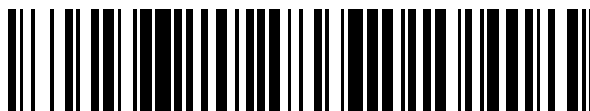


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 379**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 49/00 (2006.01)

A61K 51/04 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.08.2012 PCT/EP2012/003583**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.02.2013 WO13023795**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.08.2012 E 12750331 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2017 EP 2744802**

54 Título: **Compuestos para la unión a la glicoproteína IIb/IIIa específica de las plaquetas y su utilización para la formación de imágenes de trombos**

30 Prioridad:

17.08.2011 EP 11075195

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

03.07.2017

73 Titular/es:

**PIRAMAL IMAGING SA (100.0%)
Route de l'Ecole 13
1753 Matran, CH**

72 Inventor/es:

**BERGER, MARKUS;
KRÜGER, MARTIN;
LOHRKE, JESSICA;
REINHARDT, MICHAEL y
SIEBENEICHER, HOLGER**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 621 379 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos para la unión a la glicoproteína IIb/IIIa específica de las plaquetas y su utilización para la formación de imágenes de trombos.

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que contienen flúor, compuestos marcados con ^{19}F y los marcados con ^{18}F correspondientes, procedimientos para su preparación, los productos intermedios de la síntesis, su utilización como agentes de diagnóstico, especialmente para la formación de imágenes de trombos. La presente invención se refiere a los agentes de tomografía de emisión de positrones (PET) y reactivos precursores asociados, y a métodos para producir dichos agentes radiomarcados para la formación de imágenes de trombos en un cuerpo de mamífero. Más particularmente, la invención se refiere a antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa de unión específica de alta afinidad, no peptídicos, pequeños, para la formación de imágenes de trombos.

15

Antecedentes

1. Introducción

El infarto del miocardio (MI), apoplejía, ataques isquémicos transitorios (TIA) y embolia pulmonar (PE) son las principales causas de morbilidad a nivel mundial. Estos eventos clínicos potencialmente mortales son provocados principalmente por trombos, que pueden ubicarse en diferentes vasos diseminados sobre todo el cuerpo y pueden ser de diferente tamaño y composición. El origen de la apoplejía o TIA puede ser, por ejemplo, un trombo en la aurícula izquierda (LA) del corazón o en una de las grandes arterias entre el corazón y el cerebro como la arteria carótida. En el caso de PE, la causa puede ser de una trombosis venosa, a menudo situada en la parte inferior de las piernas.

20

25

En un trombo en crecimiento, la etapa final habitual de la agregación plaquetaria se caracteriza por la unión de la glicoproteína IIb/IIIa activada a fibrinógeno de la sangre, dando como resultado una reticulación en el interior de las plaquetas. El diseño y desarrollo de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (Scarborough R.M., Gretler D.D., J. Med. Chem. 2000, 43, 3453-3473) ha sido de considerable interés en la investigación farmacológica con respecto a la actividad antiplaquetaria y antitrombótica.

30

Sin embargo, los profesionales sanitarios necesitan no solamente compuestos que previenen la trombosis en marco de cuidado agudo, sino también un método satisfactorio para formar imágenes de trombos hasta un tamaño de 1 mm³. Más particularmente, la formación de imágenes de los trombos es importante debido a que las aplicaciones clínicas tales como la intervención trombolítica requieren que se identifique el sitio de formación del trombo y permite la monitorización de los efectos de la terapia. De este modo, una formación de imágenes de un trombo puede ayudar a evitar aplicaciones profilácticas innecesarias y con ello los tratamientos anticoagulantes que están asociados a riesgos (por ejemplo, hemorragias graves debidas a una capacidad de coagulación reducida).

35

40

La población de pacientes que se puede beneficiar de tal procedimiento de diagnóstico es enorme. Según "Heart disease and Stroke Statistics - 2010 Update" de la American Heart Association, 17,6 millones de personas sufrieron cardiopatía isquémica solamente en los Estados Unidos de América. Cada año, alrededor de 785.000 americanos tendrán un nuevo ataque coronario, y aproximadamente 470.000 tendrán un ataque recurrente. Cada año, alrededor de 795.000 pacientes experimentan una nueva apoplejía o una apoplejía recurrente. Alrededor de 610.000 de éstos son ataques por primera vez. De todas las apoplejías, el 87% son isquémicas, la mayoría de ellas debidas a una causa tromboembólica (Lloyd-Jones, D. et al., Circulation, 2010, 121(7): p. e46-215). Se ha estimado que la incidencia de ataque isquémico transitorio (TIA) en los Estados Unidos de América es aproximadamente 200.000 a 500.000 por año, con una prevalencia poblacional de 2,3%, que se traduce en alrededor de 5 millones de personas (Easton, J.D. et al., Stroke, 2009, 40(6): p. 2276-2293). Los individuos que tienen un TIA tienen un riesgo de apoplejía durante 90 días de 3,0% a 17,3%, y un riesgo de apoplejía durante 10 años de 18,8%. El riesgo de apoplejía durante 10 años, de infarto de miocardio, o de muerte vascular combinado es incluso de 42,8% (Clark, T.G., M.F.G. Murphy, y P.M. Rothwell, Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2003, 74(5): p. 577-580). La formación de imágenes está a la vanguardia en la identificación del trombo. Actualmente, la formación de imágenes de trombos se basa en diferentes modalidades, dependiendo del territorio vascular. El ultrasonido de la carótida se usa para la búsqueda de trombo carotideo; la ecocardiografía transesofágica (TEE) busca coágulo de la cámara cardíaca; el ultrasonido busca trombosis venosa profunda, y CT se ha convertido en el patrón oro para la detección de PE.

45

50

55

60

2. Descripción de la técnica anterior, problema a resolver y su solución

A pesar del éxito de estas técnicas, continúa existiendo una fuerte necesidad de una solución de formación de imágenes molecular para la detección y monitorización de un trombo: en primer lugar, hay ciertos territorios vasculares que están desatendidos. Por ejemplo, a pesar de los mejores esfuerzos para la formación de imágenes, aproximadamente 30% a 40% de las apoplejías isquémicas son "criptogénicas", esto es, de causa indefinida, o en

65

5 otras palabras, nunca se identifica la fuente de la tromboembolia (Guercini, F. et al., Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2008. 6(4): p. 549-554). Las fuentes subyacentes de la apoplejía criptogénica incluyen aterosclerosis en el arco aórtico o en las arterias intracraneales. Se piensa que la ruptura de la placa en el arco u otros vasos principales, en particular, es una fuente importante de apoplejías criptogénicas, y puede ser difícil de detectar con métodos habituales. Datos de ensayos clínicos recientes procedentes de estudios de ecocardiografía transesofágica (TEE) mostraron que la presencia de una pared engrosada del vaso en el arco aórtico no era predictiva de la apoplejía isquémica, aunque las placas ulceradas del arco aórtico están asociadas con apoplejía criptogénica. Un enfoque de formación de imágenes molecular dirigido a los trombos podría identificar potencialmente el coágulo en presencia de placa aterosclerótica. Finalmente, existe la necesidad de un enfoque en el que se pudiese usar una única modalidad para identificar un trombo a lo largo del cuerpo. Por ejemplo, en un seguimiento de TIA o de apoplejía, actualmente se requieren múltiples exámenes para buscar la fuente del émbolo (Ciesiński, K.L. y P. Caravan, Curr Cardiovasc Imaging Rep., 2010. 4(1): p. 77-84).

15 Como se ha mencionado anteriormente, la aplicación terapéutica de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (Scarborough R.M., Gretler D.D., J. Med. Chem. 2000, 43, 3453-3473) ha sido de considerable interés en el pasado. Mientras tanto, existen comercialmente disponibles tres antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa: un anticuerpo recombinante (Abciximab), un heptapéptido cíclico (Eptifibatid), y un inhibidor sintético no peptídico (Tirofiban). Tirofiban (nombre comercial AGGRASTAT) pertenece a la clase de sulfonamidas, y es la única molécula pequeña sintética entre las sustancias farmacéuticas mencionadas anteriormente. Duggan et. al., 1994, patente US nº 5.292.756, describieron un antagonista sulfonamídico del receptor de fibrinógeno como agente terapéutico para la prevención y tratamiento de enfermedades causadas por formación de trombos.

25 Un intento para satisfacer la necesidad de formación de imágenes de trombos está representado por el apticida trazador de SPECT (AcuTect®). El apticida es un péptido marcado con Tc-99m que se une específicamente a un receptor de GPIIb/IIIa, y se usa para la formación de imágenes de trombos en un cuerpo de mamífero. Dean et al., 1996, patente US nº 5.508.020, describieron péptidos radiomarcados, métodos y kits para obtener tales péptidos para formar imágenes de sitios en un cuerpo de mamífero marcados con tecnecio-99m vía restos que se unen a Tc-99m. Dean y Lister-James describen péptidos que se unen específicamente a receptores de GPIIb/IIIa sobre la superficie de las plaquetas activadas (patente U.S. nº 5.645.815, patente US nº 5.830.856 y patente US nº 6.028.056). El apticida fue aprobado para la detección de trombosis venosa profunda. Se encontró que la resolución alcanzada por el péptido marcado con tecnecio no es satisfactoria debido a la unión no específica y a un fondo muy elevado.

35 En la técnica anterior se han descrito nuevos antagonistas no peptídicos y muy específicos de glicoproteína IIb/IIIa (Damiano et. al., Thrombosis Research 2001 104, 113-126; Hoekstra, W.J., et al., J. Med. Chem., 1999, 42, 5254-5265). Se sabe que estos compuestos son antagonistas de GPIIb/IIIa, son eficaces como agentes terapéuticos con actividad antiplaquetaria y antitrombótica (véanse los documentos WO95/08536, WO96/29309, WO97/33869, WO9701/60813, patente US nº 6.515.130). También se propone el uso potencial de antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa como agentes de contraste (véase el documento US 2007/0189970 A1). Sin embargo, no se ha demostrado la formación de imágenes de trombos con estos compuestos.

45 Los compuestos radiomarcados con F-18, y sus precursores, descritos en esta invención, muestran sorprendentemente una estabilidad metabólica elevada, una baja unión a proteínas y una eliminación rápida. Se ha demostrado con éxito una formación de imágenes de PET no invasivo de trombos muy pequeños *in vivo* con un trazador marcado con ¹⁸F.

50 Las imágenes muestran señales fuertes en trombos arteriales y venosos. Contrariamente al apticida (patente U.S. nº 5.645.815, patente US nº 5.830.856 y patente US nº 6.028.056, no hay ningún fondo visible en todo el cuerpo excepto en órganos secretores como el hígado y el riñón. Lo más sorprendente, incluso pueden ser detectados trombos muy pequeños (grosor < 1 mm) y muestran una señal brillante en la imagen. Hasta ahora no se ha descrito la detección de tales trombos pequeños. Los trombos mostrados con el apticida tienen un tamaño de 89 más/menos 26 mg [media más/menos SEM] (Lister-James, J., et al., J Nucl Med, 1996. 37(5): p. 775-81).

55 La formación de imágenes de trombos pequeños es particularmente importante con respecto a enfermedades tromboembólicas tales como infarto de miocardio, embolia pulmonar, apoplejía y ataques isquémicos transitorios. Además, se puede usar un marcador de PET sensible para el trombo para la monitorización habitual de la salud de pacientes con riesgo cardiovascular, o el diagnóstico de enfermedades potencialmente mortales tales como aneurisma aórtico, hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (CETPH), fibrilación auricular y trombosis coronaria.

