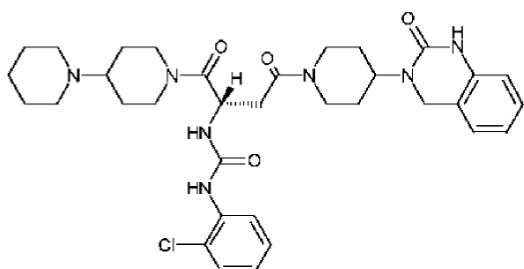
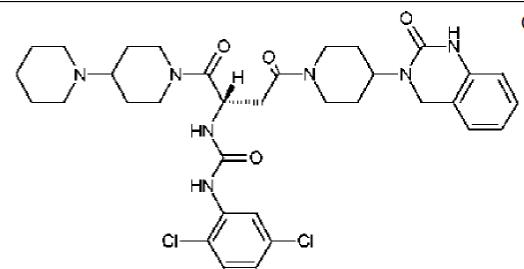
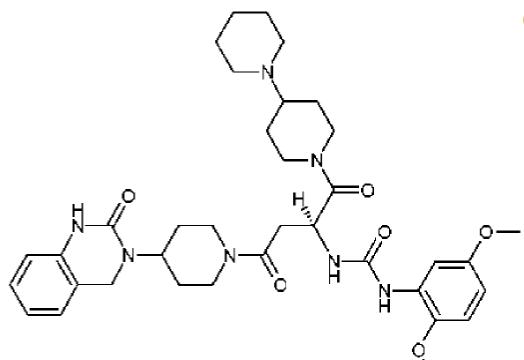
149	 <p>Quiral</p>	1,3	645,81
150	 <p>Quiral</p>	1,24	645,81
151	 <p>Quiral</p>	1,33	643,83
152	 <p>Quiral</p>	1,56	718,22

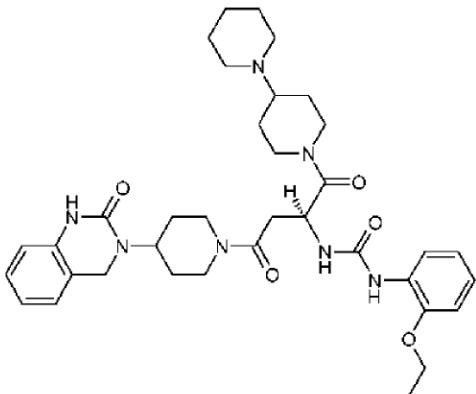
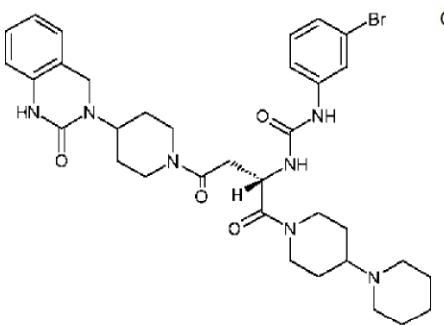
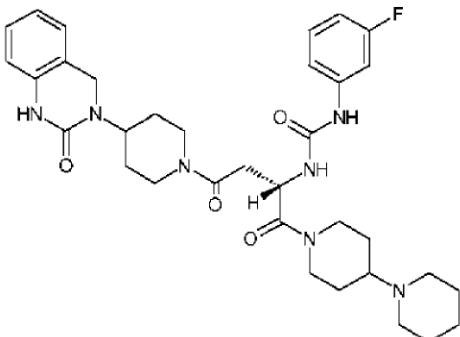
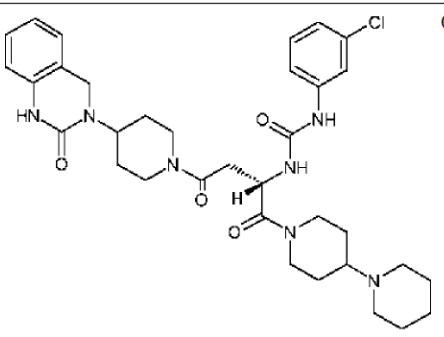
153	 <p>Quiral</p>	1,55	683,78
154	 <p>Quiral</p>	1,37	655,84
155	 <p>Quiral</p>	1,27	675,83
156	 <p>Quiral</p>	1,26	651,76

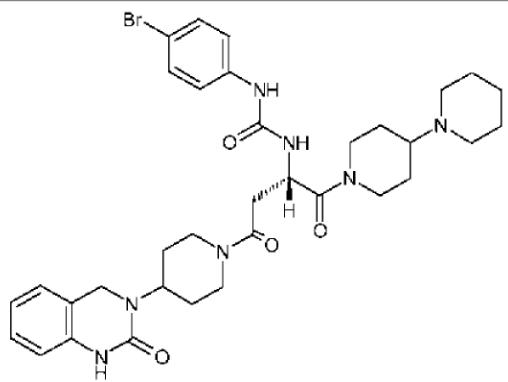
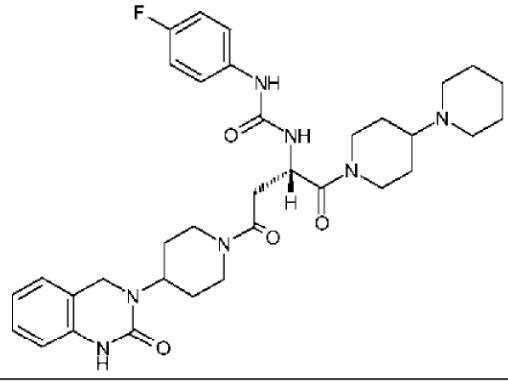
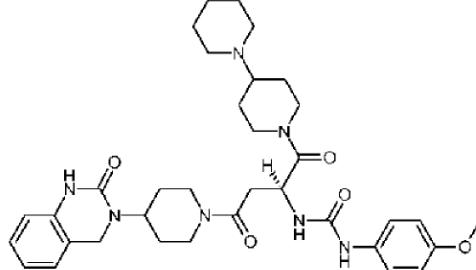
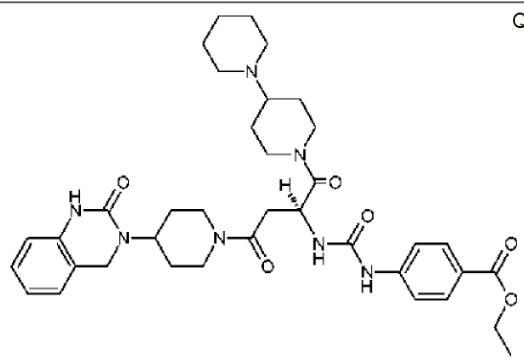
157	 Quiral	1,39	643,83
158	 Quiral	1,43	643,83
159	 Quiral	1,57	684,67
160	 Quiral	1,46	683,78

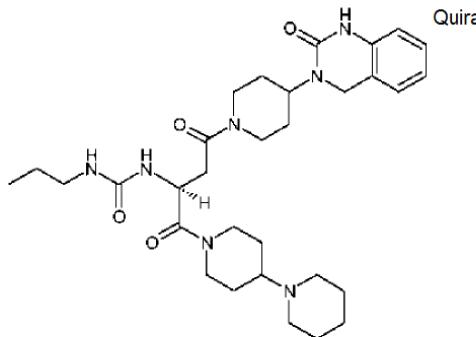
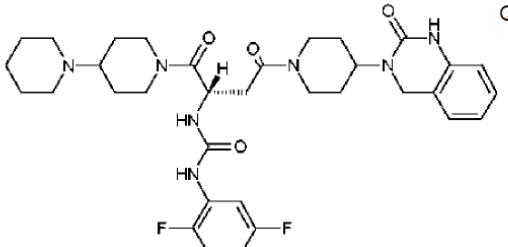
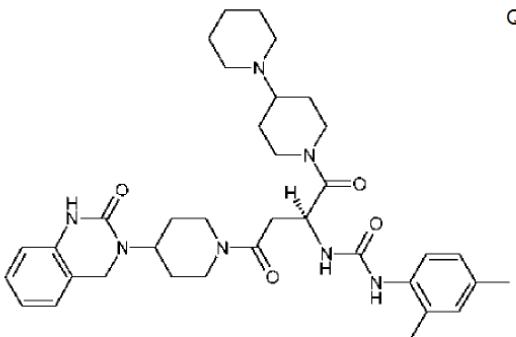
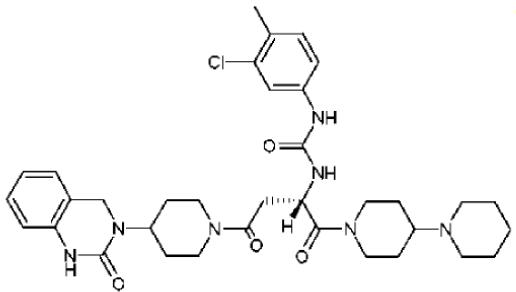
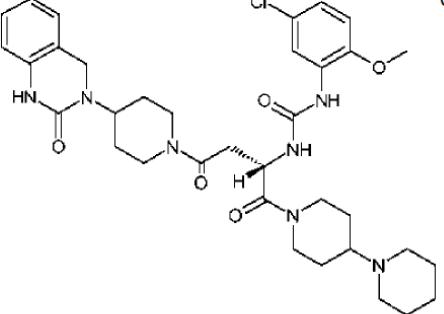
161	 <p>Quiral</p>	1,48	684,67
162	 <p>Quiral</p>	1,5	657,86
163	 <p>Quiral</p>	1,14	651,76
164	 <p>Quiral</p>	1,34	685,66
165	 <p>Quiral</p>	1,26	675,83

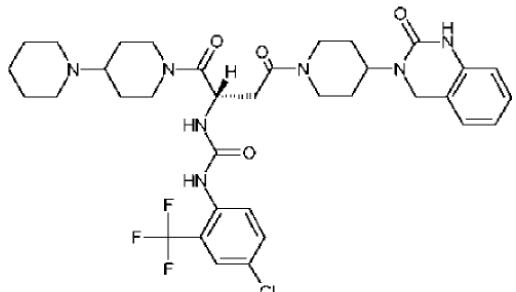
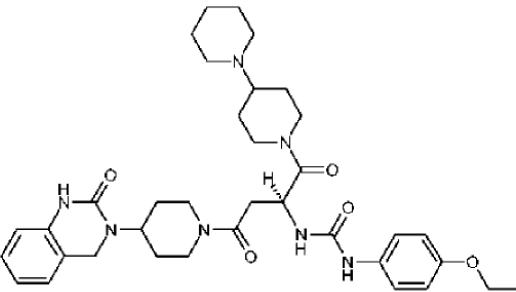
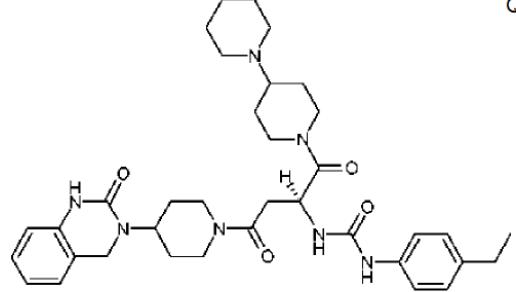
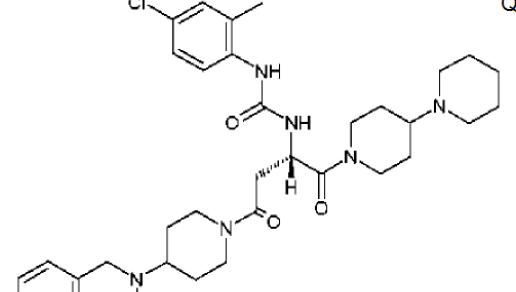
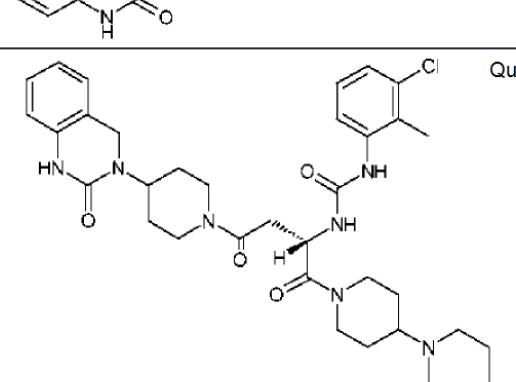
166	 <p>Quiral</p>	1,28	701,87
167	 <p>Quiral</p>	1,52	718,22
168	 <p>Quiral</p>	1,35	669,75
169	 <p>Quiral</p>	1,24	649,86

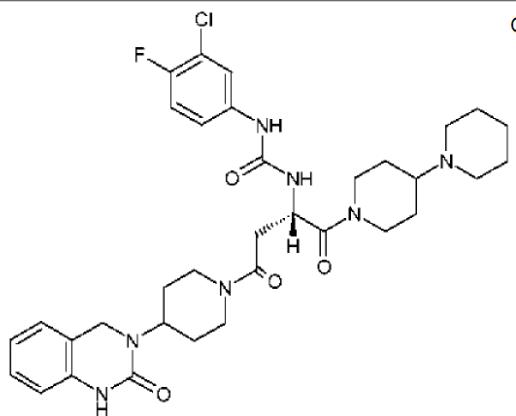
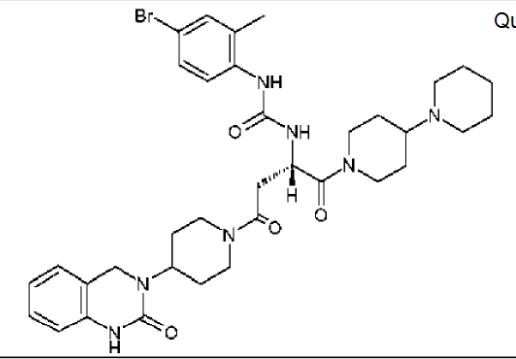
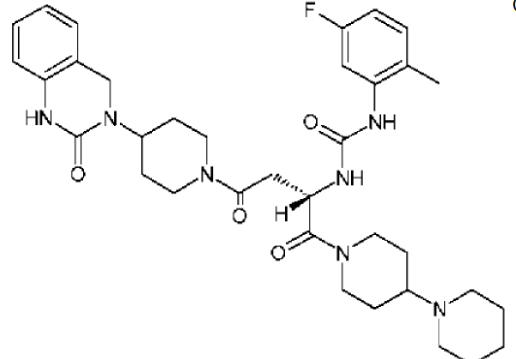
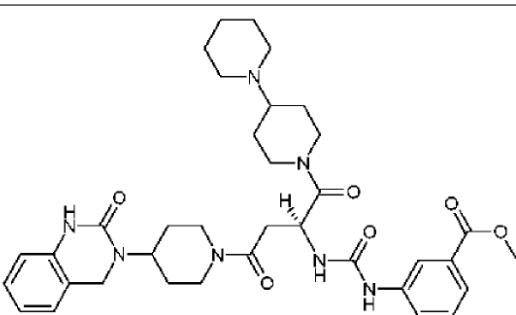
170	 Quiral	1,11	639,8
171	 Quiral	1,31	633,77
172	 Quiral	1,34	650,22
173	 Quiral	1,47	684,67
174	 Quiral	1,27	675,83