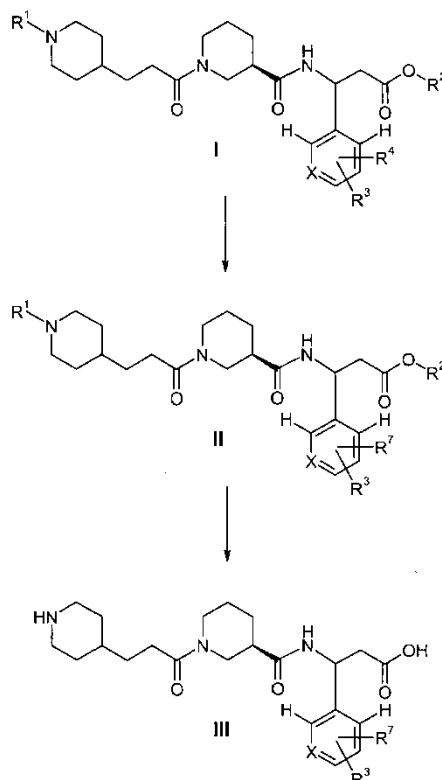
60 La relación de coágulo a sangre *in vivo* de los compuestos descritos se encuentra en un intervalo elevado, especialmente deseable, que es una propiedad que nunca se ha observado anteriormente. De hecho, es la propiedad decisiva de los nuevos compuestos que es responsable de la clara ventaja con respecto a los compuestos actuales del estado de la técnica, y permite que se administre a un paciente potencial una dosis radiactiva mucho menor (solamente 15 MBq necesarios para monos, que es al menos 20 veces menor que la dosis usada en el documento US 2007/0189970 A1 de la técnica anterior más próxima).

Sumario

5 La presente invención se refiere a compuestos que se unen a glicoproteína IIb/IIIa y que se pueden usar como radiotrazadores para formación de imágenes de diagnóstico, en particular tomografía de emisión positrónica (PET), de trombos. Los compuestos descritos permiten la formación de imágenes de trombos arteriales y venosos con una sensibilidad que nunca se ha observado anteriormente y que es suficiente para formar imágenes de los trombos más pequeños en el intervalo del miligramo de un solo dígito. En comparación con la técnica anterior, los compuestos descritos permiten obtener imágenes básicamente sin fondo en tejidos y órganos relevantes y la administración de
10 dosis radioactivas en un intervalo mucho menor.

Descripción

15 • La presente invención proporciona nuevos compuestos de Fórmula I, Fórmula II y Fórmula III.



20 • La invención proporciona además una composición radiofarmacéutica de compuestos de Fórmula III o sales farmacéuticamente aceptables de un ácido o base inorgánicos u orgánicos de las mismos, hidratos, complejos y solvatos de los mismos, y opcionalmente un vehículo, diluyente, adyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 • Los compuestos de Fórmula III pueden existir como iones bipolares. Se contempla que todas las formas de los compuestos, incluyendo ácido libre, base libre e iones bipolares, están dentro del alcance de la presente invención. Es bien conocido en la técnica que los compuestos que contienen tanto grupos amino como carboxilo existen a menudo en equilibrio con sus formas bipolares. De este modo, cualquiera de los compuestos descritos en la presente memoria que contengan, por ejemplo, tantos grupos amino como carboxilo, también incluye la referencia a sus iones bipolares correspondientes.

30 • La presente invención también proporciona procedimientos para elaborar compuestos de Fórmula III que contienen ¹⁸F:

Método directo:

- 35
- Radiomarcando con ¹⁸F compuestos de Fórmula I para obtener compuestos de Fórmula II, y
 - Escindiendo grupos protectores de los compuestos de Fórmula II para obtener los compuestos de Fórmula III.

Método indirecto:

- 5
- Hacer reaccionar compuestos de Fórmula I con una unidad estructural ("building block") radiomarcada con ^{18}F , y
 - Escindir grupos protectores para obtener compuestos de Fórmula III.
- 10
- La presente invención también proporciona procedimientos para elaborar compuestos de Fórmula III que contienen ^{19}F :

Método 1:

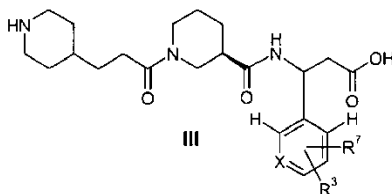
- 15
- Fluoración con ^{19}F de compuestos de Fórmula I para obtener compuestos de la Fórmula II,
 - Escindir grupos protectores de los compuestos de Fórmula II para obtener compuestos de Fórmula III.

Método 2:

- 20
- Hacer reaccionar el compuesto de Fórmula I con un reactivo de flúor ^{19}F o una unidad estructural fluorada con ^{19}F ,
 - Escindir grupos protectores para obtener compuestos de Fórmula III.

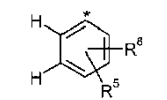
25 **Descripción detallada**

Antes de la descripción detallada, se enfatizaron los compuestos principales de Fórmula III. El aspecto principal y el tercer aspecto de la presente invención se refieren a compuestos de Fórmula III:



en la que

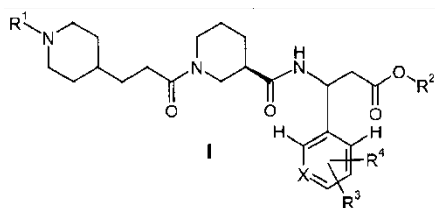
- 35
- R^3 es H, F, CF_3 , CN o NO_2 ;
 - R^7 es Y, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{-Y}$, $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{-Y}$, Z, $-\text{OCH}_2\text{-Z}$; $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-Z}$, $-\text{CH}=\text{CH-Z}$ o $-\text{C}=\text{C-Z}$;
 - X es CH o N;
 - Y es ^{18}F o F;
 - Z es un grupo



- 45
- en el que * indica el átomo de conexión de Z;
 - R^5 es H, CF_3 , CN o NO_2 ;
 - R^8 es Y, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{-Y}$ o $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{-Y}$;
 - n es 1-3;
 - y m es 2-3,

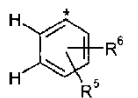
incluyendo los isómeros E y Z y diastereómeros, mezclas de los mismos, y cualquier sal farmacéuticamente aceptable o complejo de los mismos.

50 El primer aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula I:



en la que

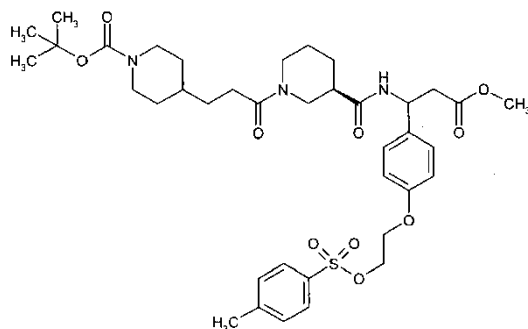
- 5 R^1 es hidrógeno o un grupo protector de amina;
 R^2 es hidrógeno o un grupo protector de carboxilo;
 en la que al menos uno de R^1 y R^2 no es H;
- 10 R^3 se selecciona de entre el grupo que consiste en H, F, CF_3 , COR^9 , $COOR^{10}$, SOR^{10} , SO_2R^{10} , CN y NO_2 ;
 preferentemente, R^3 se selecciona de entre el grupo que consiste en H, F, CF_3 , CN, y NO_2 ;
- 15 R^4 se selecciona de entre el grupo que consiste en OH, Halógeno, $-NO_2$, $-N^+(Me)_3(W^-)$, $-I^+R^{11}(W^-)$, $-O(CH_2)_n-LG$, $-(OCH_2CH_2)_m-LG$, Q, $-OCH_2-Q$; $-CH_2-CH_2-Q$, $-CH=CH-Q$ y $-C=C-Q$; preferentemente, R^4 se selecciona de entre el grupo que consiste en OH, Halógeno, $-N^+(Me)_3(W^-)$, $-O(CH_2)_n-LG$, $-(OCH_2CH_2)_m-LG$, Q, $-OCH_2-Q$; $-CH_2-CH_2-Q$, $-CH=CH-Q$ y $-C\equiv C-Q$;
- X se selecciona de CH o N;
 LG es un grupo saliente;
- 20 R^9 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6); preferentemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), más preferentemente hidrógeno, metilo, etilo o *terc*-butilo;
- R^{10} es alquilo (C_1-C_6); preferentemente alquilo (C_1-C_4), más preferentemente metilo, etilo o *terc*-butilo;
- 25 R^{11} se selecciona de entre el grupo que consiste en fenilo, (4-metil)fenilo, (4-metoxi)fenilo, 2-furanilo y 2-tienilo;
 preferentemente, R^{11} se selecciona de entre el grupo que consiste en (4-metoxi)fenilo y 2-tienilo;
- W⁻ se selecciona de entre el grupo que comprende $CF_3(S(O)_2O^-$, anión yoduro, anión bromuro, y $CF_3C(O)O^-$;
 preferentemente, W se selecciona de entre el grupo $CF_3(S(O)_2O^-$, anión bromuro y $CF_3C(O)O^-$;
- 30 Q es un grupo



- 35 en el que * indica el átomo de connexion de Q;
- R^5 se selecciona de entre el grupo que consiste en H, CF_3 , COR^9 , $COOR^{10}$, SOR^{10} , SO_2R^{10} , CN y NO_2 ;
 preferentemente, R^5 se selecciona de entre el grupo que consiste en H, CF_3 , CN, y NO_2
- 40 R^6 se selecciona de entre el grupo que consiste en OH, Halógeno, $-NO_2$, $-N^+(Me)_3(W^-)$, $-I^+R^{11}(W^-)$, $-O(CH_2)_n-LG$ y $-(OCH_2CH_2)_m-LG$; preferentemente, R^6 se selecciona de entre el grupo que consiste en OH, Halógeno, $-N^+(Me)_3(W^-)$, $-O(CH_2)_n-LG$ y $-(OCH_2CH_2)_m-LG$;
- 45 n es 1-3;
 y m es 2-3;
- con la condición de que si R^4 tiene el significado de Halógeno, $-NO_2$, $-N^+(Me)_3(W^-)$ o $-I^+R^{11}(W^-)$, R^3 tenga el significado de CF_3 , COR^9 , $COOR^{10}$, SOR^{10} , SO_2R^{10} , CN o NO_2 , y con la condición de que si R^6 tiene el significado de Halógeno, $-NO_2$, $-N^+(Me)_3(W^-)$ o $-I^+R^{11}(W^-)$, R^5 tenga el significado de CF_3 , COR^9 , $COOR^{10}$, SOR^{10} , SO_2R^{10} , CN o NO_2 ;
- 50 incluyendo isómeros E y Z y diastereómeros, mezclas de los mismos, y cualquier sal farmacéuticamente aceptable o complejo de los mismos.
- 55 Preferentemente, R^1 es un grupo protector de amina que comprende *terc*-butiloxicarbonilo (BOC), carbobenciloxi (Cbz) y 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc).

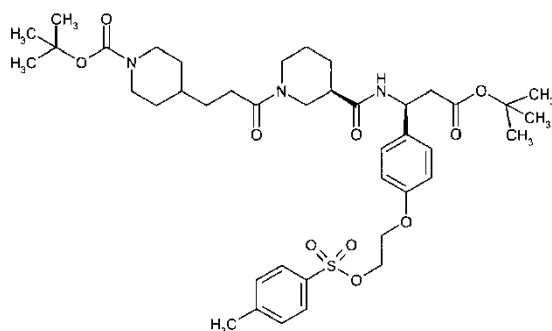
Otro compuesto preferido de Fórmula I es el Ejemplo 22

5 4-{3-[(3*R*)-3-((3-metoxi-1-[4-(2-[(4-metilfenil)sulfonil]oxi)etoxi)fenil]-3-oxopropil)carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Otro compuesto preferido de Fórmula I es el Ejemplo 23

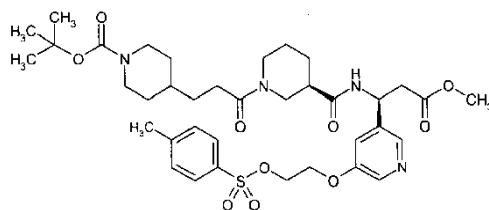
10 4-{3-[(3*R*)-3-((1*S*)-3-*tert*-butoxi-1-[4-(2-[(4-metilfenil)sulfonil]oxi)etoxi)-fenil]-3-oxopropil)carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



15

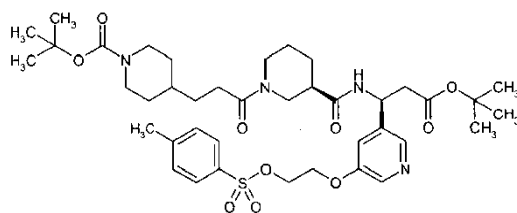
Otro compuesto preferido de Fórmula I es el Ejemplo 24

20 4-{3-[(3*R*)-3-((1*S*)-3-metoxi-1-[5-(2-[(4-metilfenil)sulfonil]oxi)etoxi]piridin-3-il]-3-oxopropil)carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



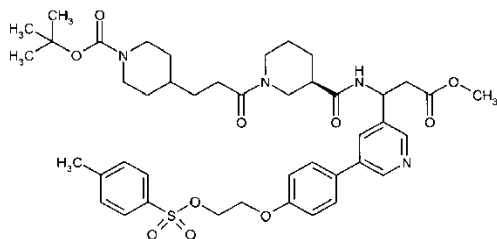
Otro compuesto preferido de Fórmula I es el Ejemplo 25

25 4-{3-[(3*R*)-3-((1*S*)-3-*tert*-butoxi-1-[5-(2-[(4-metilfenil)sulfonil]oxi)etoxi]-piridin-3-il]-3-oxopropil)carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



30 Otro compuesto preferido de Fórmula I es el Ejemplo 26

4-{3-[(3*R*)-3-{[3-metoxi-1-{5-[4-(2-[(4-metilfenil)sulfonyl]oxi)etoxi]fenil]-piridin-3-il}-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il}-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

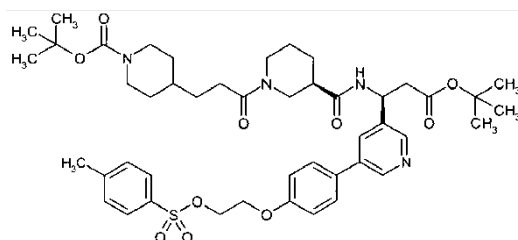


5

Otro compuesto preferido de Fórmula I es el Ejemplo 27

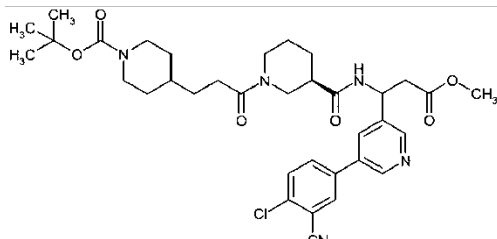
4-{3-[(3*R*)-3-{[(1*S*)-3-*tert*-butoxi-1-{5-[4-(2-[(4-metilfenil)sulfonyl]oxi)etoxi]-fenil]piridin-3-il}-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il}-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

10



Otro compuesto preferido de Fórmula I es el Ejemplo 28

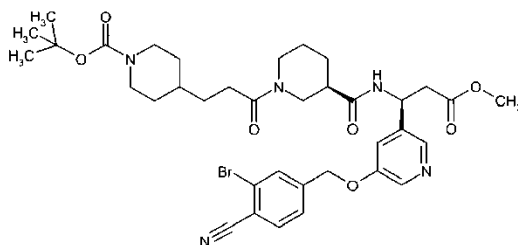
15 4-{3-[(3*R*)-3-{(1-[5-(4-cloro-3-cianofenil)]piridin-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil]-carbamoil]piperidin-1-il}-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



20 Otro compuesto preferido de Fórmula I es el Ejemplo 29

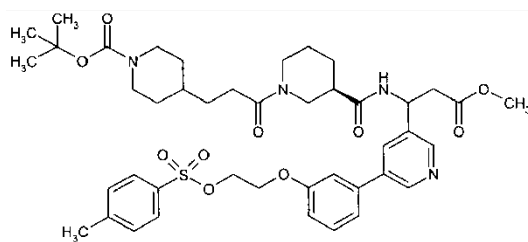
4-{3-[(3*R*)-3-{[(1*S*)-1-{5-[(3-bromo-4-cianobencil)oxi]piridin-3-il}-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il}-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

25



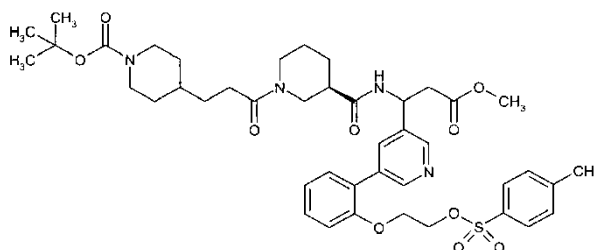
Otro compuesto preferido de Fórmula I es el Ejemplo 30

30 4-{3-[(3*R*)-3-{[3-metoxi-1-{5-[3-(2-[(4-metilfenil)sulfonyl]oxi)etoxi]fenil]-piridin-3-il}-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il}-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



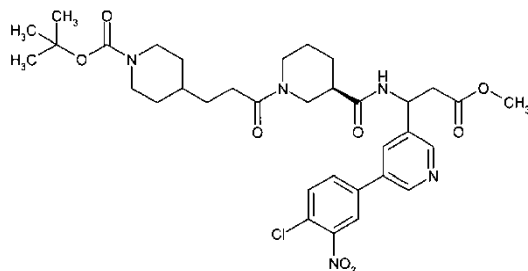
Otro compuesto preferido de Fórmula I es el Ejemplo 31

- 5 4-{3-[(3*R*)-3-[[3-metoxi-1-{5-[2-(2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi)etoxi]-fenil]piridin-3-il]-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



- 10 Otro compuesto preferido de Fórmula I es el Ejemplo 32

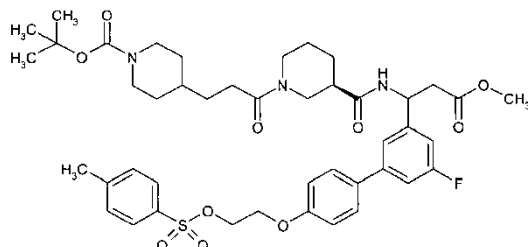
4-{3-[(3*R*)-3-((1-[5-(4-cloro-3-nitrofenil)]piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil)-carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



15

Otro compuesto preferido de Fórmula I es el Ejemplo 33

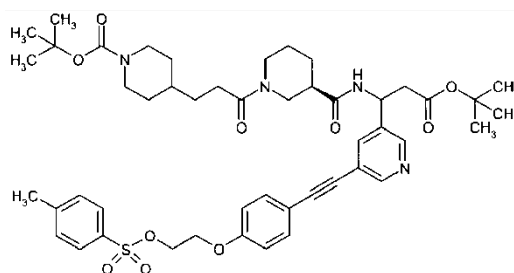
- 20 4-{3-[(3*R*)-3-((1-[5-fluoro-4'-(2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi)etoxi]bifenil-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



25

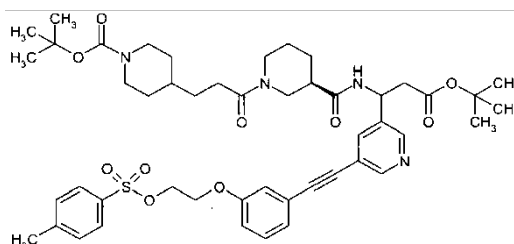
Otro compuesto preferido de Fórmula I es el Ejemplo 34

4-{3-[(3*R*)-3-[[1-(1*S*)-3-*terc*-butoxi-1-(5-[4-(2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi)-etoxi]fenil]etiril]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



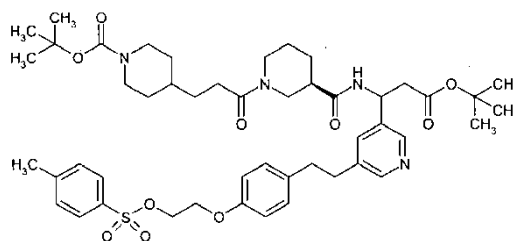
Otro compuesto preferido de Fórmula I es el Ejemplo 35

- 5 4-{3-[(3R)-3-[[[(1S)-3-*tert*-butoxi-1-(5-{3-(2-[[[(4-metilfenil)sulfonyl]oxi]-etoxi)fenil]etil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 10 Otro compuesto preferido de Fórmula I es el Ejemplo 36

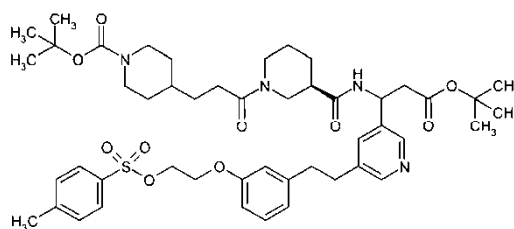
- 4-{3-[(3R)-3-[[[(1S)-3-*tert*-butoxi-1-(5-{2-[4-(2-[[[(4-metilfenil)sulfonyl]oxi]-etoxi)fenil]etil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 15

Otro compuesto preferido de Fórmula I es el Ejemplo 37

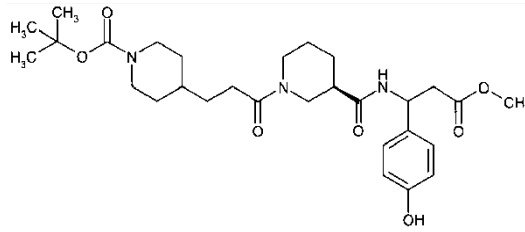
- 20 4-{3-[(3R)-3-[[[(1S)-3-*tert*-butoxi-1-(5-{2-[3-(2-[[[(4-metilfenil)sulfonyl]oxi]-etoxi)fenil]etil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 25

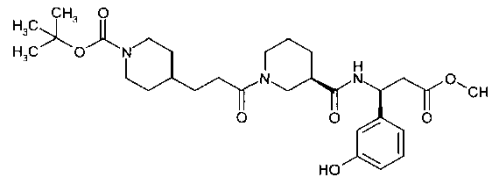
Otro compuesto preferido de Fórmula I es el Ejemplo 2b

- 4-{3-[(3R)-3-[[[1-(4-hidroxifenil)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



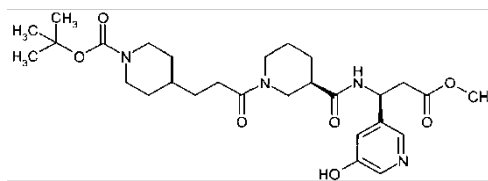
Otro compuesto preferido de Fórmula I es el Ejemplo 4e

- 5 4-{3-[(3R)-3-((1S)-1-[3-hidroxifenil]-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil)-piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



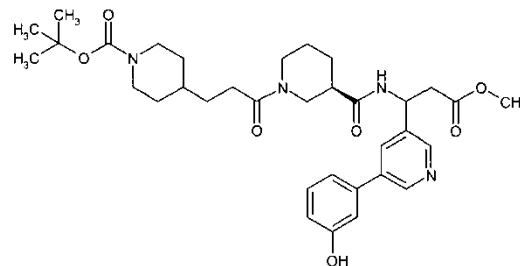
10 Otro compuesto preferido de Fórmula I es el Ejemplo 5e

- 4-{3-[(3R)-3-((1S)-1-[5-(hidroxi)piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil)-carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



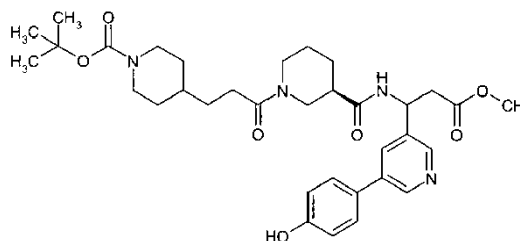
15 Otro compuesto preferido de Fórmula I es el Ejemplo 6a

- 20 4-{3-[(3R)-3-({1-[5-(3-hidroxifenil)piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil)-carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



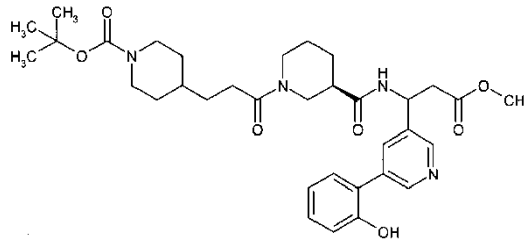
25 Otro compuesto preferido de Fórmula I es el Ejemplo 7a

- 4-{3-[(3R)-3-({1-[5-(4-hidroxifenil)piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil)-carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



30 Otro compuesto preferido de Fórmula I es el Ejemplo 8d

4-{3-[(3*R*)-3-((1-[5-(2-hidroxifenil)piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil)-carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