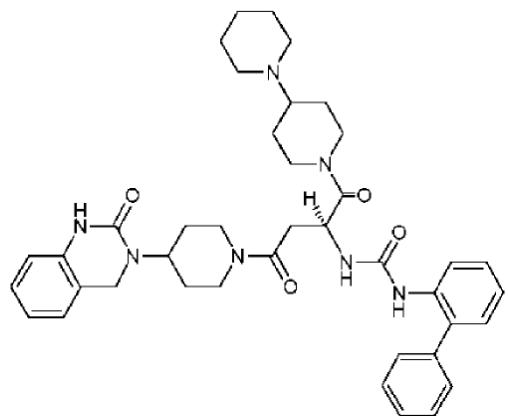
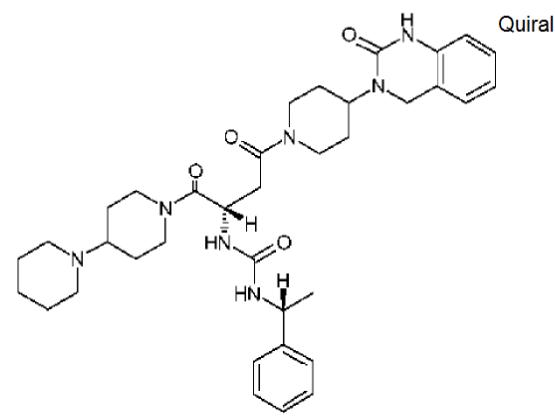
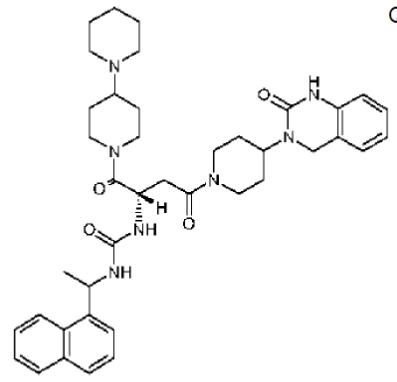
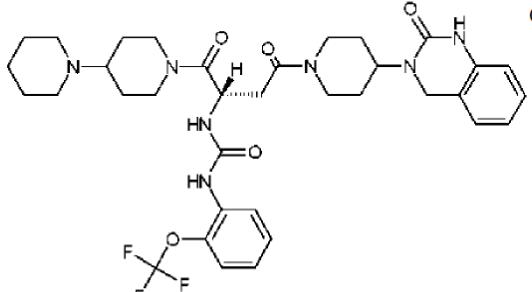
175	 <p>Quiral</p>	1,34	659,83
176	 <p>Quiral</p>	1,41	694,68
177	 <p>Quiral</p>	1,28	633,77
178	 <p>Quiral</p>	1,39	650,22

179	 <p>Quiral</p>	1,42	694,68
180	 <p>Quiral</p>	1,26	633,77
181	 <p>Quiral</p>	1,19	645,81
182	 <p>Quiral</p>	1,34	687,84

183	 Quiral	1,08	581,76
184	 Quiral	1,31	651,76
185	 Quiral	1,39	643,83
186	 Quiral	1,33	664,25
187	 Quiral	1,41	680,25

188	 <p>Quiral</p>	1,48	718,22
189	 <p>Quiral</p>	1,28	659,83
190	 <p>Quiral</p>	1,41	643,83
191	 <p>Quiral</p>	1,41	664,25
192	 <p>Quiral</p>	1,41	664,25

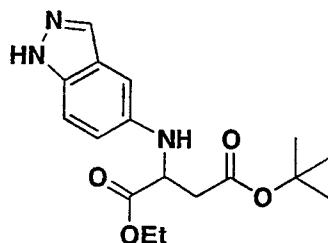
193	 <p>Quiral</p>	1,41	668,21
194	 <p>Quiral</p>	1,45	708,71
195	 <p>Quiral</p>	1,39	647,8
196	 <p>Quiral</p>	1,27	673,82

197	 Quiral	1,45	691,88
198	 Quiral	1,26	643,83
199	 Quiral	1,45	693,89
200	 Quiral	1,4	699,78

201		0,917	613,54
-----	--	-------	--------

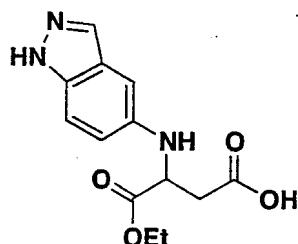
## Éster 1-etílico del éster 4-terc-butílico del ácido 2-(1H-indazol-5-ilamino)-succínico

5



A una solución/suspensión de 5-aminoindazol (1,01 g, 7,6 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió una solución de glioalato de etilo (aproximadamente 50 % en tolueno, 1,7 ml, 1,1 equiv.) en una porción seguido por sulfato de magnesio (4,6 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche (23 h) y luego se filtró y se concentró al vacío. El producto intermedio de imina en bruto, resultante (1,3 g, 6 mmol) se secó mediante la destilación azeotrópica con benceno anhídrido y se secó adicionalmente en alto vacío. El residuo luego se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml) y se enfrió a 0 °C. Luego se añadió lentamente una solución de cloruro de 2-terc-butoxi-2-oxoetilcinc (0,5 M en éter, 24 ml, 2 equiv.). Despues de la agitación a 0 °C durante 1 h, la mezcla se almacenó a 4 °C durante toda la noche. La mezcla luego se diluyó con acetato de etilo y se inactivó con una solución semisaturada de cloruro de amonio junto con una cantidad mínima de HCl 0,5 N para disolver los sólidos precipitados. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas, combinadas se lavaron con agua y una solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante la cromatografía en columna con evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 10 % en cloruro de metileno, para proporciona el producto deseado (1,3 g, 65 %) como un aceite de color castaño. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,89 (1H, s), 7,40-7,27 (1H, m), 6,98-6,77 (2H, m), 4,42-4,35 (1H, m), 4,30-4,12 (3H, m), 2,80 (2H, d, J = 4,4 Hz), 1,43 (9H, s), 1,27-1,17 (4H, m). Espectro de Masas: 356,24 (M+Na)<sup>+</sup>, 278,23 (M-<sup>t</sup>Bu)<sup>+</sup>, t<sub>R</sub> = 1,287 min.

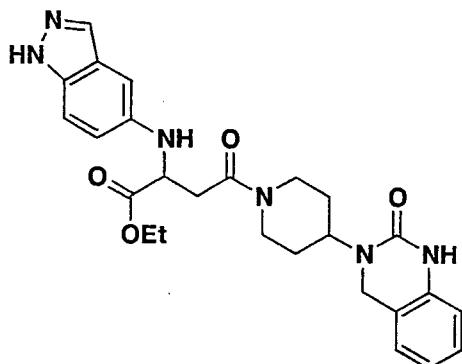
25 Éster etílico del ácido 2-(1H-indazol-5-ilamino)-succínico



30 Una solución agitada del éster 1-etílico del éster 4-terc-butílico del ácido 2-(1H-indazol-5-ilamino)-succínico (123,6 mg, 0,37 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) y ácido trifluoroacético (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción luego se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio, agua y salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró para dar un aceite de color verde oscuro: CL/EM: t<sub>R</sub> = 0,643 min, 278,19 (MH)<sup>+</sup>.

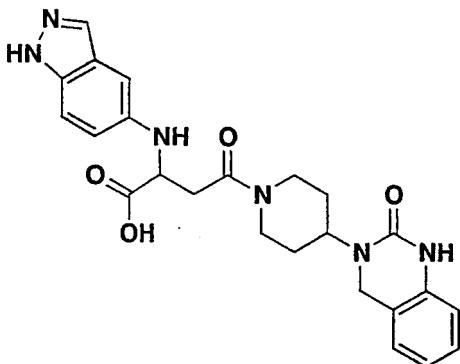
35

Éster 1-etílico del ácido 2-(1H-indazol-5-ilamino)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butírico



5 A una solución agitada del éster 1-etílico del ácido 2-(1H-indazol-5-ilamino)-succínico (84 mg, 0,215 mmol) en cloruro de metileno (1 ml) se añadió la amina (99 mg, 0,429 mmol, 2 equiv.) seguida por DEPBT (128 mg, 0,43 mmol, 2 equiv.) y trietilamina (70  $\mu$ l, 0,47 mmol, 2,2 equiv.). La mezcla se agitó durante toda la noche y luego se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución semisaturada de cloruro de amonio, agua y salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró a un aceite de color castaño. El producto en bruto se purificó mediante la 10 cromatografía en columna con evaporación instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 10 % en cloruro de metileno, para proporcionar el producto deseado (36,2 mg, 34,5 % para los dos pasos) como un aceite de color rojizo. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,90 (2H, d,  $J$  = 4,4 Hz), 7,33 (1H, d,  $J$  = 8,4 Hz), 7,20-7,14 (1H, m), 7,00-6,80 (4H, m), 6,70 (1H, t,  $J$  = 6,8 Hz), 4,58-4,48 (1H, m), 4,65-4,40 (2H, m), 4,34-4,05 (3H, m), 4,02-3,82 (1H, m), 3,20-2,99 (2H, m), 2,99-2,84 (1H, m), 2,70-2,52 (1H, m), 1,80-1,50 (5H, m), 1,35-1,12 (5H, m). CL/EM:  $t_R$  = 1,130 min, 15 491,37 ( $MH^+$ ).

Ácido 2-(1H-indazol-5-ilamino)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butírico

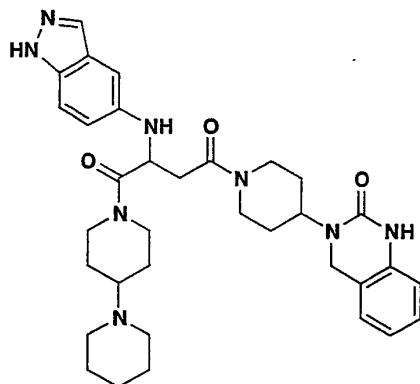


20 A una solución del éster etílico (34 mg, 0,069 mmol) en tetrahidrofurano (0,3 ml) se le añadió hidróxido de litio en agua (1 M, 280  $\mu$ l, 4 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La solución se secó en una corriente de nitrógeno. Al residuo se le añadieron 0,2 ml de tetrahidrofurano y 0,2 ml de benceno anhídrico y la suspensión se secó con soplado nuevamente con una corriente de nitrógeno. CL/EM:  $t_R$  = 0,900 min, 463,30 ( $MH^+$ ).

## Ejemplo 201 (ejemplo de referencia)

( $\pm$ )-1-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-2-(1H-indazol-5-ilamino)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-

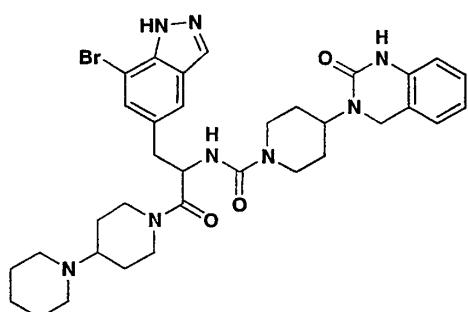
5 butano-1,4-diona



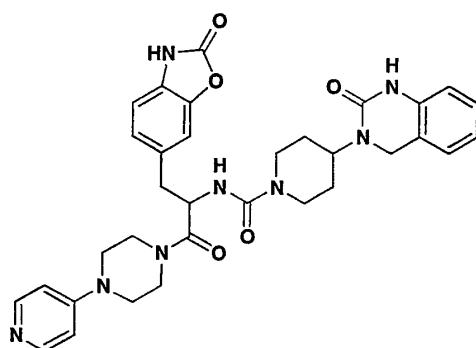
10 A una solución del éster etílico del ácido 2-(1H-indazol-5-ilamino)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butírico (0,069 mmol) en dimetilformamida (0,5 ml) en un frasquito cilíndrico, tapado se le añadió piperidinilpiperidina (14,3 mg, 0,076 mmol, 1,1 equiv.), DEPBT (22,8 mg, 1,1 equiv.) y trietilamina (8 gotas, aproximadamente 160  $\mu$ l). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El producto final se purificó mediante la CLAR preparativa para proporcionar el producto deseado (15 mg, 26 % para los dos pasos) como un sólido de color castaño. CL/EM:  $t_R$  = 0,917 min, 613,54 ( $MH^+$ ).