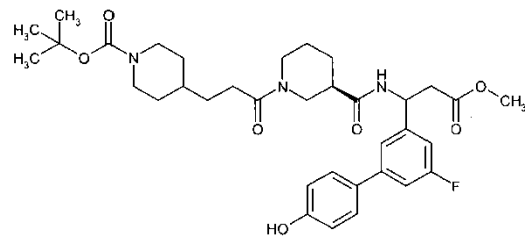


5

Otro compuesto preferido de Fórmula I es el Ejemplo 17d

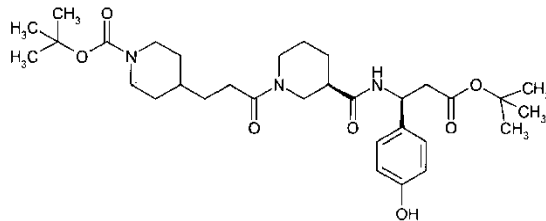
4-{3-[(3*R*)-3-((1-[5-fluoro-4'-hidroxibifenil-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil)-carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

10



Otro compuesto preferido de Fórmula I es el Ejemplo 23b

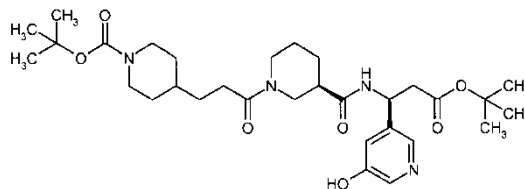
15 4-{3-[(3*R*)-3-((1*S*)-3-*tert*-butoxi-1-(4-hidroxifenil)-3-oxopropil)-carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



20 Otro compuesto preferido de Fórmula I es el Ejemplo 25e

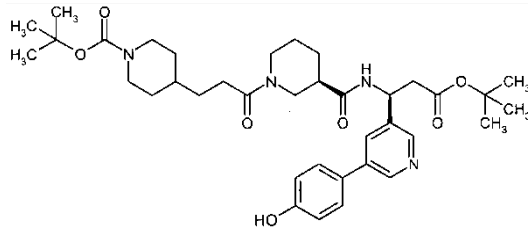
4-{3-[(3*R*)-3-((1*S*)-3-*tert*-butoxi-1-(5-hidroxipiridin-3-il)-3-oxopropil)-carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

25



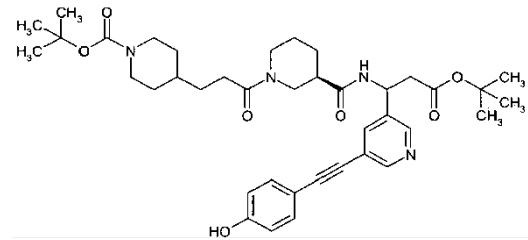
Otro compuesto preferido de Fórmula I es el Ejemplo 27d

30 4-{3-[(3*R*)-3-((1*S*)-3-*tert*-butoxi-1-[5-(4-hidroxifenil)piridin-3-il]-3-oxopropil)carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



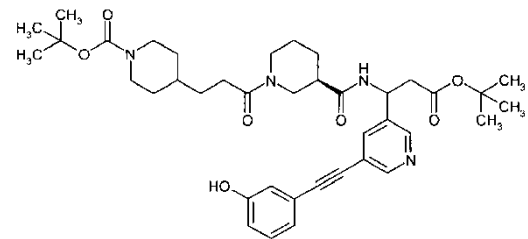
Otro compuesto preferido de Fórmula I es el Ejemplo 34a

- 5 4-(3-((3*R*)-3-[(3-*tert*-butoxi-1-{5-[(4-hidroxifenil)etnil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil}piperidin-1-il)-3-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 10 Otro compuesto preferido de Fórmula I es el Ejemplo 35a

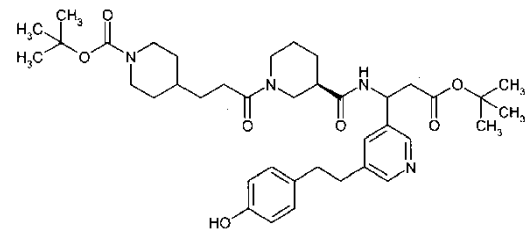
4-{3-[(3*R*)-3-[(1*S*)-3-*tert*-butoxi-1-{5-[(3-hidroxifenil)etnil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil}piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 15

Otro compuesto preferido de Fórmula I es el Ejemplo 36a

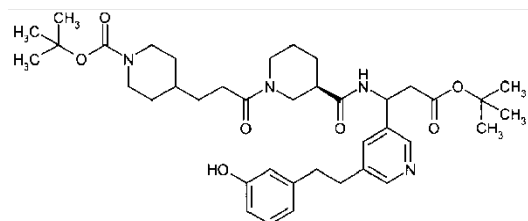
- 20 4-(3-((3*R*)-3-[(3-*tert*-butoxi-1-{5-[2-(4-hidroxifenil)etil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil}piperidin-1-il)-3-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 25

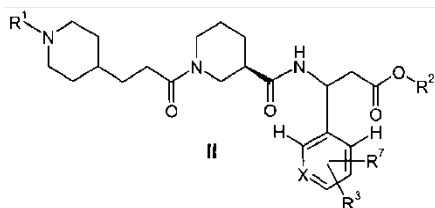
Otro compuesto preferido de Fórmula I es el Ejemplo 37a

4-(3-((3*R*)-3-[(3-*tert*-butoxi-1-{5-[2-(3-hidroxifenil)etil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil}piperidin-1-il)-3-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 30

El segundo aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula II:



5 en la que

R¹ es hidrógeno o un grupo protector de amina;
R² es hidrógeno o un grupo protector de carboxilo;
en la que al menos uno de R¹ y R² no es hidrógeno;

10 R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, F, CF₃, COR⁹, COOR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰, CN y NO₂;
preferentemente, R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, F, CF₃, CN, NO₂;

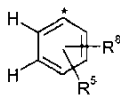
15 R⁷ se selecciona de entre el grupo que consiste en Y, -O(CH₂)_n-Y, -(OCH₂CH₂)_m-Y, Z, -OCH₂-Z; -CH₂-CH₂-Z, -
CH=CH-Z y -C≡C-Z;

X se selecciona de CH o N;
Y se selecciona de ¹⁸F o F;

20 R⁹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆); preferentemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), más preferentemente hidrógeno,
metilo, etilo o *terc*-butilo;

R¹⁰ es alquilo (C₁-C₆); preferentemente alquilo (C₁-C₄), más preferentemente metilo, etilo o *terc*-butilo;
Z es un grupo

25



en el que * indica el átomo de conexión de Z;

30 R⁵ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, CF₃, COR⁹, COOR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰, CN y NO₂;
preferentemente, R⁵ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, CF₃, CN, NO₂;

R⁸ se selecciona de entre el grupo que consiste en Y, -O(CH₂)_n-Y y -(OCH₂CH₂)_m-Y;

35 n es 1-3;

y m es 2-3;

40 con la condición de que si R⁷ tiene el significado de Y, R³ tenga el significado de CF₃, COR⁹, COOR¹⁰, SOR¹⁰,
SO₂R¹⁰, CN o NO₂ y

con la condición de que si R⁸ tiene el significado de Y, R⁵ tenga el significado de CF₃, COR⁹, COOR¹⁰, SOR¹⁰,
SO₂R¹⁰, CN o NO₂;

45 incluyendo isómeros E y Z y diastereómeros, mezclas de los mismos, y cualquier sal farmacéuticamente
aceptable o complejo de los mismos.

Preferentemente, R¹ es un grupo protector de amina seleccionado del grupo que comprende *terc*-butiloxicarbonilo
(BOC), carbobenciloxi (Cbz) y 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc).

50

Más preferentemente, R¹ es *terc*-butiloxicarbonilo (BOC) o carbobenciloxi (Cbz).

Aún más preferentemente, R¹ es *terc*-butiloxicarbonilo (BOC)

55 Preferentemente, R² es un grupo protector de carboxilo seleccionado del grupo que comprende metilo, etilo, propilo,
terc-butilo, bencilo y *p*-metoxibencilo.

Más preferentemente, R² se selecciona de entre el grupo que comprende metilo y *terc*-butilo.

Preferentemente, R¹ es un grupo protector de nitrógeno y R² es un grupo protector de carboxilo.

5 Más preferentemente, R¹ es *terc*-butiloxicarbonilo (BOC) y R² es metilo o *terc*-butilo.

Preferentemente, X es N.

Preferentemente, R¹ es *terc*-butiloxicarbonilo (BOC), R² es metilo o *terc*-butilo, y X es N.

10 Preferentemente, Y es ¹⁸F.

Preferentemente, Y es F.

15 En una forma de realización preferida, X es N y R³ es H y R⁷ es -O(CH₂)_n-F.

En una forma de realización preferida, X es N y R³ es H y R⁷ es -O(CH₂)_n-¹⁸F.

20 En una forma de realización preferida, X es N y R³ es H y R⁷ es -O(CH₂)_n-F y R¹ es BOC y R² es metilo o *terc*-butilo.

En una forma de realización preferida, X es N y R³ es H y R⁷ es -O(CH₂)_n-¹⁸F y R¹ es BOC y R² es metilo o *terc*-butilo.

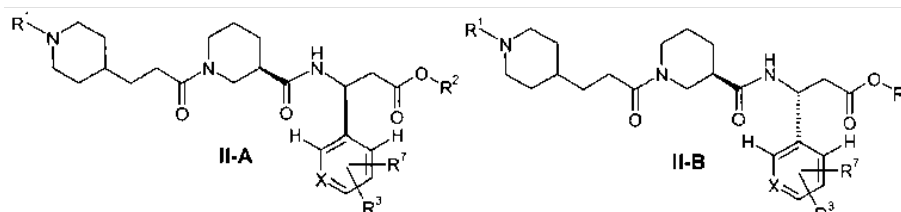
25 Los compuestos de Fórmula II se definen por la fórmula general y/o la combinación de las características ppreferidas como se definen anteriormente.

En una primera forma de realización, los compuestos de la Fórmula II se definen como diastereómeros individuales de Fórmula II-A; véase la estructura en la tabla B.

30 En una segunda forma de realización, los compuestos de Fórmula II se definen como mezcla de los dos diastereómeros de Fórmula II-A y Fórmula II-B; véase la estructura en la tabla B.

Las características preferidas como se describen anteriormente se incorporan en la presente memoria para todas las formas de realización.

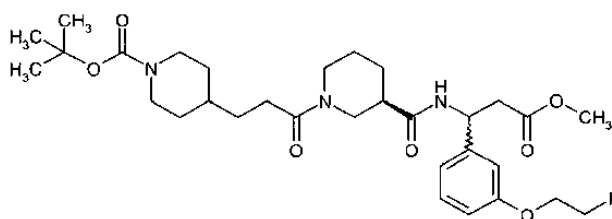
35 Tabla B: diastereómeros de Fórmula II



40 Los compuestos de Fórmula II-A y Fórmula II-B engloban además sales farmacéuticamente aceptables de un ácido o base inorgánico u orgánico de los mismos, hidratos, complejos, y solvatos de los mismos, y opcionalmente un vehículo, diluyente, adyuvante o excipientes farmacéuticamente aceptables.

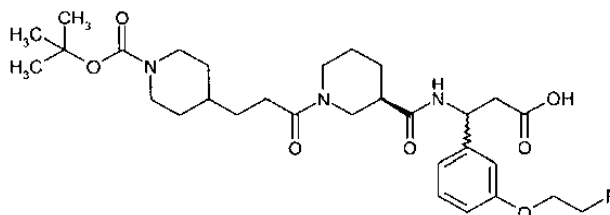
Un compuesto preferido de Fórmula II es el Ejemplo 1d

45 4-{3-[(3*R*)-3-((1-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil)-piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



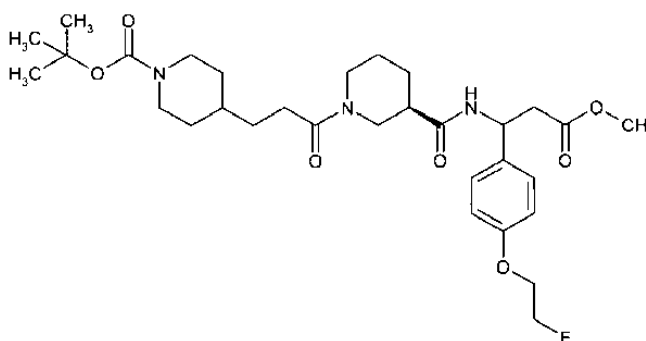
50 Otro compuesto preferido de Fórmula II es el Ejemplo 1e

5 **Ácido** 3-(((3*R*)-1-{3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-il)carbonil)amino)-3-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]propanoico



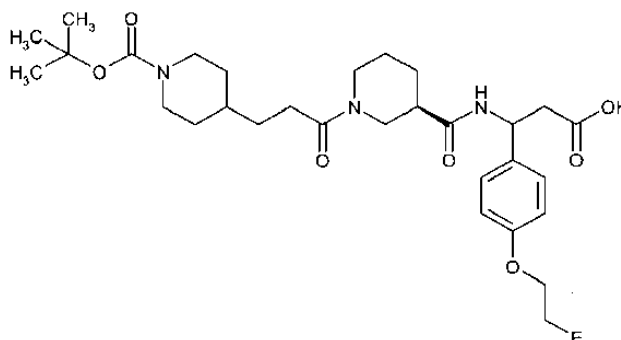
Otro compuesto preferido de Fórmula II es el Ejemplo 2c

10 4-{3-[(3*R*)-3-((1-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil)-piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



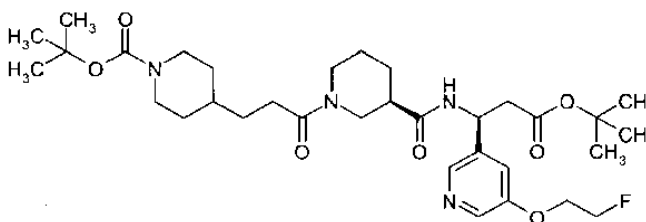
Otro compuesto preferido de Fórmula II es el Ejemplo 2d

15 **Ácido** 3-(((3*R*)-1-{3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-il)carbonil)amino)-3-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]propanoico



20 Otro compuesto preferido de Fórmula II es el Ejemplo 3a

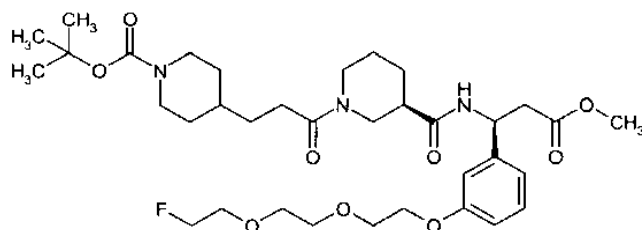
4-{3-[(3*R*)-3-((1*S*)-3-*tert*-butoxi-1-[5-(2-fluoroetoxi)piridin-3-il]-3-oxopropil)-carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



25

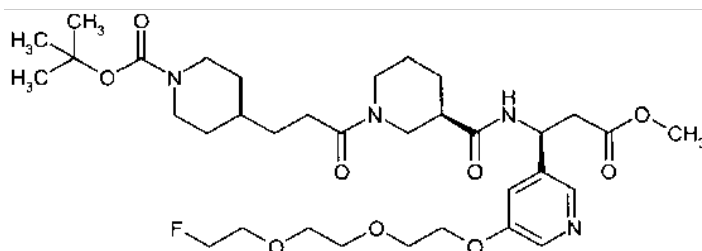
Otro compuesto preferido de Fórmula II es el Ejemplo 4f

30 4-{3-[(3*R*)-3-((1*S*)-1-(3-{2-[2-(2-fluoroetoxi)etoxi]etoxi}fenil)-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



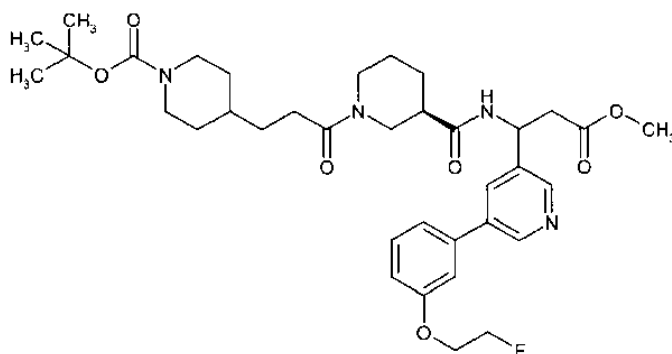
Otro compuesto preferido de Fórmula II es el Ejemplo 5f

- 5 4-{3-[(3R)-3-[(1S)-1-(5-{2-[2-(2-fluoroetoxi)etoxi]etoxi}piridin-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



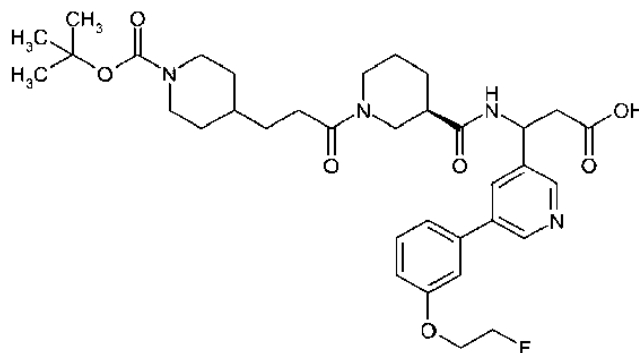
Otro compuesto preferido de Fórmula II es el Ejemplo 6b

- 10 4-{3-[(3R)-3-[[1-(5-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil]-carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



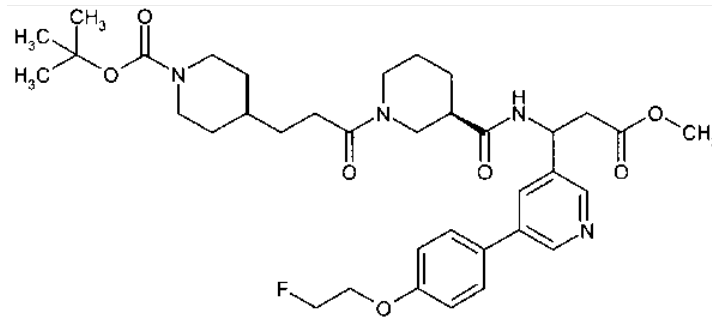
Otro compuesto preferido de Fórmula II es el Ejemplo 6c

- 15 20 Ácido 3-(((3R)-1-{3-[1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-il]carbonil)amino)-3-{5-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il}propanoico



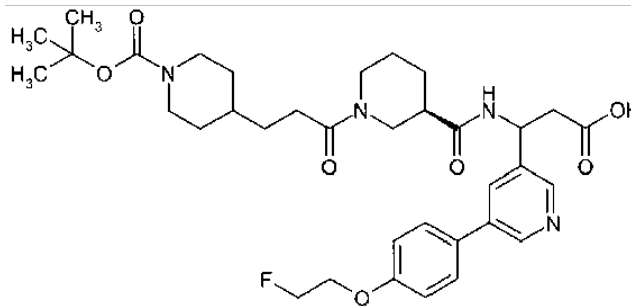
- 25 Otro compuesto preferido de Fórmula II es el Ejemplo 7b
- 4-{3-[(3R)-3-[[1-(5-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil]-carbamoil]piperidin-1-il]-3-

oxopropil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



5 Otro compuesto preferido de Fórmula II es el Ejemplo 7c

Ácido 3-(((3*R*)-1-{3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-il)carbonil)amino)-3-{5-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il}propanoico

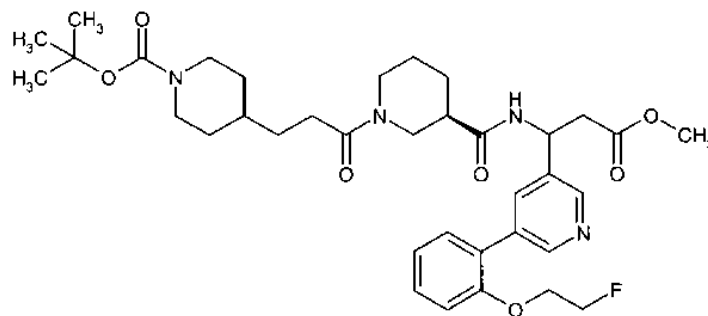


10

Otro compuesto preferido de Fórmula II es el Ejemplo 8e

4-(3-((3*R*)-3-[(1-{5-[2-(2-fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il}-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil]piperidin-1-il)-3-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

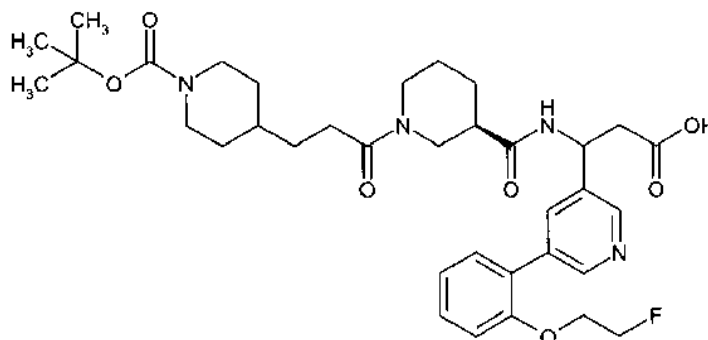
15



Otro compuesto preferido de Fórmula II es el Ejemplo 8f

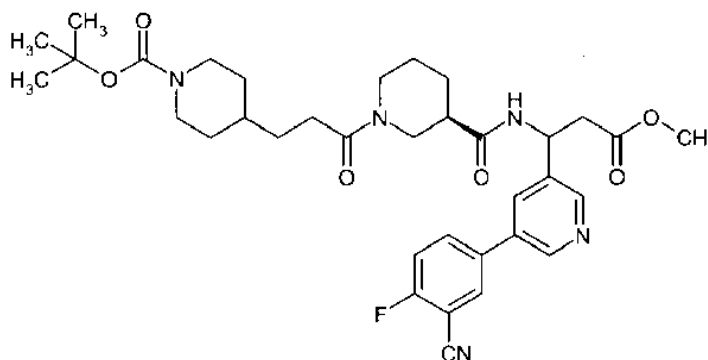
20

Ácido 3-(((3*R*)-1-{3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-il)carbonil)amino)-3-{5-[2-(2-fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il}propanoico



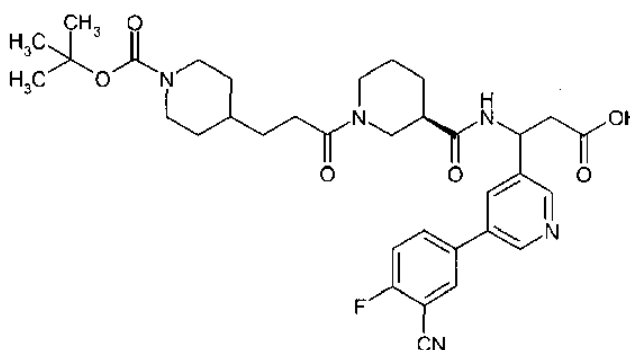
Otro compuesto preferido de Fórmula II es el Ejemplo 9a

5 4-{3-[(3*R*)-3-((1-[5-(3-ciano-4-fluorofenil)piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



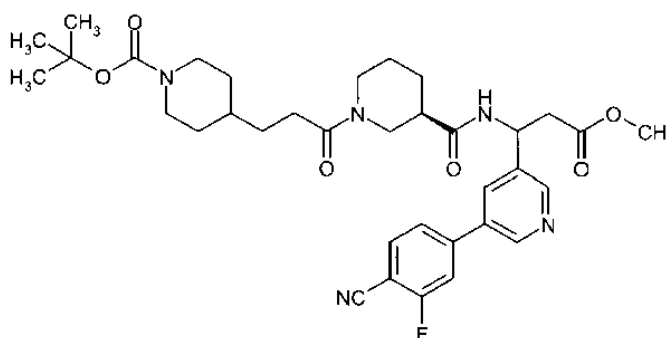
Otro compuesto preferido de Fórmula II es el Ejemplo 9b

10 Ácido 3-(((3*R*)-1-{3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-il]carbonil)amino)-3-[5-(3-ciano-4-fluorofenil)piridin-3-il]propanoico