15 Entre otros compuestos contemplados dentro de la presente invención y que se pueden elaborar de acuerdo con la descripción proporcionada en el presente documento o aquellos métodos conocidos para aquellas personas expertas en el campo incluyen los siguientes ejemplos proféticos:

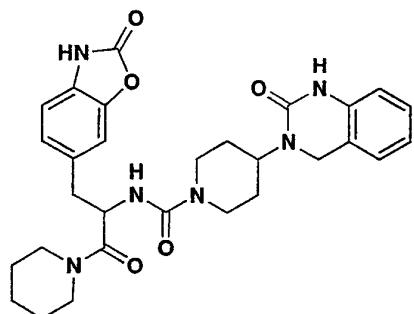
20 [2-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-1-(7-bromo-1H-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-ethyl]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



25 [2-Oxo-1-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilmetil)-2-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-ethyl]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

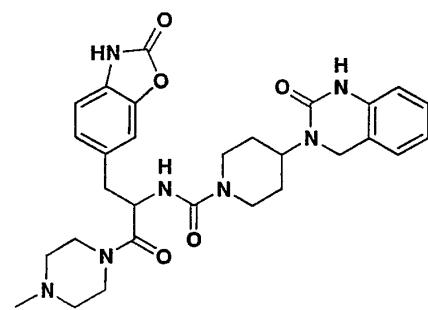


[2-Oxo-1-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilmetil)-2-piperidin-1-il-etyl]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



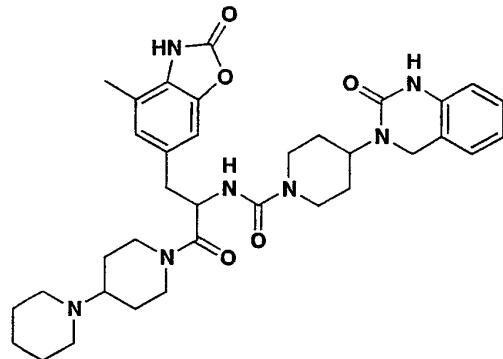
5

[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-oxo-1-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilmetil)-etyl]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



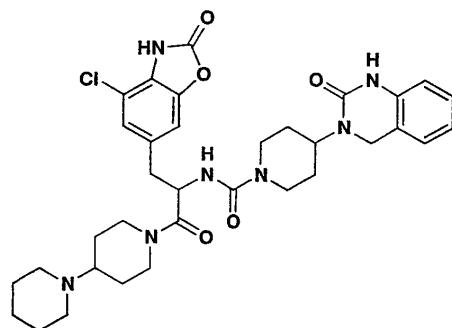
10

[2-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-1-(4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilmetil)-2-oxo-etyl]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

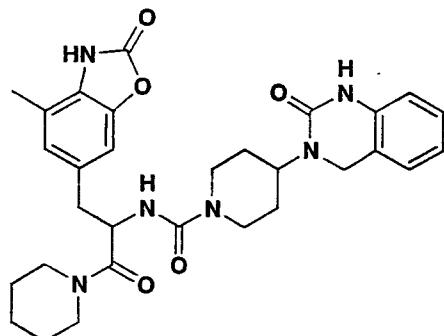


15

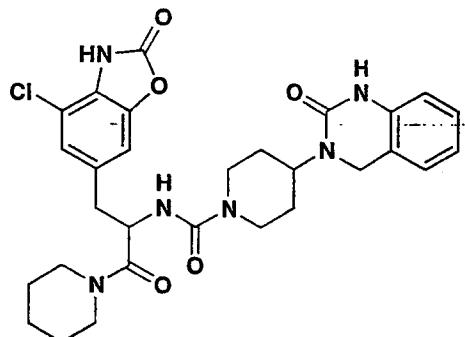
[2-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-1-(4-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilmetil)-2-oxo-etyl]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



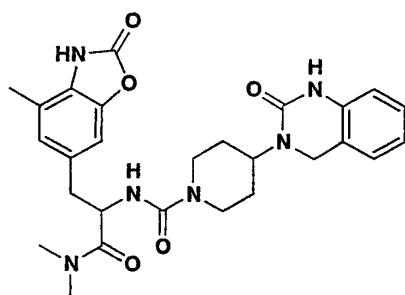
[1-(4-Metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilmetil)-2-oxo-2-piperidin-1-il-etyl]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



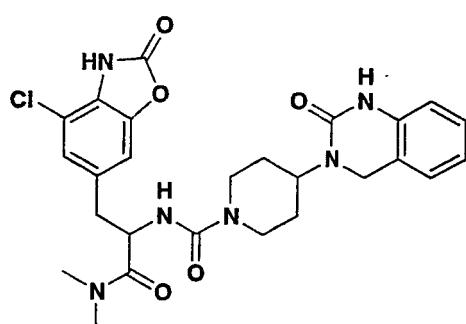
5 [1-(4-Cloro-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilmetil)-2-oxo-2-piperidin-1-il-etyl]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



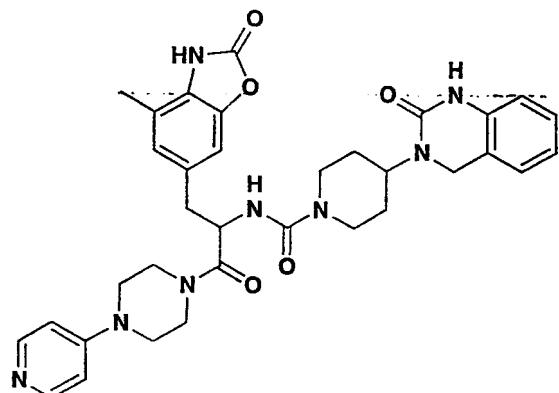
10 [1-Dimetilcarbamoil-2-(4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-etyl]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



15 [2-(4-Cloro-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-1-dimetilcarbamoil-etyl]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

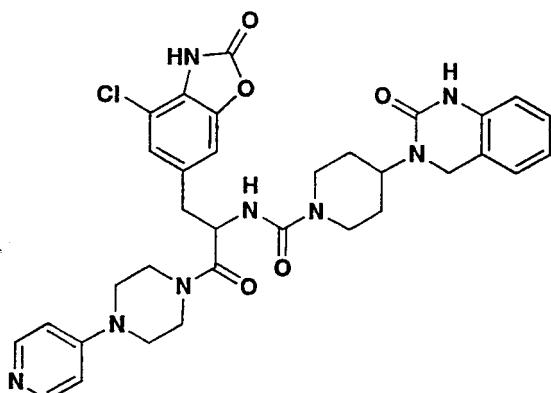


[1-(4-Metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilmetil)-2-oxo-2- (4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



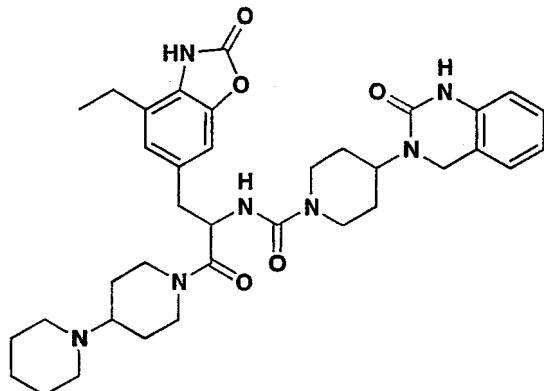
5

[1-(4-Cloro-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilmetil)-2-oxo-2- (4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



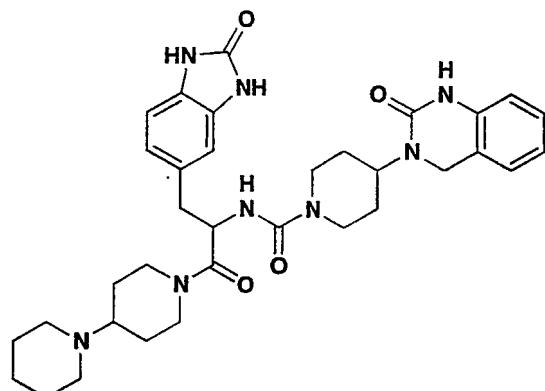
10

[2-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-1-(4-etyl-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilmetil)-2-oxo-etyl]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



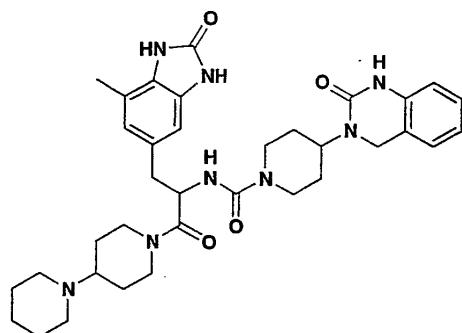
15

[2-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-2-oxo-1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-ilmetil)-etil]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



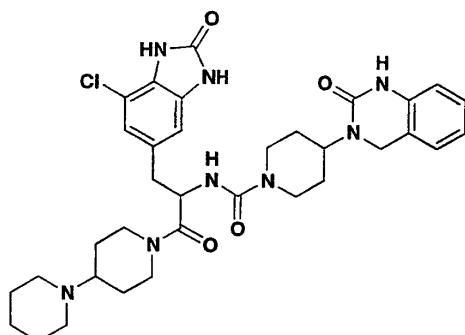
5

[2-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-1-(7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-ilmetil)-2-oxo-etil]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



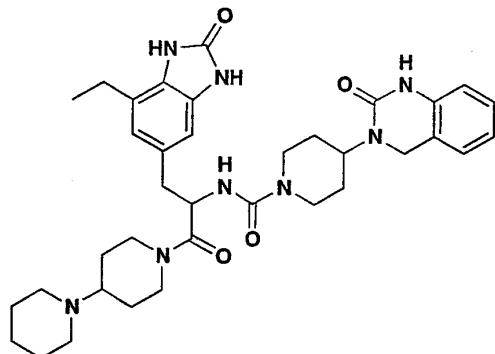
10

[2-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-1-(7-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-ilmetil)-2-oxo-etil]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

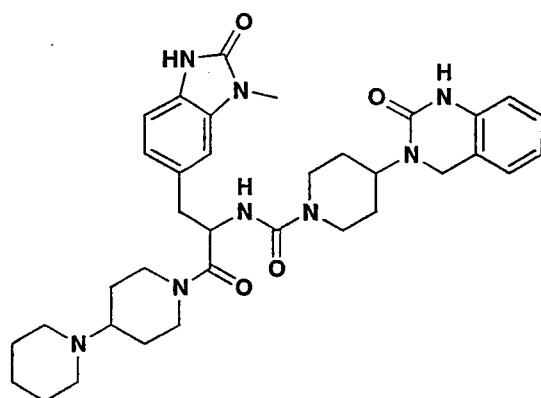


15

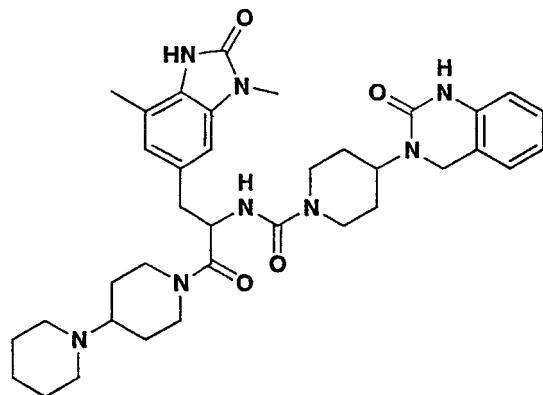
[2-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-1-(7-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-ilmetil)-2-oxo-etil]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



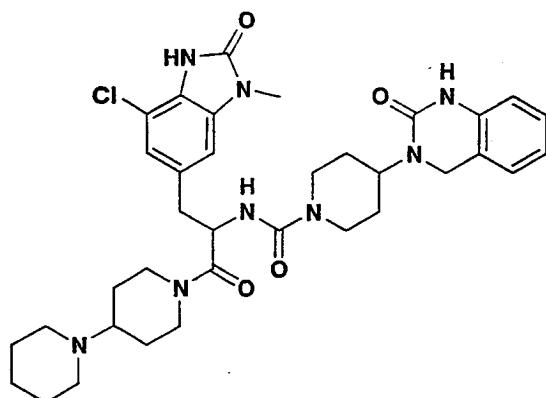
5 [2-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-ilmetil)-2-oxo-etil]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



10 [2-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-1-(3,7-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-ilmetil)-2-oxo-etil]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

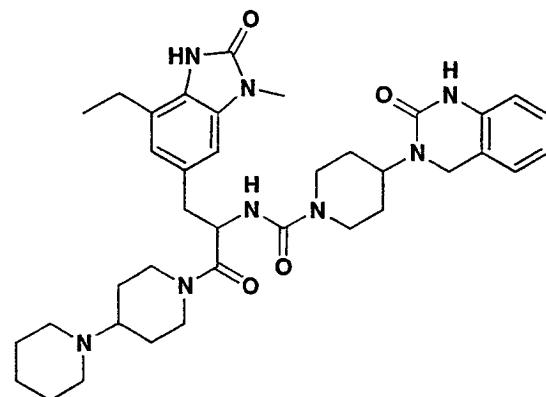


[2-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-1-(7-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-ilmetil)-2-oxo-etil]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



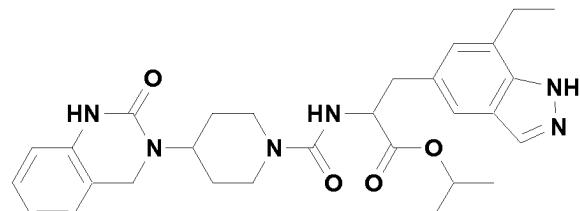
5

[2-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-1-(7-etyl-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-ilmetil)-2-oxo-etil]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



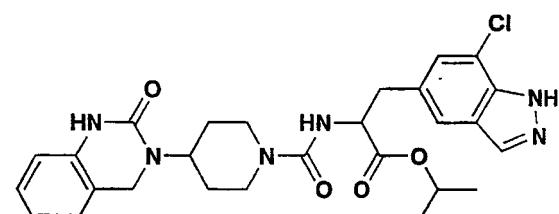
10

Éster isopropílico del ácido 3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-{{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico



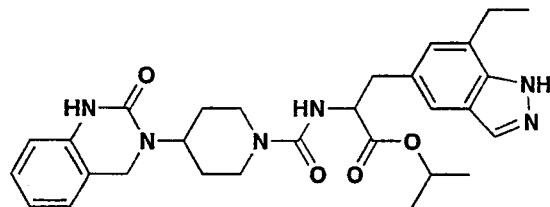
15

Éster isopropílico del ácido 3-(7-cloro-1H-indazol-5-il)-2-{{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico

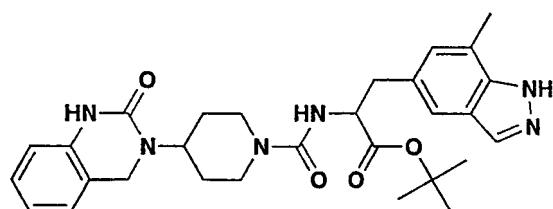


20

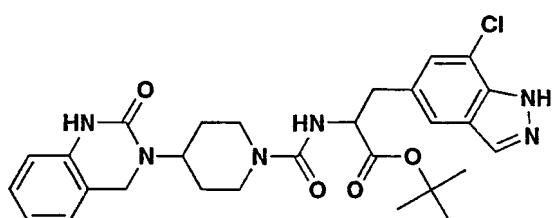
Éster isopropílico del ácido 3-(7-ethyl-1H-indazol-5-il)-2-{{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico



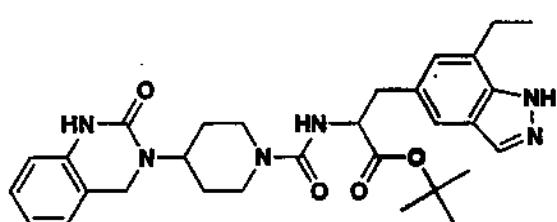
5 Éster *terc*-butílico del ácido 3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-{{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-imino}-propiónico



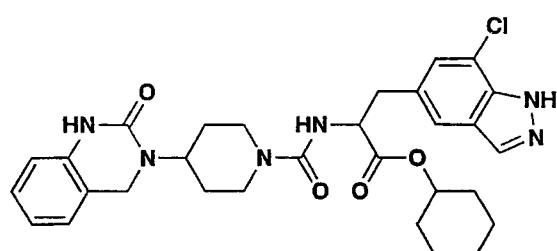
10 Éster *terc*-butílico del ácido 3-(7-cloro-1H-indazol-5-il)-2-{{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico



15 Éster *terc*-butílico del ácido 3-(7-ethyl-1H-indazol-5-il)-2-{{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico