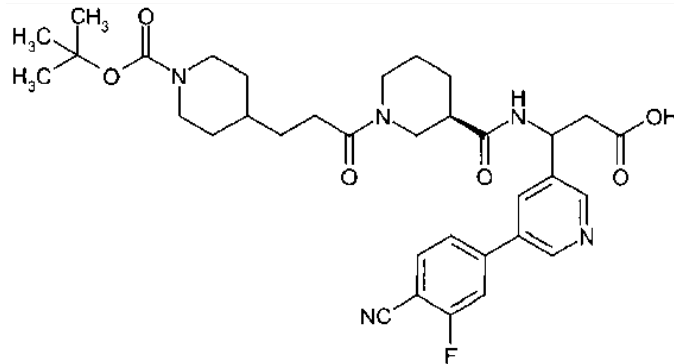
Otro compuesto preferido de Fórmula II es el Ejemplo 10a

20 4-{3-[(3*R*)-3-((1-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



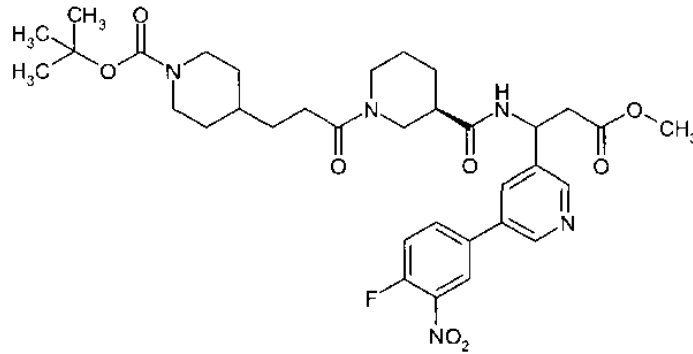
Otro compuesto preferido de Fórmula II es el Ejemplo 10b

25 Ácido 3-(((3*R*)-1-{3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-il]carbonil)amino)-3-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)piridin-3-il]propanoico



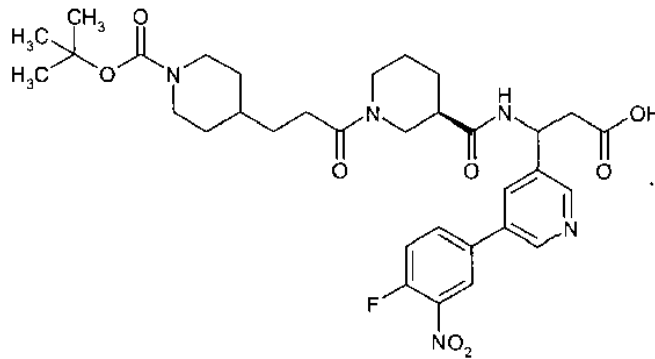
Otro compuesto preferido de Fórmula II es el Ejemplo 11a

- 5 4-{3-[(3*R*)-3-({1-[5-(4-fluoro-3-nitrofenil)piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil}carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



- 10 Otro compuesto preferido de Fórmula II es el Ejemplo 11b

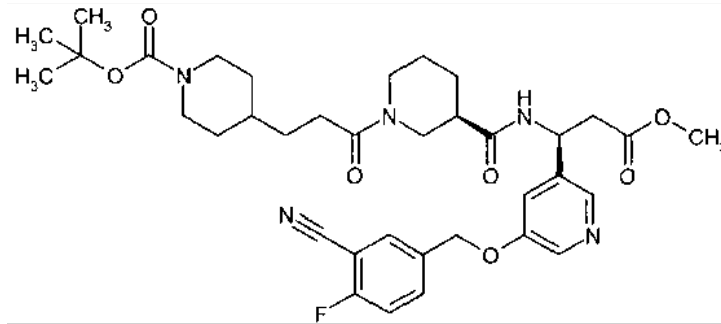
Ácido 3-({(3*R*)-1-{3-[1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-il}carbonil)amino)-3-[5-(4-fluoro-3-nitrofenil)piridin-3-il]propanoico



- 15

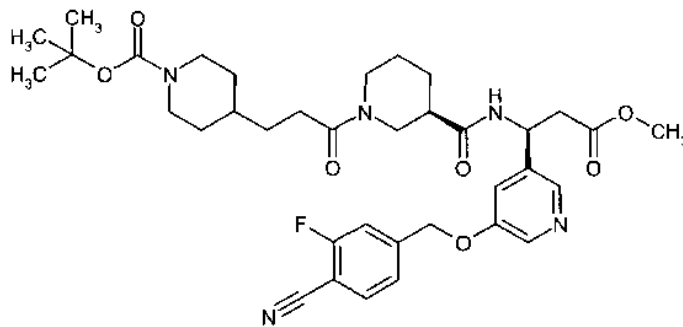
Otro compuesto preferido de Fórmula II es el Ejemplo 12a

- 20 4-{3-[(3*R*)-3-({(1*S*)-1-[5-[(3-ciano-4-fluorobencil)oxi]piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil}carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



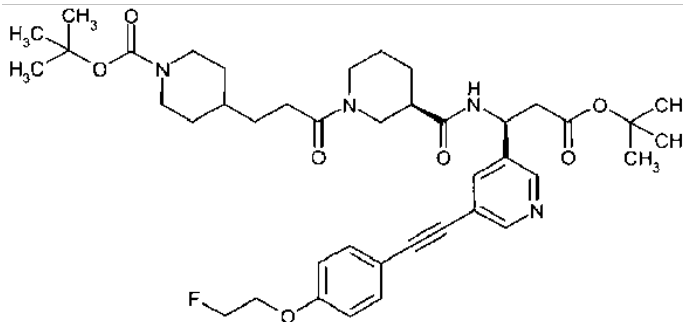
Otro compuesto preferido de Fórmula II es el Ejemplo 13a

- 5 4-{3-[(3*R*)-3-[(1*S*)-1-{5-[(4-ciano-3-fluorobencil)oxi]piridin-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il}-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 10 Otro compuesto preferido de Fórmula II es el Ejemplo 15a

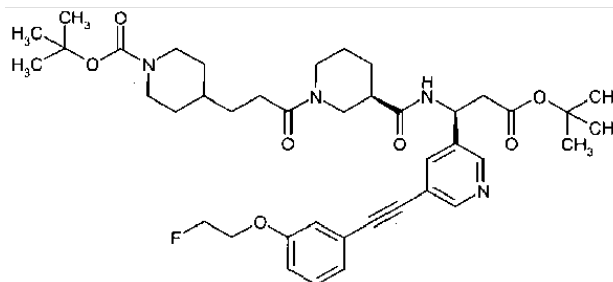
4-{3-[(3*R*)-3-[(1*S*)-3-*tert*-butoxi-1-(5-[[4-(2-fluoroetoxi)fenil]etinil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il}-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 15

Otro compuesto preferido de Fórmula II es el Ejemplo 16a

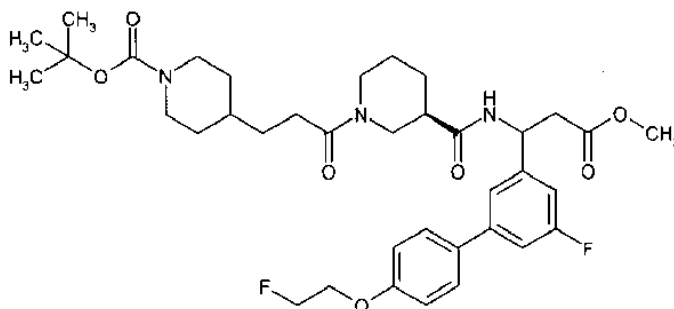
- 20 4-{3-[(3*R*)-3-[(1*S*)-3-*tert*-butoxi-1-(5-[[3-(2-fluoroetoxi)fenil]etinil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il}-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Otro compuesto preferido de Fórmula II es el Ejemplo 17e

- 25

4-{3-[(3*R*)-3-({1-[5-fluoro-4'-(2-fluoroetoxi)bifenil-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil}carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

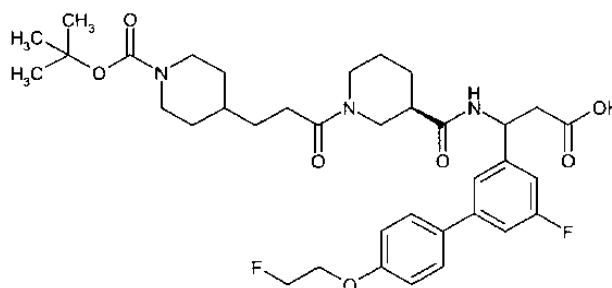


5

Otro compuesto preferido de Fórmula II es el Ejemplo 17f

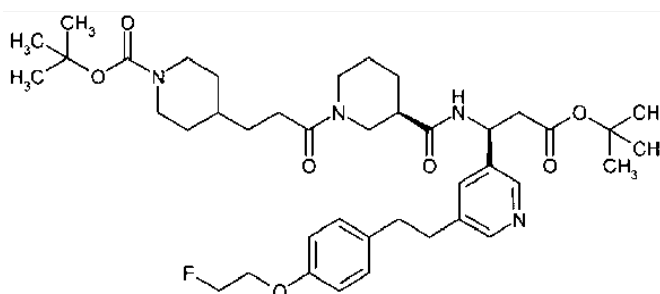
Ácido 3-(((3*R*)-1-{3-[1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-il]carbonil)amino)-3-[5-fluoro-4'-(2-fluoroetoxi)bifenil-3-il]propanoico

10



Otro compuesto preferido de Fórmula II es el Ejemplo 18a

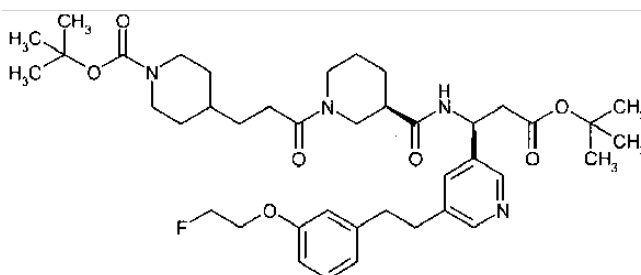
15 4-{3-[(3*R*)-3-({[(1*S*)-3-*terc*-butoxi-1-({[4-(2-fluoroetoxi)fenil]etil}piridin-3-il)3-oxopropil]carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



20

Otro compuesto preferido de Fórmula II es el Ejemplo 19a

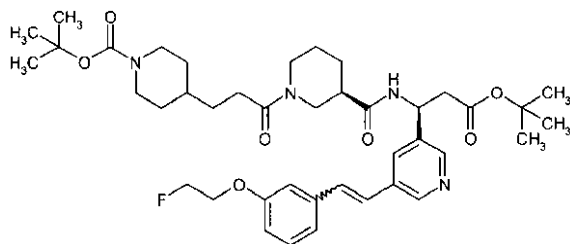
4-{3-[(3*R*)-3-({[(1*S*)-3-*terc*-butoxi-1-({[3-(2-fluoroetoxi)fenil]etil}piridin-3-il)3-oxopropil]carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



25

Otro compuesto preferido de Fórmula II es el Ejemplo 20

(*E/Z*) 4-{3-[(3*R*)-3-[(1*S*)-3-*tert*-butoxi-1-[[3-(2-fluoroetoxi)fenil]etenil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil}piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

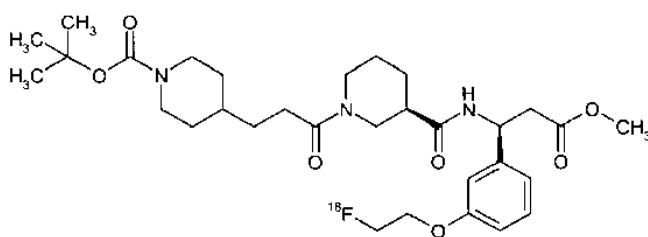


5

Otro compuesto preferido de Fórmula II es

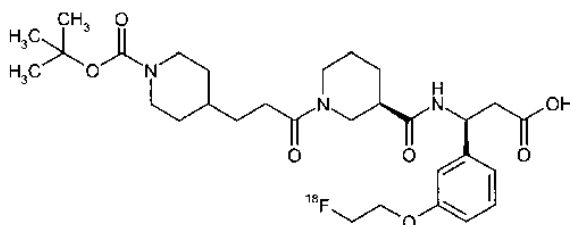
4-{3-[(3*R*)-3-[(1*S*)-1-{3-[2-¹⁸F]fluoroetilfenil}-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil}piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

10



Otro compuesto preferido de Fórmula II es

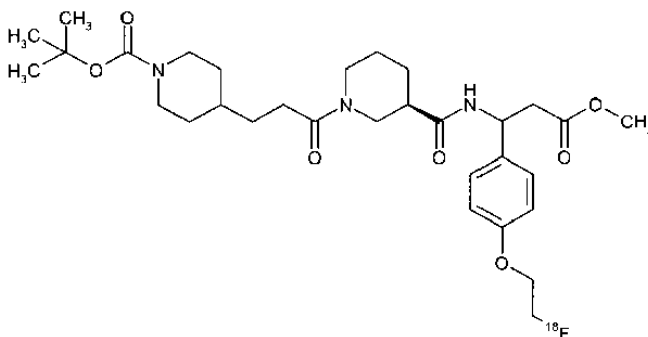
15 Ácido (3*S*)-3-(((3*R*)-1-{3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-il]carbonil)amino)-3-{3-[2-¹⁸F]fluoroetilfenil}propanoico



20

Otro compuesto preferido de Fórmula II es

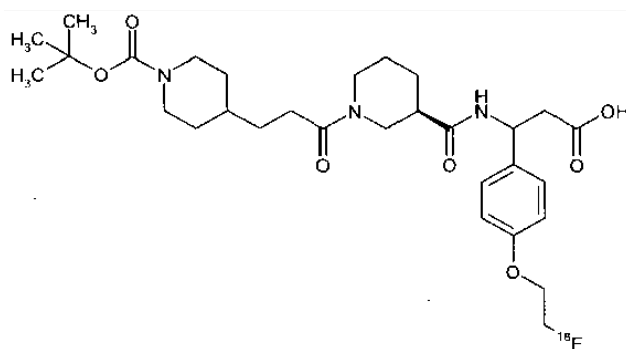
4-{3-[(3*R*)-3-[(1-4-(2-¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil}-piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



25

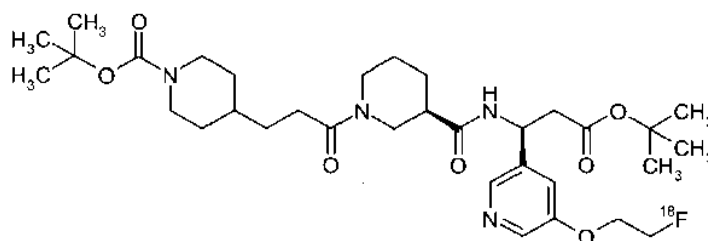
Otro compuesto preferido de Fórmula II es

30 Ácido 3-(((3*R*)-1-{3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-il]carbonil)amino)-3-{4-[2-¹⁸F]fluoroetilfenil}propanoico



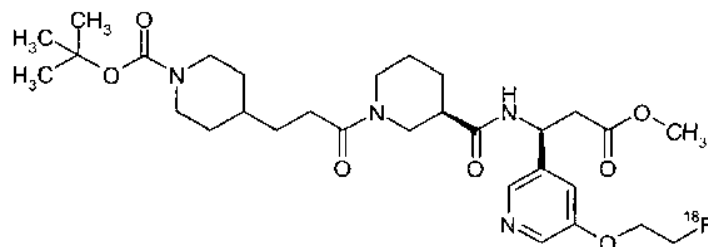
Otro compuesto preferido de Fórmula II es

- 5 4-{3-[(3*R*)-3-((1*S*)-3-*tert*-butoxi-1-[5-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)piridin-3-il]-3-oxopropil)-carbamoil]piperidin-1-il}-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



10 Otro compuesto preferido de Fórmula II es

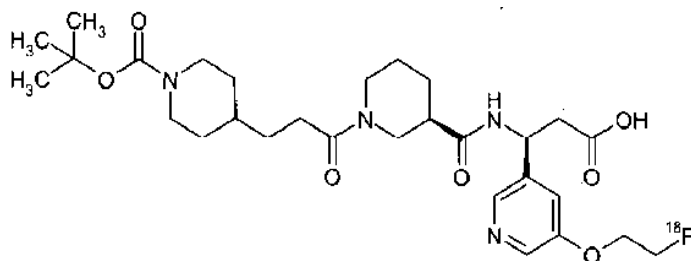
- 4-{3-[(3*R*)-3-((1*S*)-1-[5-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil]piperidin-1-il}-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



15

Otro compuesto preferido de Fórmula II es

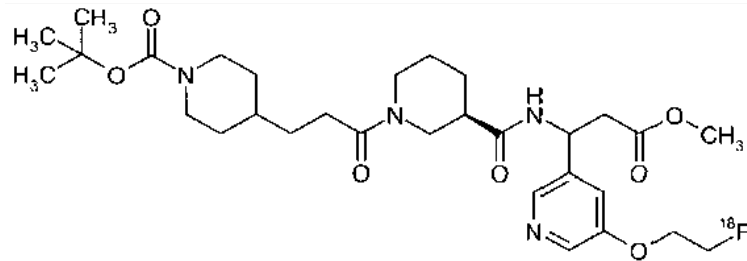
- 20 Ácido (3*S*)-3-(((3*R*)-1-{3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-il)carbonil)amino)-3-{5-[2-[¹⁸F]fluoroetoxi]piridin-3-il}propanoico



25

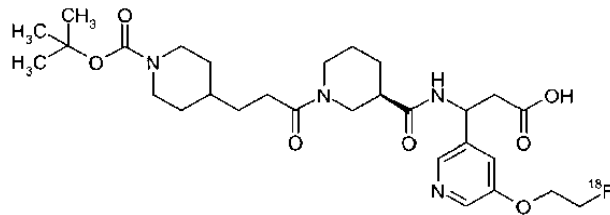
Otro compuesto preferido de Fórmula II es

- 4-(3-[(3*R*)-3-[(1-{5-[2-[¹⁸F]fluoroetoxi]piridin-3-il}-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil]piperidin-1-il}-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



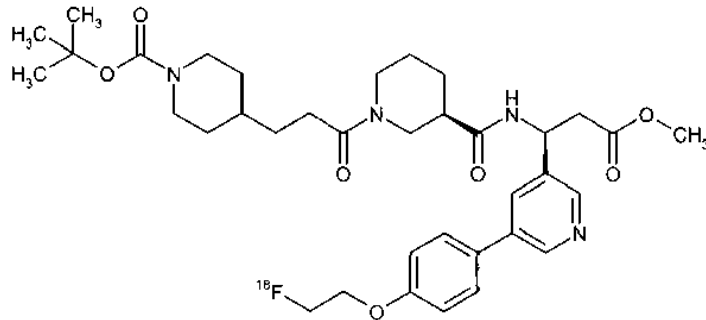
Otro compuesto preferido de Fórmula II es

- 5 Ácido 3-(((3*R*)-1-{3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-il]carbonil)amino)-3-(5-[2-¹⁸F]fluoroetoxilpiridin-3-il]propanoico



10 Otro compuesto preferido de Fórmula II es

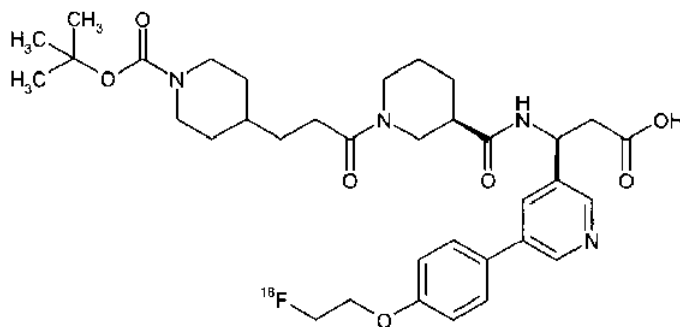
- 4-{3-[(3*R*)-3-[(1*S*)-1-(5-{4-[2-¹⁸F]fluoroetoxi]fenil}piridin-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil}piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



15

Otro compuesto preferido de Fórmula II es

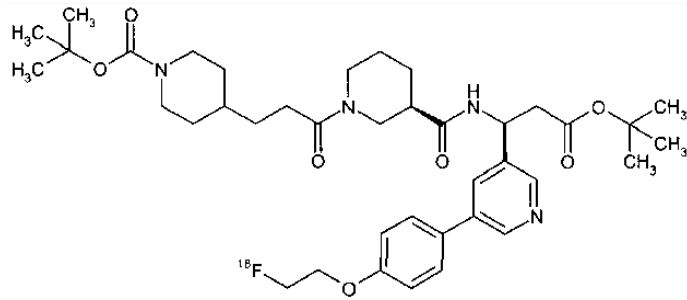
- 20 Ácido (3*S*)-3-(((3*R*)-1-{3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-il]-carbonil)amino)-3-(5-(4-[2-¹⁸F]fluoroetoxi]fenil]piridin-3-il]propanoico



25

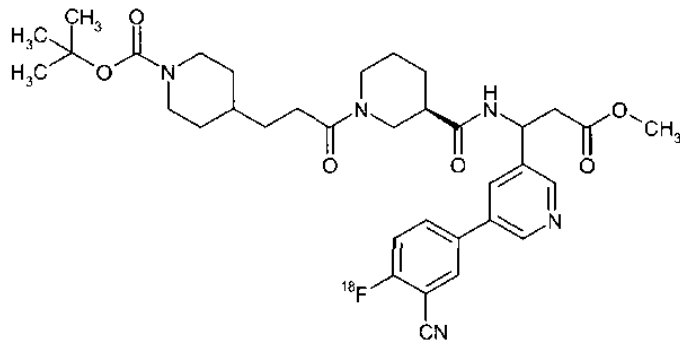
Otro compuesto preferido de Fórmula II es

- 4-{3-[(3*R*)-3-[(1*S*)-3-*tert*-butoxi-1-(5-{4-[2-¹⁸F]fluoroetoxi]fenil}piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil}piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



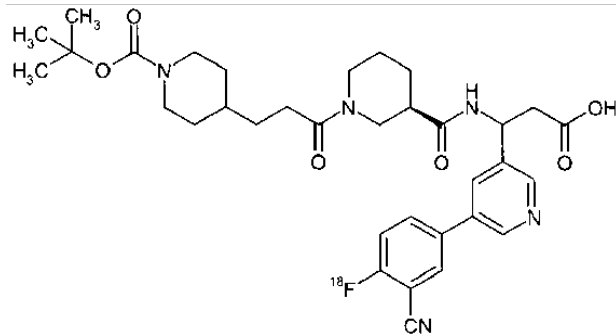
Otro compuesto preferido de Fórmula II es

- 5 4-(3-((3*R*)-3-[(1-{5-[3-ciano-4-¹⁸F]fluorofenil]piridin-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il)-3-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 10 Otro compuesto preferido de Fórmula II es

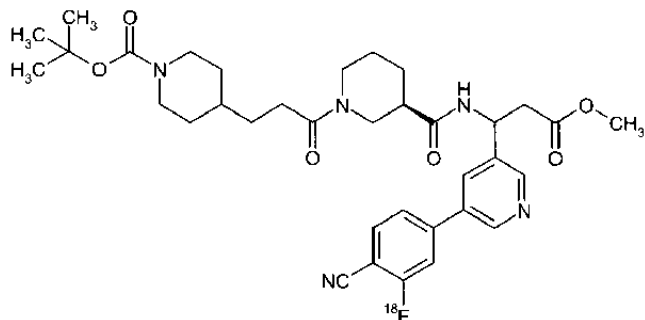
Ácido 3-(((3*R*)-1-{3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil]piperidin-3-il]carbonil)amino)-3-[5-(3-ciano-4-¹⁸F]fluorofenil]piridin-3-il]propanoico



- 15

Otro compuesto preferido de Fórmula II es

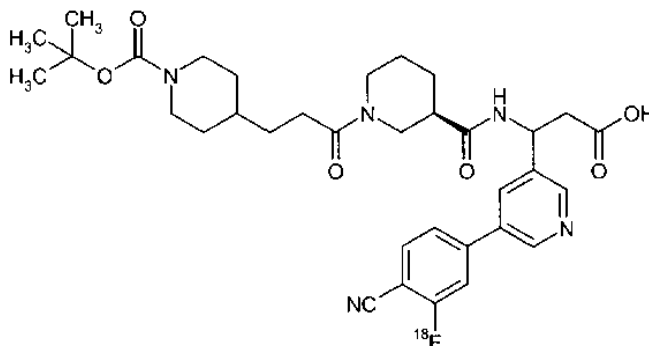
- 20 4-(3-((3*R*)-3-[(1-{5-[4-ciano-3-¹⁸F]fluorofenil]piridin-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il)-3-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Otro compuesto preferido de Fórmula II es