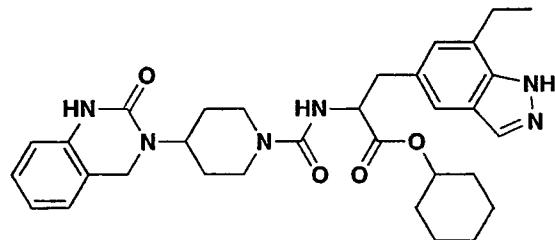


20 Éster ciclohexílico del ácido 3-(7-cloro-1H-indazol-5-il)-2-{{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico

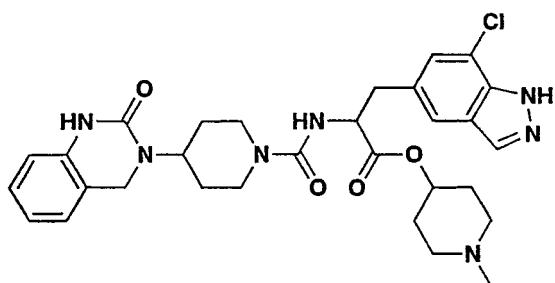


25 Éster ciclohexílico del ácido 3-(7-ethyl-1H-indazol-5-il)-2-{{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico

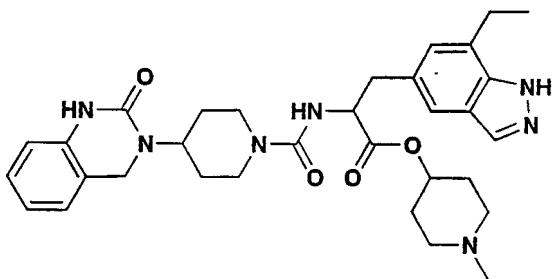
amino}-propiónico



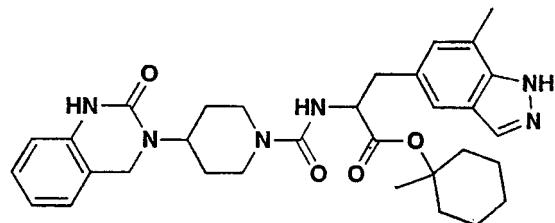
- 5 Éster 1-metil-piperidin-4-ílico del ácido 3-(7-cloro-1H-indazol-5-il)-2-{{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico



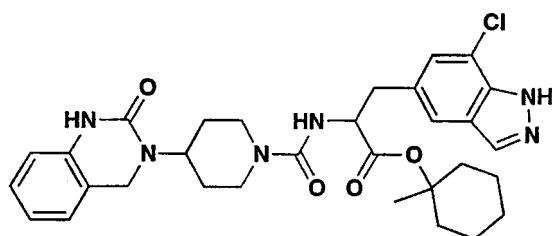
- 10 Éster 1-metil-piperidin-4-ílico del ácido 3-(7-etil-1H-indazol-5-il)-2-{{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico



- 15 Éster 1-metil-ciclohexílico del ácido 3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-{{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico

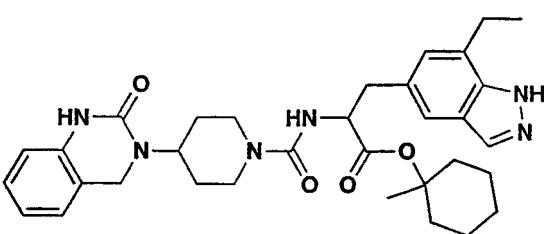


- 20 Éster 1-metil-ciclohexílico del ácido 3-(7-cloro-1H-indazol-5-il)-2-{{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico



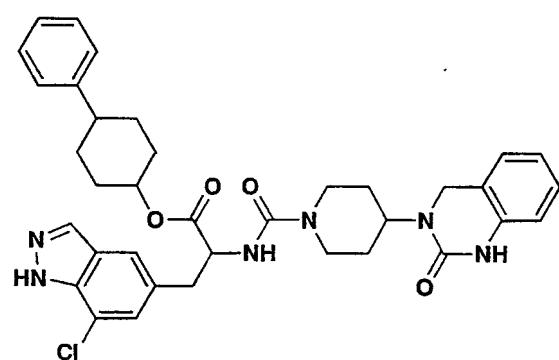
Éster 1-metil-ciclohexílico del ácido 3-(7-ethyl-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico

5



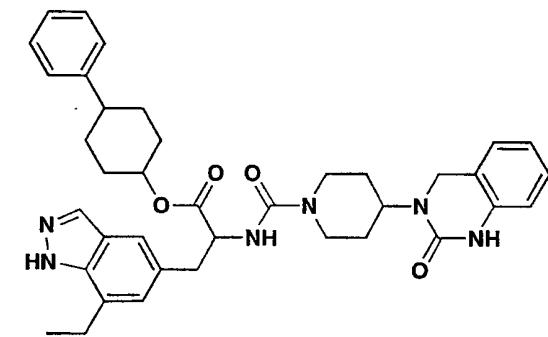
Éster 4-fenil-ciclohexílico del ácido 3-(7-chloro-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico

10



Éster 4-fenil-ciclohexílico del ácido 3-(7-ethyl-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico

15



#### Ensayo de Unión de CGRP

- 20 *Cultivo de Tejido.* Las células SK-N-MC se desarrollaron a 37 °C en CO<sub>2</sub> al 5 % como una monocapa en un medio que consistía de MEM con sales de Earle y L-glutamina (Gibco) complementado con suero bovino fetal al 10 % (Gibco).
- 25 *Pelotillas de Células.* Las células se enjuagaron dos veces con solución salina amortiguada con fosfato (NaCl 155 mM, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 3,3 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,1 mM, pH 7,4) y se incubaron durante 5-10 min a 4 °C en amortiguador de lisis

hipotónico que consistía de Tris 10 mM (pH 7,4) y EDTA 5 mM. Las células se transfirieron de las placas a tubos de polipropileno (16 x 100 mm) y se homogenizaron utilizando un dispositivo polytron. Los homogenados se centrifugaron a 32,000 x g durante 30 min. Las pelotillas se resuspendieron en amortiguador de lisis hipotónico, frío con un cóctel inhibidor de proteasa de mamífero al 0,1 % (Sigma) y se sometieron a ensayo para la concentración de proteína. El homogenado de SK-N-MC luego se prorrateó y se almacenó a -80 °C hasta que fue necesario.

5 *Ensayo de Unión de Radioligandos.* Los compuestos de la invención se solubilizaron y se llevaron a través de diluciones en serie utilizando DMSO al 100 %. Las alícuotas de las diluciones en serie de los compuestos se diluyeron adicionalmente 25 veces en el amortiguador de ensayo (Tris-Cl 50 mM pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, Triton X-100 10 0,005 %) y se transfirieron (volumen de 50 µl) dentro de placas de ensayo de 96 pocillos. El [<sup>125</sup>I]-CGRP (Amersham Biosciences) se diluyó a 60 pM en amortiguador de ensayo y se añadió un volumen de 50 µl a cada pocillo. Las pelotillas de SK-N-MC se descongelaron, se diluyeron en amortiguador de ensayo con un cóctel inhibidor de proteasa de mamífero al 0,1 % reciente (Sigma) y se homogenizaron nuevamente. El homogenado de SK-N-MC (5 µg/pocillo) se añadió en un volumen de 100 µl. Las placas de ensayo luego se incubaron a temperatura ambiente 15 durante dos horas. Los ensayos se detuvieron por la adición de un amortiguador de lavado, frío en exceso (Tris-Cl 20 mM pH 7,5, BSA al 0,1 %) seguido inmediatamente por la filtración a través de filtros de fibra de vidrio (Whatman GF/B) remojados previamente en PEI al 0,5 %. La unión no especificada se definió con beta-CGRP 1 µM. La radioactividad unida a la proteína se determinó utilizando un contador gamma o de centelleo. El valor CI<sub>50</sub> se definió como la concentración de un compuesto de la invención requerida para desplazar 50 % de la unión de radioligando.

20 En la tabla posterior, los resultados se indican como se sigue: A ≤ 10 nM; 10 nM ≤ B ≤ 100 nM; 100 nM < C ≤ 1000 nM; D > 1000 nM.

Tabla 4. Datos de Unión de CGRP, Función de cAMP y Arteria Cerebral Humana Ex Vivo

Ejemplo n.º	CI <sub>50</sub> Unión de CGRP <sup>1</sup> (nM)	CI <sub>50</sub> Función de cAMP <sup>2</sup> (nM)	CE <sub>50</sub> Arteria Cerebral <sup>3</sup> (nM)
1	C	*	*
2	A	A	A
3	B	B	B
4	B	B	*
5	A	A	*
6	A	A	A
7	C	C	*
8	C	C	*
9	B	B	*
10	c	B	*
11	B	B	*
12	B	C	*
13	C	*	*
14	D	*	*
15	C	C	*
16	A	A	A
17	A	A	A
18	A	B	A
19	A	A	A
20	A	A	A
21	A	A	A
22	A	A	*
23	A	A	A
24	B	B	*
25	A	A	A
26	B	B	*
27	B	C	*
28	C	*	*
29	A	*	*
30	B	*	*
31	A	A	*
32	C	*	*
33	C	*	*
34	A	A	*
35	B	B	*
36	B	B	*
37	A	B	*
38	B	B	*

## ES 2 616 539 T3

39	C	C	*
40a	A	A	*
40b	B	*	*
40c	D	*	*
40d	C	*	*
40e	D	*	*
40f	D	*	*
40g	D	*	*
40h	D	*	*
40i	B	*	*
40j	D	*	*
40k	D	*	*
41a	B	*	*
41b	A	*	*
41c	A	*	*
41d	B	*	*
41e	A	*	*
41f	B	*	*
42	C	*	*
43	A	A	A
44	C	*	*
45	A	*	*
46	B	B	*
47	A	A	A
48	D	*	*
49	A	*	*
50	A	*	*
51	D	*	*
52	D	*	*
53	D	*	*
54	B	C	A
55	C	*	*
56	A	A	*
57	C	*	*
58	D	*	*
59	C	*	*
60	C	*	*
61	C	C	*
62	B	B	*
63	C	C	*
64	B	*	B
65	A	B	B
66	C	*	*
67	B	C	B
68	A	A	A
69	A	A	A
70	A	A	A
71	A	A	A
72	A	A	A
73	B	B	*
74	A	A	A
75	A	B	*
76	B	B	A
77	B	B	*
78	A	A	*
79	B	C	*
80	C	*	*
81	B	C	*
82	B	C	*
83	B	C	*
84	B	B	*
85	C	*	*
86	C	B	C

87	B	B	*
88	C	B	*
89	C	B	*
90	B	*	*
91	C	*	*
92	B	C	*
93	C	*	*
94	C	C	*
95	C	*	*
96	D	*	*
97	D	*	*
98	D	*	*
99	D	D	*
100	c	*	*
101	D	*	*
102	C	*	*
103	C	*	*
104	C	*	*
105	C	*	*
106	C	*	*
107	C	*	*
108	C	*	*
109	C	*	*
110	c	*	*
111	c	*	*
112	c	*	*
113	C	*	*
114	C	*	*
115	C	*	*
116	C	*	*
117	C	*	*
118	C	*	*
119	C	*	*
120	C	*	*
121	C	*	*
122	C	*	*
123	B	*	*
124	C	*	*
125	C	*	*
126	C	*	*
127	C	*	*
128	C	*	*
129	C	*	*
130	C	*	*
131	C	*	*
132	C	*	*
133	C	*	*
134	C	*	*
135	C	*	*
136	C	*	*
137	C	*	*
138	C	*	*
139	C	*	*
140	B	*	*
141	C	*	*
142	C	*	*
143	C	*	*
144	C	*	*
145	C	*	*
146	B	*	*
147	C	*	*
148	B	*	*
149	B	*	*

150	B	*	*
151	C	*	*
152	C	*	*
153	C	*	*
154	C	*	*
155	C	*	*
156	C	*	*
157	C	*	*
158	B	*	*
159	B	*	*
160	C	*	*
161	B	*	*
162	C	*	*
163	C	*	*
164	C	*	*
165	C	*	*
166	C	*	*
167	C	*	*
168	C	*	*
169	C	*	*
170	C	*	*
171	B	*	*
172	B	*	*
173	C	*	*
174	C	*	*
175	C	*	*
176	B	*	*
177	B	*	*
178	B	*	*
179	C	*	*
180	C	*	*
181	C	*	*
182	C	*	*
183	C	*	*
184	B	*	*
185	C	*	*
186	C	*	*
187	C	*	*
188	C	*	*
189	C	*	*
190	C	*	*
191	C	*	*
192	C	*	*
193	B	*	*
194	C	*	*
195	C	*	*
196	B	*	*
197	C	*	*
198	C	*	*
199	B	*	*
200	B	*	*
201	C	*	*

## Ensayo de AMP Cíclico

- 5 *Antagonismo Funcional.* El antagonismo de los compuestos de la invención se determinó al medir la formación de AMP cíclico (3'5'-monofosfato de adenosina cíclico) en células SK-N-MC que expresan de manera endógena el receptor de CGRP de humano. El complejo del receptor de CGRP es acoplado con la proteína Gs y la unión de CGRP a este complejo conduce a la producción de AMP cíclico por medio de la activación dependiente de Gs de una adenilato-ciclasa (Juaneda C et al., TiPS, 2000; 21:432-438). Consecuentemente, los antagonistas de
- 10 receptores de CGRP inhiben la formación de AMP cíclico inducida por CGRP en células SK-N-MC (Doods H et al., Br J Pharmacol, 2000; 129(3):420-423)). Para las mediciones de AMP cíclico, las células SK-N-MC se incubaron con

CGRP 0,3 nM solo o en presencia de varias concentraciones de los compuestos de la invención durante 30 min a temperatura ambiente. Los compuestos de la invención se incubaron previamente con las células SK-N-MC durante 15 minutos antes de la adición de CGRP para permitir la ocupación del receptor (Edvinsson et al., Eur J Pharmacol, 2001, 415:39-44; incorporada en el presente documento a manera de referencia). El AMP cíclico se extrajo

5 utilizando el reactivo de lisis y su concentración se determinó por medio de un radioinmunoensayo utilizando el Equipo de Ensayo de Examen Directo SPA de cAMP RPA559 (Amersham Pharmacia Biotech). Los valores  $Cl_{50}$  se calcularon utilizando un ajuste de Excel®. Se determinó que los compuestos sometidos a prueba de la invención eran antagonistas ya que exhibieron una inhibición dependiente de la dosis de la producción de AMP cíclico inducida por CGRP. Véase la tabla 3 para un resumen de los resultados.

10 **Análisis Schild.** El análisis Schild se puede utilizar para caracterizar la naturaleza del antagonismo de los compuestos de la invención. La respuesta a la dosis de la producción de cAMP estimulada por CGRP se generó ya sea con CGRP solo o en presencia de varias concentraciones de los compuestos de la invención. La dosis de antagonista se colocó en el diagrama como X contra relación de dosis (definida como valor  $Cl_{50}$  de agonista con la presencia de los compuestos dividido por el valor  $Cl_{50}$  del agonista solo) menos 1 como Y. La regresión lineal luego se realizó con tanto el eje X como Y transformados logarítmicamente. Una pendiente que no difiere significativamente de la unidad (1) indica un antagonismo competitivo.  $K_b$  es la constante de disociación del antagonista.

15

20

Tabla 5. Análisis Schild

Ejemplo n.º	$K_b$ (nM)	pendiente
2	0,16	0,94
3	55	0,96
5	3	0,92
6	0,36	0,93
16		1,3
17	1,1	0,92
18	1	0,8
21	0,018	0,89
43	0,018	1,2
45		1,4
47	0,1	0,93
69	0,016	1
70		0,71
71	2	0,87

Véase la figura 1. Análisis Schild.

25 Ensayo de Arteria Cerebral de Humano Ex Vivo

30 **Razón Fundamental y Compendio.** Para la evidencia directa, proporcionada de la capacidad de los compuestos novedosos para invertir la dilatación inducida por CGRP en los vasos cerebrales de humano, se diseño un ensayo ex vivo. En resumen, los anillos de vasos aislados se montaron en un baño de tejido donde los vasos se contrajeron previamente con cloruro de potasio (KCl) y se dilataron completamente con hCGRP, luego esta relajación se invirtió por la adición cumulativa de antagonistas de receptores de CGRP (enseguida se encuentran los detalles completos).

35 **Muestras de Tejido.** Las muestras de autopsia de arterias de humano se obtuvieron de vendedores (ABS Inc. o NDRI). Todos los vasos se transportaron en amortiguador HEPES enfriado con hielo (composición en mM: NaCl 130, KCl 4, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,2, MgSO<sub>4</sub> 1,2, CaCl<sub>2</sub> 1,8, Glucosa 6, NaHCO<sub>3</sub> 4, HEPES 10, EDTA 0,025). Con la recepción, los vasos se colocaron en un amortiguador frío de Krebs (composición en mM: NaCl 118,4, KCl 4,7, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,2, MgSO<sub>4</sub> 1,2, CaCl<sub>2</sub> 1,8, Glucosa 10,1, NaHCO<sub>3</sub> 25) saturado con carbógeno (CO<sub>2</sub> al 5 % y oxígeno al 95 %).

40 **Baños de Tejido Aislado.** Los vasos se limpian de tejido conectivo y se cortaron en segmentos cilíndricos de 4-5 mm de longitud. Los vasos luego se montaron en baños de tejido entre dos ganchos de acero inoxidable; uno de los cuales está fijo y el otro de los cuales está conectado a un transductor de desplazamiento de fuerza. La tensión a los vasos se registró continuamente utilizando un sistema de adquisición de datos (Powerlab, ADInstruments, Mountain View, CA) conectado al transductor. Los baños de tejido que contenían amortiguador de Krebs y los vasos montados se controlaron en cuanto a la temperatura (37 °C) y pH (7,4) con ebullición continua de carbógeno. Los segmentos de arterias se dejaron equilibrar durante aproximadamente 30-45 minutos hasta que se alcanzó un aspecto de reposo estable. Antes del ensayo, los vasos se cebaron (acondicionaron) con KCl 100 mM y se lavaron subsecuentemente. Los vasos se contrajeron previamente con KCl 10 mM y se dilataron completamente con HCGRP 1 nM. Las curvas de respuesta a la concentración para los antagonistas de receptores de CGRP se realizaron por medio de la adición. Acumulativa de fármacos en unidades casi logarítmicas en vasos completamente dilatados. En cada concentración los efectos los fármacos se expresaron como % inverso de relajación inducida por

45

50

CGRP en cada vaso. El ensayo real y el análisis de datos se realizaron para cada vaso individual, ajustando los datos de respuesta a la concentración a una función logística de cuatro parámetros mediante el análisis de regresión no lineal, para estimar los valores EC<sub>50</sub>. Un resumen de los resultados se proporciona en la tabla 3.

5 Método no Terminal para Valorar la Eficacia In Vivo de Antagonistas de Receptores de CGRP de Molécula Pequeña en Mamíferos

Resumen. El bloqueo de la dilatación de arterias cerebrales inducida por el péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP) ha sido propuesto como un tratamiento para el dolor de cabeza por migraña, sin embargo, los antagonistas de receptores de CGRP de molécula pequeña novedosos han mostrado diferencias específicas para las especies con una actividad relativamente pobre en roedores. (Mallee et al., J Biol Chem 2002 277:14294) lo que requiere nuevos modelos para la valoración de la eficacia *in vivo*. Los primates no humanos (por ejemplo, titíes) son los únicos animales conocidos que tienen farmacología de receptores de CGRP similares a los humanos conferida por la presencia del residuo de aminoácido específico (Trp74) en su secuencia de RAMP1 que es responsable del fenotipo del receptor humano (Mallee et al., J Biol Chem 2002 277:14294). Puesto que los modelos de migraña actuales utilizan principalmente ratas (Escott et al., Brain Res 1995 669:93; Williamson et al., Cephalalgia 1997 17:525) o son procedimientos terminales, invasivos en primates (Doods et al., Br J Pharmacol 2000 129:420), un modelo de supervivencia, no invasivo, novedoso en primates no humanos para la valoración de la eficacia *in vivo* de los antagonistas de receptores de CGRP como en la presente invención es una contribución significante. Mientras que se sabe que la activación trigeminal incrementa el flujo sanguíneo tanto cerebral (Goadsby & Edvinsson, 1993) como facial (Doods et al., 2000), la demostración de una relación directa entre el flujo sanguíneo facial y la dilatación de arterias cerebrales conducida en los mismos animales no fue conocida. Por lo tanto, antes de iniciar los estudios en primates no humanos, una medición con la técnica Laser Doppler del flujo sanguíneo facial se validó directamente en la rata como un sustituto para la dilatación de arterias cerebrales en estudios terminales que midió tanto el diámetro de arterias cerebrales como los cambios en el flujo sanguíneo facial en los mismos animales (véase figura 2. Validación Directa del Flujo Sanguíneo Facial como Sustituto para la Dilatación de Arterias Cerebrales en Ratas). En ambas mediciones, se indujeron incrementos comparables por el CGRP i.v. y se bloquearon por el antagonista peptídico de hcCGRP(8-37). Después, el método de los cambios inducidos por CGRP i.v. en el flujo sanguíneo facial se validó como un modelo de recuperación en ratas anestesiadas con isoflurano utilizando hcCGRP(8-37). El método de supervivencia luego se estableció en primates no humanos y se completó un estudio de respuesta a la dosis que caracteriza la actividad de CGRP i.v. (véase la figura 3. Respuesta a la Dosis para hcCGRP en el Flujo Sanguíneo Facial con la técnica Laser Doppler en Primates no Humanos). Los antagonistas de receptores de CGRP peptídicos y de molécula pequeña se utilizaron para validar el modelo de primates no humanos. El tratamiento previo con antagonistas de molécula pequeña o hcCGRP(8-37) inhibió de manera dependiente de la dosis los incrementos estimulados por CGRP i.v. en el flujo sanguíneo facial de primates (véase la figura 4. Inhibición de Cambios Inducidos por CGRP en el Flujo Sanguíneo Facial de Primates no Humanos), sin alterar la presión sanguínea (véase la figura 5. Efecto del antagonista de CGRP sobre la Presión Sanguínea de Primates no Humanos). El tratamiento posterior de antagonistas también invirtió los incrementos inducidos por CGRP en el flujo sanguíneo facial (no mostrado). Este modelo de supervivencia proporciona un nuevo procedimiento de recuperación no invasivo para evaluar los efectos profilácticos y abortivos de los antagonistas de receptores de CGRP en primates no humanos o en animales transgénicos con RAMP1 humanizada (Trp74) que tienen farmacología de receptores de CGRP similar, como un marcador sustituto para la actividad en el diámetro de vasos cerebrales.

45 **Animales.** Los titíes comunes tanto machos como hembras, adultos (*Callithrix jacchus*) adquiridos de Harlan y que pesaban 350-550 g sirvieron como sujetos. Otros mamíferos que expresan de manera endógena la RAMP1 que tiene Trp 74 o mamíferos transgénicos con RAMP1 humanizada que tienen Trp 74 también se pueden emplear en el método descrito en el presente documento.

50 **Anestesia y Preparación Quirúrgica.** Los animales se anestesiaron mediante la inhalación de isoflurano en una cámara de inducción (inducción 4-5 % rápida, mantenida con 1-2,5 %; Solomon et al., 1999). La anestesia se mantuvo mediante el suministro constante de aire:oxígeno (50:50) e isoflurano por medio de una máscara facial o por medio de la intubación y ventilación (con el monitoreo de gas sanguíneo). La temperatura corporal se mantiene a  $38 \pm 0,5$  °C mediante la colocación en una superficie de temperatura controlada automatizada con una sonda rectal.

55 Se remueve un área pequeña de pelaje (aproximadamente 1,5 cm<sup>2</sup>) de uno o ambos lados de la cara mediante la aplicación de una crema depilatoria y/o afeitada. Las áreas quirúrgicas se sujetan y se preparan con betadina. Una línea i.v. se coloca en cualquier vena accesible para la administración de los compuestos de prueba y el antagonista de receptores de CGRP y, si es necesario, el retiro de muestras sanguíneas (máximo 2,5 ml, 10 %) para el monitoreo de gas sanguíneo y el análisis de contenido. Una solución de dextrosa al 5 % se administra i.v. a fin de mantener los niveles de glucosa en la sangre. La profundidad de la anestesia se monitorea al medir la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca utilizando un método de esfigmomanómetro no invasivo y un oxímetro de pulso, respectivamente. Se puede proporcionar guanetidina 5-10 mg/kg i.v., complementada con 5 mg/kg i.v. como sea necesario, para estabilizar el flujo pico en el flujo sanguíneo facial observado con los cambios inducidos por la estimulación repetida en el flujo sanguíneo (Escott et al., 1999). El flujo sanguíneo microvascular se monitorea al unir una sonda de flujo de la técnica Laser Doppler autoadhesiva a la piel facial.

5 *Administración de los Compuestos.* Los compuestos de prueba se pueden administrar i.v. (0,01-5 ml/kg), i.m. (0,01-0,5 ml/kg), s.c. (0,01-5 ml/kg) o p.o. (0,1-10 ml/kg) (Diehl et al., 2001; incorporada en el presente documento a manera de referencia). Los antagonistas de receptores de CGRP pueden administrarse i.v. (0,01-5 ml/kg), i.d. (10-100 µl/sitio) o s.c. (10-100 µl/sitio).

10 *Flujometría Laser Doppler.* Un incremento de control en el flujo sanguíneo facial es inducido por la administración de un vasodilatador, tal como CGRP (0,05-100, µg/kg i.v.) o 2-20 pmol/sitio i.d.) o adrenomedulina (ADM, 0,05-5 mg/kg i.v. o 10-100 pmol/sitio i.d.). El compuesto de prueba o vehículo es administrado ya sea antes (tratamiento previo) o después (tratamiento posterior) de la administración repetida, subsecuente del agente vasodilatador para proporcionar la capacidad para valorar las acciones profilácticas o terapéuticas. La presión sanguínea es monitoreada continuamente para asegurar una profundidad adecuada de la anestesia y el agente anestésico se ajusta para mantener niveles estables que sean iguales a los valores del tratamiento previo. Durante la colección de los datos de flujometría Laser Doppler, se puede reducir el isoflurano a 0,25-0,75 % ya que los estudios electrofisiológicos previos en titís descubrieron que los registros fueron sensibles a la concentración de isoflurano (Solomon, 1999). Para reducir el número de animales utilizados, el efecto del compuesto de prueba en los cambios inducidos por vasodilatadores i.v. en el flujo sanguíneo se puede repetir hasta 6 veces en una sola sesión.

15 *Recuperación.* Los animales se regresaron a la jaula de transporte, la cual está colocada sobre una superficie de temperatura controlada para mantener calientes los animales hasta que despierten completamente y deambulen. Los animales se pueden someter a prueba nuevamente después de 7-14 días de descanso y se pueden someter a prueba de manera repetida en intervalos de 7-14 días dependiendo de la salud del animal.

20 Véase, Diehl KH, Hull R, Morton D, Pfister R, Rabemampianina Y, Smith D, Vidal JM, van de Vorstenbosch C. Una buena guía práctica para la administración de sustancias y la remoción de sangre, que incluye rutas y volúmenes. *J Appl Toxicol.* Enero-Febrero de 2001; 21(1):15-23; Doods H, Hallermayer G, Wu D, Entzeroth M, Rudolf K, Engel W, Eberlein W. Pharmacological profile of BIBN4096BS, el primer antagonista de receptores de CGRP de molécula pequeña, selectivo. *Br J Pharmacol.* Febrero de 2000; 129(3):420-3; Edvinsson L. Péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP) y la patofisiología del dolor de cabeza: implicaciones terapéuticas. *CNS Drugs* 2001; 15(10):745-53; Escott KJ, Beattie DT, Connor HE, Brain SD. La estimulación de ganglios, trigeminales incrementa el flujo sanguíneo de la piel facial en la rata: un papel principal del péptido relacionado con el gen de calcitonina. *Brain Res.* 9 de Enero de 1995; 669(1):93-9; Goadsby PJ, Edvinsson L. El sistema trigeminovascular y la migraña: estudios que caracterizan los cambios cerebrovasculares y neuropeptídicos observados en humanos y gatos. *Ann Neurol.* Enero de 1993; 33(1):48-56; Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, Iversen HK, Sperling B, Olsen J. El CGRP puede jugar un papel causante en la migraña. *Cephalgia*, 2002, 22, 54-61; Mallee JJ, Salvatore CA, LeBourdelles B, Oliver KR, Longmore J, Koblan KS, Kane SA. La RAMP1 determina la selectividad de especies de los antagonistas de receptores de CGRP no peptídicos. *J Biol Chem.* 14 de Febrero de 2002 [epub ahead of print]; Solomon SG, White AJ, Martin PR. La sensibilidad de contraste temporal en el núcleo geniculado, lateral de un mono de Nuevo mundo, el tití *Callithrix jacchus*. *J Physiol.* 15 de Junio de 1999;517 (Pt 3): 907-17. *Desviaciones de Otros Modelos de Migraña.* Esta invención representa un modelo novedoso de migraña y es remarcadamente distinto de otros modelos de migraña. Algunas de las características distintivas del método de la presente invención incluyen: (i) el único modelo de supervivencia de migraña en cualquier especie; (ii) el único modelo para demostrar los efectos abortivos (tratamiento posterior) de antagonistas de CGRP sobre incrementos inducidos, activos en el flujo sanguíneo; (iii) la única demostración de una relación directa entre el flujo sanguíneo facial y la dilatación de arterias intracraniales llevada a cabo en los mismos animales; (iv) el único modelo para utilizar técnicas quirúrgicas no invasivas y no requiere colocación de catéter, intubación o bloqueo neuromuscular; (v) el único modelo en primates para utilizar CGRP exógeno como el estímulo y demostrar el bloqueo de tratamiento previo por el antagonista de CGRP y la reversión posterior al tratamiento por el antagonista de CGRP; (vi) el único modelo de migraña para utilizar anestesia de isoflurano en animales que respiran espontáneamente. En los modelos descritos en Williamson et al., el Sumatriptan inhibe la vasodilatación neurogénica de vasos sanguíneos durales en estudios en microscopio vitales en ratas anestesiadas. *Cephalgia.* Junio de 1997; 17(4):525-31; Williamson DJ, Hargreaves RJ, Hill RG, Shepheard SL. Los estudios en microscopio vitales sobre los efectos de agonistas neuroquímicos y el péptido relacionado con el gen de calcitonina sobre el diámetro de vasos durales en ratas anestesiadas. *Cephalgia.* Junio de 1997; 17(4):518-24; Escott KJ et al., la estimulación de ganglios trigeminales incrementa el flujo sanguíneo de la piel facial en ratas: un papel principal para el péptido relacionado con el gen de calcitonina. *Brain Res.* 9 de Enero de 1995; 669(1):93-9; Chu DQ et al., el antagonista de péptidos relacionados con el gen de calcitonina (CGRP) CGRP(8-37) bloquea la vasodilatación en la piel inflamada de rata: involucramiento de la adrenomedulina además de CGRP. *Neurosci Lett.* 14de Septiembre de 2001; 310(2-3):169-72; Escott KJ, Brain SD. Efecto de un antagonista de péptidos relacionados con el gen de calcitonina (CGRP8-37) sobre la vasodilatación de la piel o edema inducido por la estimulación del nervio safeno de rata. *Br J Pharmacol.* Octubre de 1993; 110(2):772-6; Hall JM, Siney L, Lipton H, Hyman A, Kang-Chang J, Brain SD. Interacción de adrenomedulina 13-52 de humano con receptores de péptidos relacionados con el gen de calcitonina en la microvasculatura de rata y hámster. *Br J Pharmacol.* Febrero de 1995; 114(3):592-7; Hall JM, Brain SD. Interacción de amilina con receptores de péptidos relacionados con el gen de calcitonina en la microvasculatura del saco de mejilla de hámster *in vivo*. *Br J Pharmacol.* Enero de 1999; 126(1): 280-4; y Doods H, Hallermayer G, Wu D, Entzeroth M, Rudolf K, Engel W, Eberlein W. Perfil farmacológico de BIBN4096BS, el primer antagonista de receptores de CGRP de molécula pequeña, selectivo. *Br J Pharmacol.* Febrero de 2000; 129(3):420-3 fallan en poseer las características remarcables del método de la presente invención.

En la siguiente tabla, los resultados se indican como sigue:  $W \leq 25\%$ ;  $25\% < X \leq 50\%$ ;  $50\% < Y \leq 75\%$ ;  $Z > 75\%$ .

Tabla 6. Inhibición del Incremento Inducido por CGRP en el Flujo Sanguíneo Facial con la Técnica Laser Doppler en Primate no Humano (por ejemplo, Tití Común)

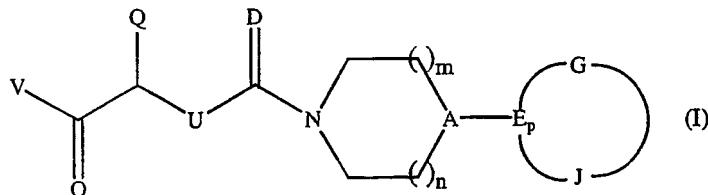
Ejemplo n.º	Primate no humano (% de inhibición) de incremento inducido por CGRP (10 µg/kg, iv) en el flujo sanguíneo facial con la técnica laser Doppler				
	0,01 mg/kg, iv	0,03 mg/kg, iv	0,1 mg/kg, iv	0,3 mg/kg, iv	1 mg/kg, iv
2	W	X	X	Y	Z
6					Z
16		Y			
69		Y	Z		
hCGRP (8-37)					Z
$W \leq 25\%$ ; $25\% < X \leq 50\%$ ; $50\% < Y \leq 75\%$ ; $Z > 75\%$ .					

5

Véase la figura 5. Efecto del Antagonista de CGRP Sobre la Presión Sanguínea en Primates no Humanos.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I)



5

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo en la que

10 V es  $-N(R^1)(R^2)$  u  $OR^4$ ;

$R^4$  es H, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$  o (alquieno  $C_{1-4})_{0-1}R^4$

15  $R^4$  es cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, adamantilo, quinuclidilo, azabiciclo[2.2.1]heptilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, furanilo, dioxolanilo, tienilo, tetrahidrotienilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, piranilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfolino o dioxolanilo; y

20  $R^4$  está sustituido opcionalmente con 1 o 2 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , hidroxi, amino, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , alquilamino  $C_{1-3}$ , dialquilamino  $C_{1-3}$ , (alquil  $C_{1-3})_{0-2}$ ureido, fenilo y bencilo; y  
 $R^4$  contiene opcionalmente 1 o 2 carbonilos en donde el átomo de carbono de dicho carbonilo es un miembro de la estructura del anillo de  $R^4$ ;

25  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente  $L^1$ , en donde  $L^1$  se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , -alquieno  $C_{1-6}$ -amino(alquilo- $C_1-C_3)_2$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, azetidinilo, adamantilo, tetrahidrofuranilo, furanilo, dioxolanilo, tienilo, tetrahidrotienilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, piranilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfolino y dioxolanilo; y

30  $R^1$  y  $R^2$  están sustituidos cada uno opcional e independientemente con 1 o 2 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , hidroxi, amino, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , alquilamino  $C_{1-3}$ , dialquilamino  $C_{1-3}$ , (alquilo- $C_1-C_3)_0-2$ ureido, fenilo y bencilo;  
 $R^1$  y  $R^2$  contienen opcional e independientemente 1 o 2 carbonilos en donde el átomo de carbono de dicho carbonilo es un miembro de los heterociclos que comprenden  $R^1$  y  $R^2$ ;  
en donde  $L^1$  está interrumpido opcional e independientemente del átomo de nitrógeno al cual está unido por  $L^2$ , en donde  $L^2$  es independientemente alquieno  $C_{1-3}$  o alquilideno  $C_{1-3}$ ; o

40  $R^1$  y  $R^2$ , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman X,

45 en donde X es azetidinilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolino, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, azepinilo, diazepinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolino o tiomorfolino;

50 en donde X está sustituido opcionalmente con Y, en donde Y es dioxolanilo, alquilo  $C_{1-9}$ , alquenilo  $C_{2-9}$ , alquinilo  $C_{2-9}$ , alquilamino  $C_{1-4}$ , dialquilamino  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, azetidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, imidazolidinonilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, azepinilo, diazepinilo, piridilo, pirimidinilo, dihidrobencimidazolnilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolino, benzotiazolilo, bencisotiazolilo o tiomorfolino;  
y en donde X e Y están

55 interrumpidos opcionalmente por Z, en donde Z es  $-NHC(O)O-$ ,  $-NHC(O)NH-$ ,  $NC(O)NH_2$ ,  $-NH-$ , -alquieno-  $C_{1-3}$ , -alquileno-  $C_{1-3}$ , alquenilo- $C_1-C_3-NHC(O)O-$  alquieno  $C_{1-3}$ ; y  
sustituidos opcional e independientemente con 1 o 2 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo  $C_{1-4}$ , amino, alquilamino  $C_{1-3}$ , -alquieno- $C_1-C_6$ -

amino (alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)<sub>0-2</sub>ureido, fenilo y bencilo;  
 X e Y contienen opcional e independientemente 1 o 2 carbonilos en donde el átomo de carbono de dicho carbonilo es un miembro de los heterociclos que comprenden X e Y;

5 con la condición que si X está sustituido con Y, y si X e Y no están interrumpidos por Z, entonces X e Y comparten opcionalmente un átomo de carbono y juntos forman un radical espirocíclico;

Q es Q';  
 en donde

10 Q' es (S<sup>y</sup>)<sub>s</sub>R<sup>3</sup>; y  
 en donde S<sup>y</sup> es alquileno C<sub>1-3</sub> o alquilideno C<sub>1-3</sub> y s es 1;

15 U es CH<sub>2</sub> o NH;  
 R<sup>3</sup> es R<sup>3a</sup> o R<sup>3b</sup>  
 en donde

R<sup>3a</sup> es

20 (i) un heterociclo que tiene dos anillos fusionados con 5 a 7 miembros en cada uno de los anillos, dicho heterociclo contiene de uno a cinco de los mismos o diferentes heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de O, N y S y el heterociclo contiene opcionalmente 1 o 2 carbonilos en donde el átomo de carbono de dicho carbonilo es un miembro de los anillos fusionados;

25 en donde R<sup>3a</sup> está sustituido opcionalmente con 1 a 3 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de bencilo, fenilo, -O-fenilo, -O-alquilenfenilo C<sub>1-3</sub>, -alquilen-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-OC(O)-fenilo, ciano, amino, nitro, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, mono-bi-tri-haloalquilo C<sub>1-3</sub>, mono-bi-tri-haloalquilo C<sub>1-3</sub>, (alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)<sub>1-2</sub>amina, -OR<sup>3</sup>, -C(O)R<sup>3</sup>, -C(O)O-R<sup>3</sup>, -O-C(O)R<sup>3</sup>, -N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>3</sup>)C(O)(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>3</sup>)C(O)N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>3</sup>)C(O)OR<sup>3</sup>, -O-C(O)N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>3</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> y -SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>;

30 R<sup>3</sup> es H o -alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 R<sup>3b</sup> es R<sup>3a</sup> pero no es 1H-indol-3-ilo, 1-metil-1H-indol-3-ilo, 1-formil-1H-indol-3-ilo, 1-(1,1-dimetiletoxicarbonilo)-1H-indol-3-ilo, 1H-indazol-3-ilo, 1-metil-1H-indazol-3-ilo, benzo[b]fur-3-ilo, benzo[b]tien-3-ilo, quinolinilo o isoquinolinilo; sustituido opcionalmente en el esqueleto de carbono con mono-, di- o trisustituido con átomos de flúor, cloro o bromo o por grupos alquilo ramificados o no ramificados, grupos -cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, grupos fenilalquilo, grupos alquenilo, alcoxi, fenilo, fenilalcoxi, trifluorometilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilo, carboxi, dialquilaminocalquilo, dialquilaminocalcoxi, hidroxi, nitro, amino, acetilamino, propionilamino, benzoilo, benzoilamino, benzoilmethylamino, metilsulfoniloxy, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alcanoilo, ciano, tetrazolilo, fenilo, piridinilo, tiazolilo, furilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, trifluorometilsulfonilo o trifluorometilsulfonilo;

35 en donde los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes y los grupos benzoilo, benzoilamino y benzoilmethylamino mencionados anteriormente pueden ser sustituidos adicionalmente, a su vez, en el radical fenilo con un átomo de flúor, cloro o bromo o con un grupo alquilo, trifluorometilo, amino o acetilamino;

40 45 D es O;  
 A es CH;  
 m y n son independientemente 0, 1 o 2;  
 en donde los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes y los grupos benzoilo, benzoilamino y benzoilmethylamino mencionados anteriormente pueden ser sustituidos adicionalmente, a su vez, en el radical fenilo con un átomo de flúor, cloro o bromo o con un grupo alquilo, trifluorometilo, amino o acetilamino;

50 55 D es O;  
 A es CH;  
 m y n son independientemente 0, 1 o 2;  
 con la condición que

si m y n son 0, entonces A no es N;  
 si m es 2, entonces n no es 2; o  
 si n es 2, entonces m no es 2;

55 60 E es N, CH o C;  
 p es 0 o 1;

si p es 1, entonces G, J y E juntos forman A<sup>x</sup> o A<sup>y</sup>;

60 65 A<sup>x</sup> es un heterociclo fusionado que tiene dos anillos fusionados con 5 a 7 miembros en cada uno de dichos anillos, conteniendo el heterociclo de uno a cuatro de los mismos o diferentes heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de O, N y S; y  
 que contiene opcionalmente 1 o 2 carbonilos en donde el átomo de carbono de dicho carbonilo es un miembro del heterociclo fusionado;  
 A<sup>y</sup> es un heterociclo de 4 a 6 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados del

- 5 grupo que consiste de O, N y S; y  
 que contiene opcionalmente 1 a 2 carbonilos, en donde el átomo de carbono de dicho carbonilo es un miembro de dicho heterociclo de 4 a 6 miembros;  
 en donde  $A^x$  y  $A^y$  están sustituidos opcionalmente con alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, ciano, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, halofenilo, halo, furanilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piridilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolino; o
- 10 si p es 0, de tal manera que G y J se unen cada uno a A, entonces A es C, y G, J y A forman juntos un sistema de anillos espirocíclicos conteniendo dichos anillos de dicho sistema A y en donde G, J y A juntos son GJA' o GJA";  
 en donde
- 15 GJA' es  $A^x$  o  $A^y$ ; y  
 GJA" es  $A^x$  o  $A^y$ ;
- con la condición que
- 20  $A^x$  no sea un heterociclo 1,3-diaza-fusionado; y  
 $A^y$  no sea un 1,3-diaza-heterociclo;
- 25 y con la condición adicional que
- si Q es Q', entonces
- 30 R<sup>3</sup> es R<sup>3b</sup>, o  
 R<sup>3</sup> es R<sup>3a</sup>, p es 0 y G, J y A juntos forman GJA".
- 35 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Q es Q' y R<sup>3</sup> es R<sup>3b</sup>.
- 30 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Q es Q', R<sup>3</sup> es R<sup>3b</sup> y p es 0 de tal manera que G, J y A juntos forman GJA".
- 35 4. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 2 o 3, en el que Q es Q' y U es CH<sub>2</sub>.
- 35 5. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 2 o 3, en el que Q es Q' y U es NH.
- 40 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que V es OR<sup>4</sup>.
- 40 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que V es -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)..
- 45 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o (alquileno C<sub>1-4</sub>)<sub>0-1</sub>R<sup>4</sup> y R<sup>4</sup> es cicloalquilo C<sub>3-7</sub>.
- 45 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que V es -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>) y
- 50 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente L<sup>1</sup>, en donde L<sup>1</sup> se selecciona del grupo consiste de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen-C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>-amino(alquil-C<sub>1-C<sub>3</sub></sub>)<sub>2</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, azetidinilo, adamantilo, tetrahidrofuranilo, furanilo, dioxolanilo, tienilo, tetrahidrotienilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, piranilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfolino y dioxolanilo; o  
 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman X,
- 55 en donde X es azetidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, azepinilo, diazepinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolino o tiomorfolino;
- 60 en donde X está sustituido con Y, en donde Y es dioxolanilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-1</sub>, fenilo, azetidinilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, imidazolidinonilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, azepinilo, diazepinilo, piridilo, pirimidinilo, dihidrobencimidazolono, piperazinilo, piperidinilo, morfolino, benzotiazolilo, bencisotiazolilo o tiomorfolino; y en donde X e Y comparten opcionalmente un átomo de carbono y juntos forman un radical espirocíclico.
- 65 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde V es -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>) y
- R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente L<sup>1</sup>, en donde L<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C<sub>1-</sub>

6 o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos con el nitrógeno al que están unidos forman X,  
en donde X es piperidinilo o morfolino;

5 en donde X está sustituido con Y, en donde Y es dioxolanilo, alquilo C<sub>1-4</sub> o piperidinilo;  
y en donde X e Y comparten opcionalmente un átomo de carbono y juntos forman un radical espirocíclico.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que V es -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>) y en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente L<sup>1</sup>, en donde L<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C<sub>1-6</sub>.

10 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que V es -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>) y en el que

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto, con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman X,

15 en donde X es piperidinilo o morfolino;

en donde X está sustituido con Y, en donde Y es dioxolanilo, alquilo C<sub>1-4</sub> o piperidinilo;

20 y en donde X e Y comparten opcionalmente un átomo de carbono y juntos forman un radical espirocíclico.

25 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que V es -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>) y en el que

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman X,

25 en donde X es piperidinilo;

en donde X está sustituido con Y, en donde Y es piperidinilo.

30 14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que V es -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>) y en el que

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman X,

35 en donde X es morfolino;

en donde X está sustituido con Y, en donde Y es alquilo C<sub>1-4</sub>.

40 15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que V es -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>) y en el que

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman X,

40 en donde X es piperidinilo;

en donde X está sustituido con Y, en donde Y es alquilo C<sub>1-4</sub>.

45 16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que V es -N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>) y en el que

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman X,

50 en donde X es piperidinilo;

en donde X está sustituido con Y, en donde Y es dioxolanilo,  
y en donde X e Y comparten un átomo de carbono y juntos forman un radical espirocíclico.

55 17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>3</sup> es R<sup>3a</sup> y R<sup>3a</sup> es dihidroquinolinonilo, hidroquinolinonilo, quinolinilo, dihidroisoquinolinonilo, hidroisoquinolinonilo, isoquinolinilo, dihidroquinazolinonilo, hidroquinazolinonilo, quinazolinilo, dihydroquinoxalinonilo, hidroquinoxalinonilo, quinoxalinilo, benzimidazolilo, indazolilo, dihydrobenzimidazolonoilo, hidrobenzimidazolonoilo, benzoimidazolino, dihydrobenzotiazolonilo, hidrobenzotiazolonilo, benzotiazolilo, dihydrobenzoxazolilo, benzotriazolilo, dihydrobenzotiofenonilo, hidrobenzotiofenonilo, benzotienilo, dihydrobenzofuranonilo, hidrobenzofuranonilo, benzofuranilo, benzodioxolanilo, dihydroindoloni, hidroindoloni, indolilo, indolizinilo, isoindolilo, indolinilo, indazolilo, purinilo, triazolopirimidinilo o tetrahidropirazolopirimidinilo sustituidos o no sustituidos.

60 18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>3</sup> es R<sup>3b</sup> y R<sup>3b</sup> es dihidrobencimidazoloni sustituido o no sustituido, hidrobencimidazoloni, bencimidazolino, dihydro-benzotiazolonilo, hidrobenzotiazolonilo, benzotiazolilo, dihydrobenzotiofenonilo, hidrobenzotiofenonilo, dihydrobenzofuranonilo, hidrobenzofuranonilo, 1H-indazol-5-ilo, benzodioxolanilo, dihydrobenzoxazolilo, benzotriazolilo, dihydroindoloni, hidroindoloni, indolizinilo,

isoindolilo, indolinilo, sustituidos opcionalmente como se proporciona en la reivindicación 1.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que D es O y m y n son cada uno 1.

5 20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que p es 1; y G, J y E juntos forman A<sup>x</sup> o A<sup>y</sup>.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que p es 0 tal que G y J se unen cada uno a A, entonces A es C y G, J y A forman juntos un sistema de anillos espirocíclicos con dichos anillos del sistema que contienen A y en donde G, J y A juntos son GJA' o GJA".

10 22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que p es 0 tal que G y J se unen cada uno a A, entonces A es C y G, J y A forman juntos un sistema de anillos espirocíclicos con dichos anillos del sistema que contienen A y en donde G, J y A juntos son GJA'.

15 23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que p es 0 tal que G y J se unen cada uno a A, entonces A es C y G, J y A forman juntos un sistema de anillos espirocíclicos con dichos anillos del sistema que contienen A y en donde G, J y A juntos son GJA".

20 24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que p es 0 de tal manera que G y J se unen cada uno a A, entonces G, J y A forman juntos un sistema de anillos espirocíclicos, conteniendo los anillos del sistema y en donde G, J y A juntos forman un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en imidazolinonilo, imidazolidinonilo, dihidroquinolinonilo, dihidroisoquinolinonilo, dihidroquinazolinonilo, dihidroquinoxalinonilo, dihidrobenzoxazinilo, hidrobenzoxazinilo, dihidrobenzoxazinonilo, dihidrobencimidazolonilo, dihidrobencimidazolilo, dihidro-benzotiazolonilo, dihidrobenzotiazolilo, dihidrobenzotiofenonilo, dihidrobenzofuranonilo, dihidroindololilo, indolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolino; en donde el heterociclo está sustituido opcionalmente con alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, ciano, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, halofenilo, furanilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piridilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolino.

30 25. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en  
ácido (±)-3-(1H-Indazol-5-il)-2-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino]-propiónico;  
[2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-1-(1H-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-etil]-amida del ácido (R)-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico;

35 [2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-1-(1H-indol-5-ilmetil)-2-oxo-etil]-amida del ácido (±)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico;

[2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-1-(1H-indol-5-ilmetil)-2-oxo-etil]-amida del ácido (±)-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico;

40 [2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-1-(1H-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-etil]-amida del ácido (±)-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico;

[1-(1H-indol-5-ilmetil)-2-(4-isobutilpiperazin-1-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido (±)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico;

45 [2-(1,4-dioxa-8-aza-espiro [4.5]dec-8-il)-1-(1H-indol-5-ilmetil)-2-oxo-etil]-amida del ácido (±)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico;

[1-(1H-indazol-5-ilmetil)-2-(4-isobutil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido (±)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico;

50 [2-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-1-(1H-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-etil]-amida del ácido (±)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico;

[2-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-1-(1H-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-etil]-amida del ácido (±)-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico;

55 éster metílico del ácido (±)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-[(4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino]-propiónico;

éster metílico del ácido 3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-[2',3'-dihidro-2'-oxospiro-(piperidin-4,4'-(1H)-quinazolina)carbonil amino]-propiónico;

60 [2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-1-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-etil]-amida del ácido (±)-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico;

[1-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-2-piperidin-1-il-etil]-amida del ácido (±)-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico;

[1-dimetilcarbamoil-2-(7-metil-1H-indazol-5-il)-etil]-amida del ácido (±)-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-

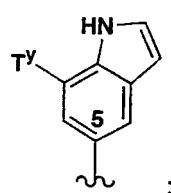
piperidin-1-carboxílico;  
 [1-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-amida del ácido ( $\pm$ )-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico;  
 [1-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil]-amida del ácido ( $\pm$ )-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico;  
 5 [1-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-2-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido ( $\pm$ )-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico;  
 [1-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-2-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido ( $\pm$ )-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico;  
 10 ( $\pm$ )-1-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-2-[1,4-bipiperidin]-1-il-2-oxoetil]-2',3'-dihidro-2'-oxospiro-[piperidin-4,4'-(1H)-quinazolina]-1-carboxamida;  
 ( $\pm$ )-1-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-2-(1-piperidinil)-2-oxoetil]-2',3'-dihidro-2'-oxospiro-[piperidin-4,4'-(1H)-quinazolina]-1-carboxamida;  
 15 ( $\pm$ )-1-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-2-[1,4-bipiperidin]-1-il-2-oxoetil]-1',2'-dihidro-2'-oxospiro-[4H-3',1-benzoxazina-4,4'-piperidina]-1-carboxamida;  
 ( $\pm$ )-1-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-2-(1-piperidinil)-2-oxoetil]-1',2'-dihidro-2'-oxospiro-[4H-3',1-benzoxazina-4,4'-piperidina]-1-carboxamida;  
 20 ( $\pm$ )-[1-dimetilcarbamoil-2-(7-metil-1H-indazol-5-il)-etil]-1',2'-dihidro-2'-oxospiro-[4H-3',1-benzoxazina-4,4'-piperidina]-1-carboxamida;  
 [1-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-2-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido ( $\pm$ )-1',2'-dihidro-2'-oxospiro-[4H-3',1-benzoxazina-4,4'-piperidin-1-carboxílico;  
 25 {2-(7-metil-1H-indazol-5-il)-1-[(piridin-4-ilmetil)-carbamoil]-etil}-amida del ácido ( $\pm$ )-1',2'-dihidro-2'-oxospiro-[4H-3',1-benzoxazina-4,4'-piperidin-1-carboxílico;  
 ( $\pm$ )-1-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-2-[1,4-bipiperidin]-1-il-2-oxoetil]-3',4'-dihidro-2'-oxospiro-[piperidin-4,4'-(1H)-quinolina]-1-carboxamida;  
 ( $\pm$ )-1-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-2-[1-piperidinil]-2-oxoetil]-3',4'-dihidro-2'-oxospiro-[piperidin-4,4'-(1H)-quinolina]-1-carboxamida;  
 30 (+)-[1-dimetilcarbamoil-2-(7-metil-1H-indazol-5-il)-etil]-1-3',4'-dihidro-2'-oxospiro-[piperidin-4,4'-(1H)-quinolina]-1-carboxamida;  
 {1-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-2-[1,4]bipiperidinil-1'-il-2-oxo-etil}-amida del ácido ( $\pm$ )-4-oxo-2-fenil-1,3,8-triaza-espido[4,5]dec-1-eno-8-carboxílico;  
 35 {1-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-2-[1-piperidinil]-2-oxo-etil}-amida del ácido ( $\pm$ )-4-oxo-2-fenil-1,3,8-triaza-espido[4,5]dec-1-eno-8-carboxílico;  
 [1-dimetilcarbamoil-2-(7-metil-1H-indazol-5-il)-etil]-amida del ácido ( $\pm$ )-4-oxo-2-fenil-1,3,8-triaza-espido[4,5]dec-1-eno-8-carboxílico;  
 {1-(1H-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-2-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico;  
 40 éster bencílico del ácido 4-(3-(1H-indazol-5-il)-2-[(4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil)-amino]-propionil)-piperazina-1-carboxílico;  
 [1-(1H-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-2-piperazin-1-il-etil]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico;  
 45 {1-(1H-indazol-5-ilmetil)-2-[4-(2-metilbutil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico;  
 éster ciclohexílico del ácido 3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico;  
 éster metílico del ácido ( $\pm$ )-3-(7-cloro-1H-indazol-5-il)-2-[(4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil)-amino]-propiónico;  
 50 [2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-1-(7-cloro-1H-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-etil]-amida del ácido ( $\pm$ )-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico;  
 éster metílico del ácido ( $\pm$ )-3-(7-etyl-1H-indazol-5-il)-2-[(4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil)-amino]-propiónico;  
 55 [2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-1-(7-etyl-1H-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-etil]-amida del ácido ( $\pm$ )-4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico;  
 éster metílico del ácido ( $\pm$ )-2-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-4-oxo-4-[1',2'-dihidro-2'-oxospiro-[4H-3',1-benzoxazina-4,4'-piperidinil]-butírico;  
 éster metílico del ácido ( $\pm$ )-2-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butírico;  
 60 ( $\pm$ )-1-[1,4']bipiperidinil-1'-il-2-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-4-[1',2'-dihidro-2'-oxospiro-[4H-3',1-benzoxazina-4,4'-piperidinil]-butano-1,4-diona;  
 ( $\pm$ )-1-[1,4']bipiperidinil-1'-il-2-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butano-1,4-diona;

- ( $\pm$ )-1-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-2-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butano-1,4-diona;  
 ( $\pm$ )-1-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-2-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-4-[1',2'-dihidro-2'-oxospiro-[4H-3',1-benzoxazina-4,4'-piperidinil]-butano-1,4-diona;  
 5 ( $\pm$ )-N,N-dimetil-2-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiramida;  
 ( $\pm$ )-1-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-2-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butano-1,4-diona;  
 10 ( $\pm$ )-2-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-1-(4-metil-piperidin-1-il)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butano-1,4-diona;  
 ( $\pm$ )-2-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-1-morfolin-4-il-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butano-1,4-diona;  
 15 ( $\pm$ )-N,N-dimetil-2-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-4-oxo-4-[1',2'-dihidro-2'-oxospiro-[4H-3',1-benzoxazina-4,4'-piperidinil]-butano-1,4-diona;  
 ( $\pm$ )-2-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-1-piperidin-1-ilbutano-1,4-diona;  
 20 ( $\pm$ )-1-[1,4']bipiperidinil-1'-il-2-(1H-indazol-5-ilmetil)-4-[1',2'-dihidro-2'-oxospiro-[4H-3',1-benzoxazina-4,4'-piperidinil]-butano-1,4-diona;  
 ( $\pm$ )-1-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-2-(1H-indazol-5-ilmetil)-4-[1',2'-dihidro-2'-oxospiro-[4H-3',1-benzoxazina-4,4'-piperidinil]-butano-1,4-diona;  
 25 ( $\pm$ )-1-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-2-(1H-indazol-5-ilmetil)-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butano-1,4-diona;  
 ( $\pm$ )-2-(1H-Indazol-5-ilmetil)-N,N-dimetil-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butiramida;  
 éster *terc*-butílico del ácido ( $\pm$ )-5-{2-[(1,4')bipiperidinil-1'-carbonil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-butil}-indazol-1-carboxílico;  
 ( $\pm$ )-2-(7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-4-oxo-4-[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-il]-N-prop-2-inil-butiramida;  
 30 y sales y solfatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

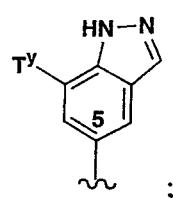
26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>3</sup> es R<sup>3b</sup> y R<sup>3b</sup> es

1H-indol-5-ilo

35

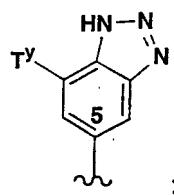


1H-indazol-5-ilo

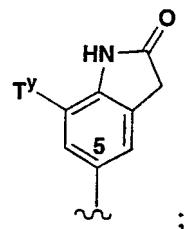


40

1H-benzotriazol-5-ilo

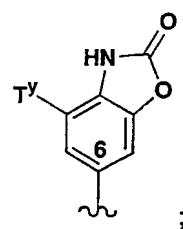


1,3-dihidro-indol-2-on-5-ilo

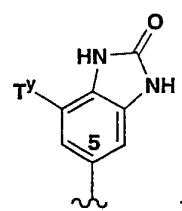


5

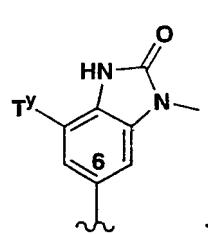
3H-benzooxazol-2-on-6-ilo



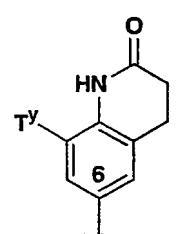
10 1,3-dihidro-benzoimidazol-2-on-5-ilo



15 1-metil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-on-6-ilo

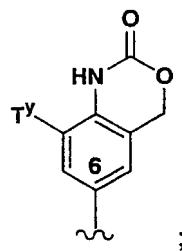


3,4-dihidro-1H-quinolin-2-on-6-ilo

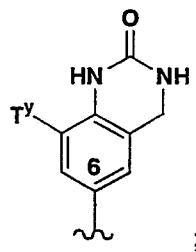


20

1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-on-6-ilo

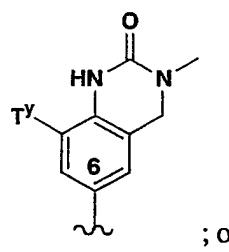


3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-on-6-ilo



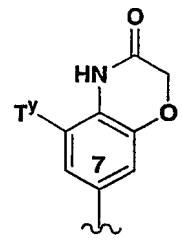
5

3-metil-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-on-6-ilo



10

o 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-7-ilo

15 en las que  $T^y$  es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, F, Cl, Br o nitrilo.

27. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

[2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-1-(7-bromo-1H-indazol-5-ilmetil)-2-oxo-etil]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico;

20 [2-oxo-1-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilmetil)-2-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico;

[2-oxo-1-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilmetil)-2-piperidin-1-il-etil]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico;

25 [2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-1-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilmetil)-etil]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico;

[2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-1-(4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilmetil)-2-oxo-etil]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico;

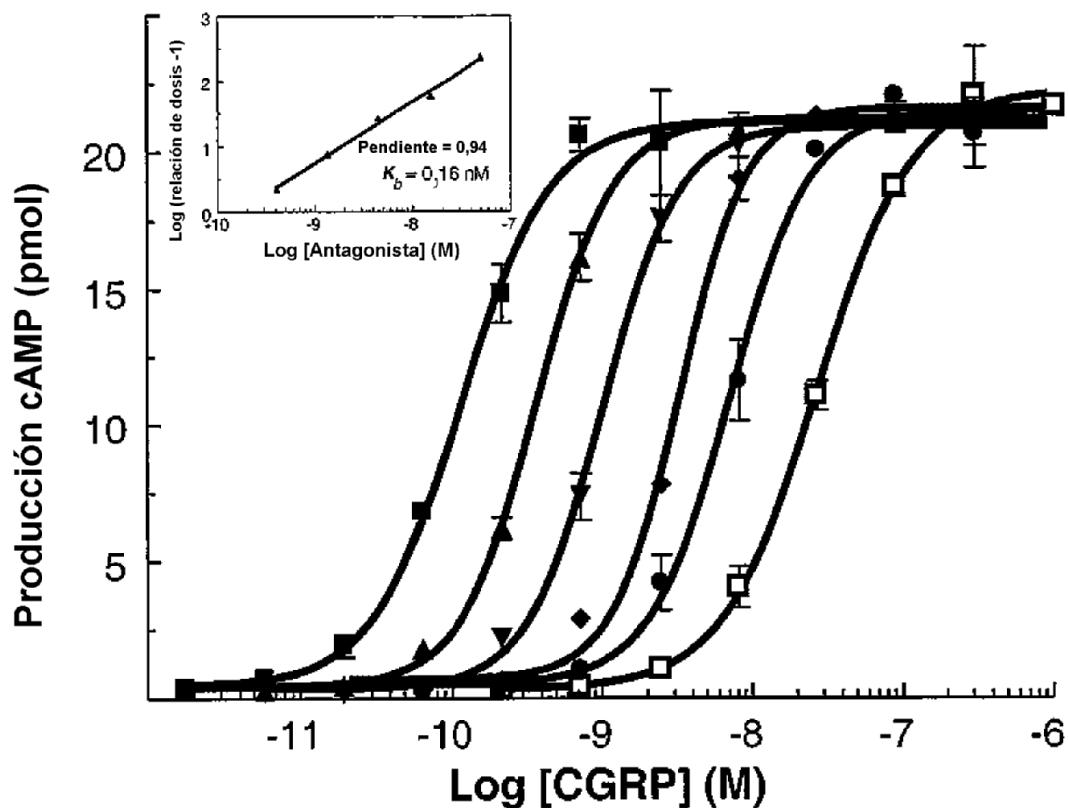
[2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-1-(4-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilmetil)-2-oxo-etil]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico;

30 [1-(4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilmetil)-2-oxo-2-piperidin-1-il-etil]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-

2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico;  
 [1-(4-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilmetil)-2-oxo-2-piperidin-1-il-etyl]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico;  
 5 [1-dimetilcarbamoil-2-(4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-etyl]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico;  
 [2-(4-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-1-dimetilcarbamoil-etyl]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico;  
 10 [1-(4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilmetil)-2-oxo-2-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-etyl]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico;  
 [1-(4-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilmetil)-2-oxo-2-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-etyl]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico;  
 15 [2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-1-(4-etyl-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilmetil)-2-oxo-etyl]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico;  
 [2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-2-oxo-1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-ilmetil)-etyl]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico;  
 20 [2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-1-(7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-ilmetil)-2-oxo-etyl]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico;  
 [2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-ilmetil)-2-oxo-etyl]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico;  
 25 [2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-1-(3,7-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-ilmetil)-2-oxo-etyl]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico;  
 [2-[1,4']bipiperidinil-1'-il-1-(7-cloro-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-ilmetil)-2-oxo-etyl]-amida del ácido 4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carboxílico;  
 30 30 éster isopropílico del ácido 3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico;  
 éster isopropílico del ácido 3-(7-cloro-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico;  
 éster isopropílico del ácido 3-(7-etyl-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico;  
 35 éster terc-butílico del ácido 3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico;  
 éster terc-butílico del ácido 3-(7-cloro-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico;  
 éster terc-butílico del ácido 3-(7-etyl-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico;  
 40 éster terc-butílico del ácido 3-(7-etyl-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico;  
 éster ciclohexílico del ácido 3-(7-cloro-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico;  
 éster ciclohexílico del ácido 3-(7-etyl-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico;  
 45 éster 1-metil-piperidin-4-ilico del ácido 3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico;  
 éster 1-metil-piperidin-4-ilico del ácido 3-(7-cloro-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico;  
 50 éster 1-metil-piperidin-4-ilico del ácido 3-(7-etyl-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico;  
 éster 1-metil-ciclohexílico del ácido 3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico;  
 éster 1-metil-ciclohexílico del ácido 3-(7-cloro-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico;  
 55 éster 1-metil-ciclohexílico del ácido 3-(7-etyl-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico;  
 éster 4-fenil-ciclohexílico del ácido 3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico;  
 éster 4-fenil-ciclohexílico del ácido 3-(7-cloro-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico;  
 60 éster 4-fenil-ciclohexílico del ácido 3-(7-etyl-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico;  
 éster 4-fenil-ciclohexílico del ácido 3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico;  
 éster 1-bencil-piperidin-4-ilico del ácido 3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico;  
 65 éster 1-piperidin-4-il-etylco del ácido 3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-{[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-

1-carbonil]-amino}-propiónico; y  
éster 1-piperidin-3-il-etílico del ácido 3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-[[4-(2-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-piperidin-1-carbonil]-amino}-propiónico  
o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 28. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27.
29. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 para su uso en un método para  
tratar la migraña.
- 10 30. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-27 para preparar una  
composición farmacéutica para tratar la migraña.

**Figura 1. Análisis de Schild**

**Figura 2. Validación Directa del Flujo Sanguíneo Facial como Sustituto para la Dilatación de Arterias Intracraniales en la Rata**

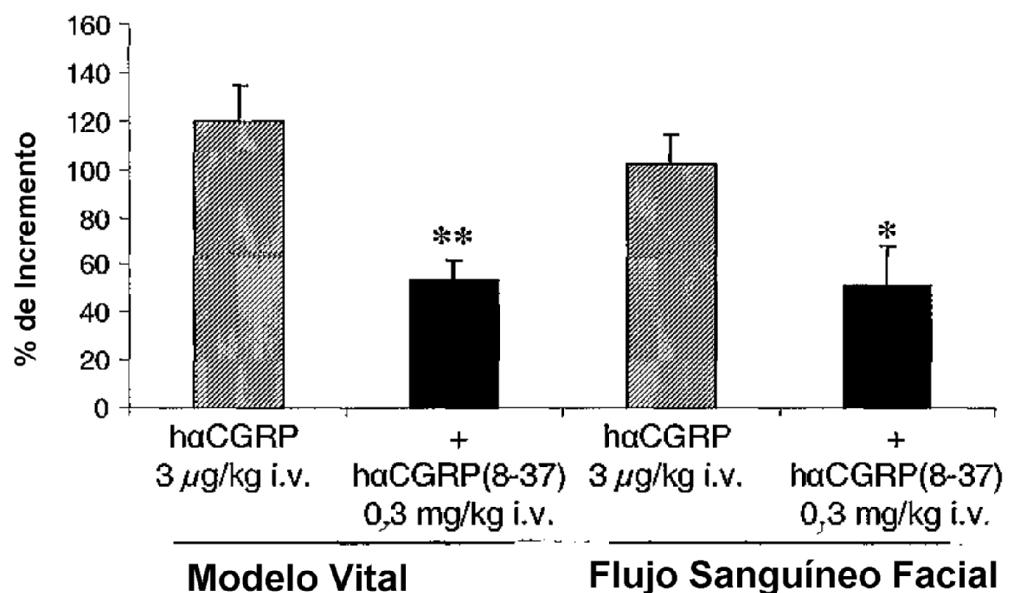
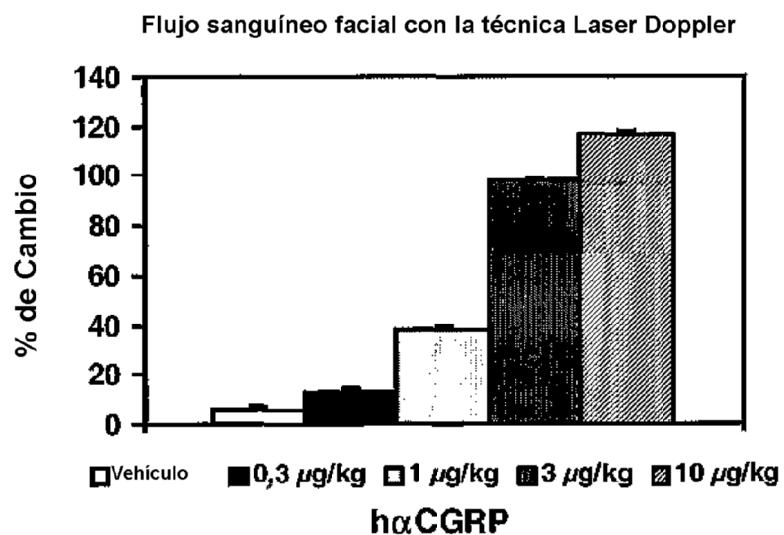


Figura 3. Respuesta a la Dosis para  $\text{h}\alpha\text{CGRP}$  en el Flujo Sanguíneo Facial con la Técnica Laser Doppler en Primates no Humanos.



**Figura 4. Inhibición de Cambios Inducidos por CGRP en el Flujo Sanguíneo Facial en Primates no Humanos.**

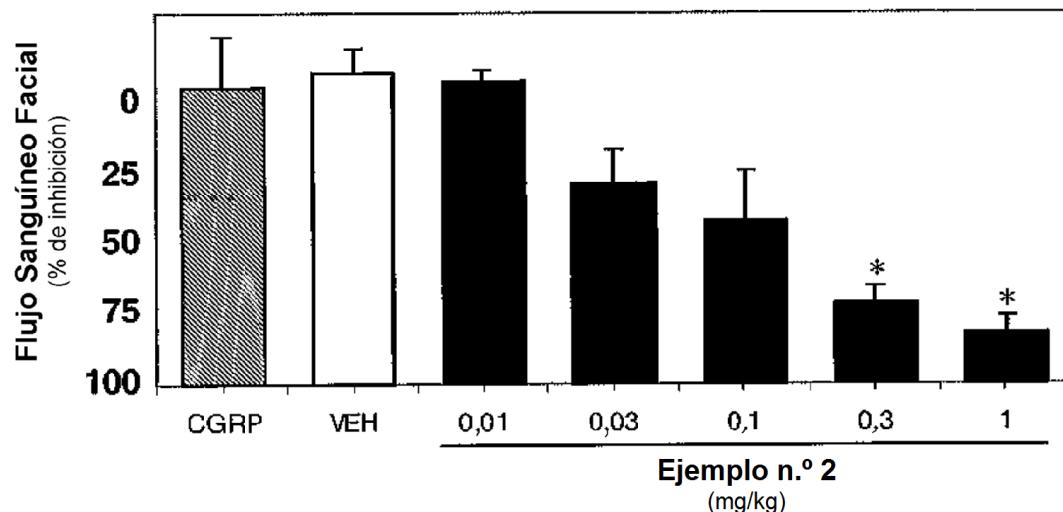


Figura 5. Efecto del Antagonista de CGRP sobre la Presión Sanguínea en Primates no Humanos