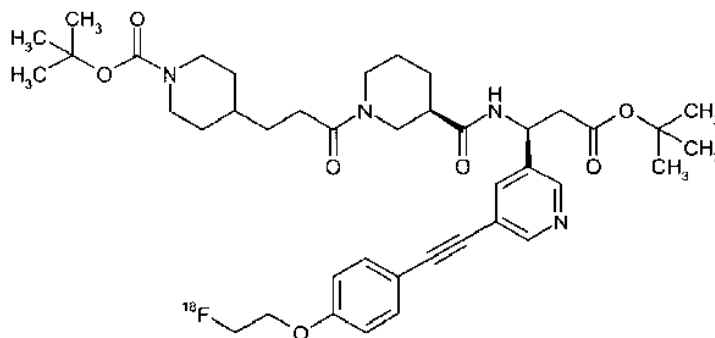
Ácido 3-(((3*R*)-1-{3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-il)carbonil)amino)-3-{5-[4-ciano-3-¹⁸F]fluorofenil]piridin-3-il}propanoico

5



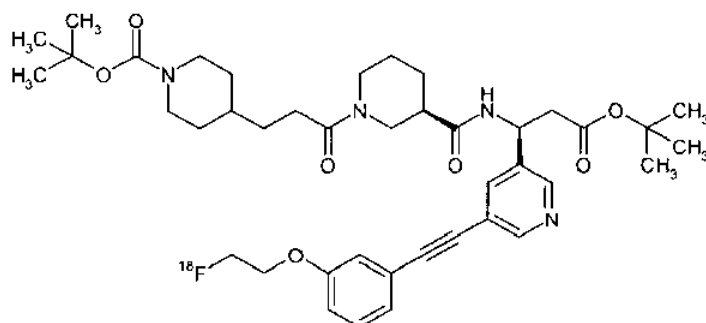
Otro compuesto preferido de Fórmula II es

10 4-{3-[(3*R*)-3-(((1*S*)-3-*tert*-butoxi-1-(5-{[4-(2-¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]etnil})piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil}piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



15 Otro compuesto preferido de Fórmula II es

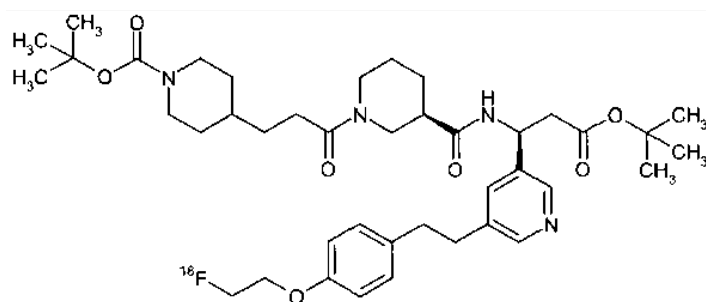
4-{3-[(3*R*)-3-(((1*S*)-3-*tert*-butoxi-1-(5-{[3-(2-¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]etnil})piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil}piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



20

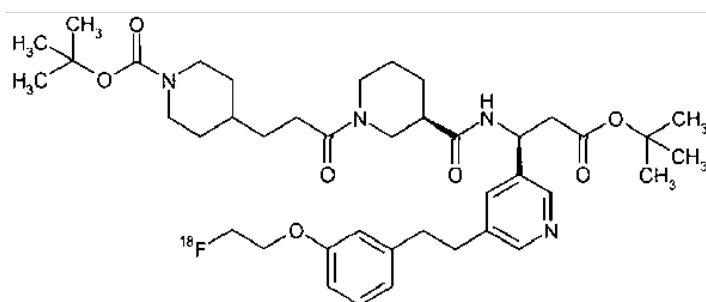
Otro compuesto preferido de Fórmula II es

25 4-{3-[(3*R*)-3-(((1*S*)-3-*tert*-butoxi-1-((4-(2-¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]etil)piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil}piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



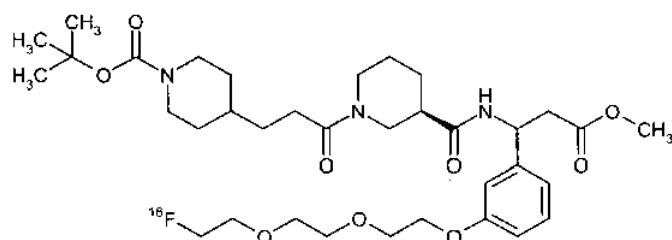
Otro compuesto preferido de Fórmula II es

- 5 4-{3-[(3*R*)-3-((1*S*)-3-*tert*-butoxi-1-((3-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil)etil)piridin-3-il)3-oxopropil]carbamoil}piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 10 Otro compuesto preferido de Fórmula II es

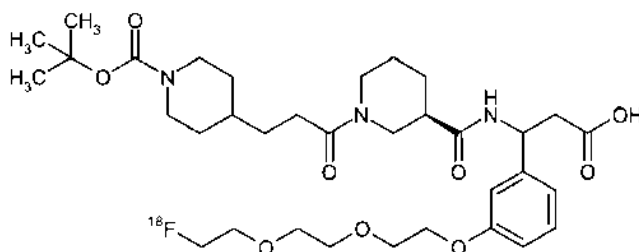
4-{3-[(3*R*)-3-((1-3-(2-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)etoxi)etoxi)fenil)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil}piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 15

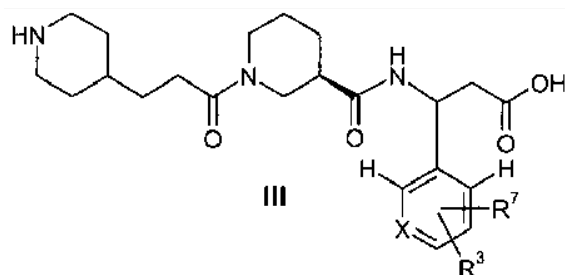
Otro compuesto preferido de Fórmula II es

- 20 Ácido 3-(((3*R*)-1-{3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-il]carbonil)amino)-3-[3-(2-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)etoxi)etoxi)fenil]propanoico



- 25

El tercer aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula III:



en la que

5 R^3 se selecciona de entre el grupo que consiste en H, F, CF_3 , COR^9 , $COOR^{10}$, SOR^{10} , SO_2R^{10} , CN y NO_2 ; preferentemente, R^3 se selecciona de entre el grupo que consiste en H, F, CF_3 , CN, NO_2 ;

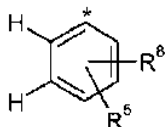
10 R^7 se selecciona de entre el grupo que consiste en Y, $-O(CH_2)_n-Y$, $-(OCH_2CH_2)_m-Y$, Z, $-OCH_2-Z$; $-CH_2-CH_2-Z$, $-CH=CH-Z$ y $-C\equiv C-Z$;

X se selecciona de CH o N;
Y se selecciona de ^{18}F o F;

15 R^9 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6); preferentemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), más preferentemente hidrógeno, metilo, etilo o *terc*-butilo;

R^{10} es alquilo (C_1-C_6); preferentemente alquilo (C_1-C_4), más preferentemente metilo, etilo o *terc*-butilo;

20 Z es un grupo



en el que * indica el átomo de conexión de Z;

25 R^5 se selecciona de entre el grupo que consiste en H, CF_3 , COR^9 , $COOR^{10}$, SOR^{10} , SO_2R^{10} , CN y NO_2 ; preferentemente, R^5 se selecciona de entre el grupo que consiste en H, CF_3 , CN, NO_2 ;

R^8 se selecciona de entre el grupo que consiste en Y, $-O(CH_2)_n-Y$ y $-(OCH_2CH_2)_m-Y$;

30 n es 1-3;
y m es 2-3;

35 con la condición de que si R^7 tiene el significado de Y, R^3 tenga el significado de CF_3 , COR^9 , $COOR^{10}$, SOR^{10} , SO_2R^{10} , CN o NO_2 y

con la condición de que si R^8 tiene el significado de Y, R^5 tenga el significado de CF_3 , COR^9 , $COOR^{10}$, SOR^{10} , SO_2R^{10} , CN o NO_2 ;

40 incluyendo isómeros E y Z y diastereómeros, mezclas de los mismos, y cualquier sal farmacéuticamente aceptable o complejo de los mismos.

Preferentemente, X es N.

45 Preferentemente, Y es ^{18}F .

Preferentemente, Y es F.

En una forma de realización preferida, X es N y R^3 es H y R^7 es $-O(CH_2)_n-F$.

50 En una forma de realización preferida, X es N y R^3 es H y R^7 es $-O(CH_2)_n-^{18}F$.

Los compuestos de Fórmula III se definen por la fórmula general y/o la combinación de las características preferidas como se definen anteriormente.

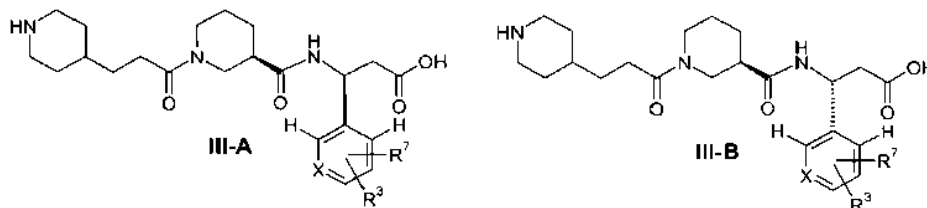
En una primera forma de realización, los compuestos de la Fórmula III se definen como diastereómeros individuales de Fórmula III-A; véase la estructura en la tabla C.

- 5 En una segunda forma de realización, los compuestos de la Fórmula III se definen como mezcla de los dos diastereómeros de Fórmula III-A y Fórmula III-B; véase la estructura en la tabla C.

Las características preferidas como se describen anteriormente se incorporan en la presente memoria para todas las formas de realización.

10

Tabla C: diastereómeros de Fórmula III



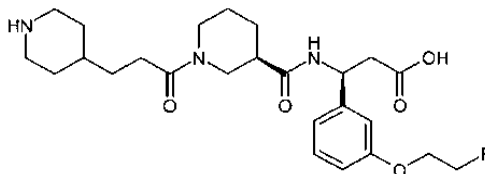
- 15 Los compuestos de Fórmula III-A y Fórmula III-B engloban además sales farmacéuticamente aceptables de un ácido o base inorgánico u orgánico de los mismos, hidratos, complejos, y solvatos de los mismos, y opcionalmente un vehículo, diluyente, adyuvante o excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 Los compuestos de Fórmula III pueden existir como iones bipolares. Se contempla que todas las formas de los compuestos, incluyendo el ácido libre, la base libre y los iones bipolares, están dentro del alcance de la presente invención. Es bien conocido en la técnica que los compuestos que contienen tanto grupos amino como carboxilo existen a menudo en equilibrio con sus formas bipolares. De este modo, cualquiera de los compuestos descritos en la presente memoria a lo largo del texto que contiene, por ejemplo, tanto grupos amino como carboxilo, también incluye la referencia a sus iones bipolares correspondientes.

25

Un compuesto preferido de Fórmula III es el Ejemplo 1

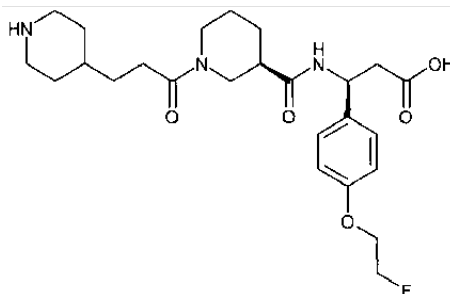
Ácido (3S)-3-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]-3-[[((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)-carbonil)amino]propanoico



30

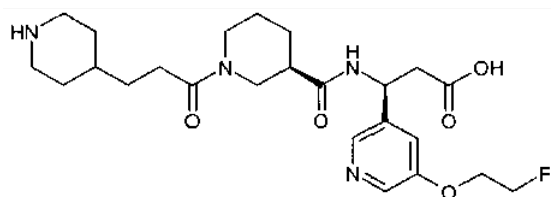
Otro compuesto preferido de Fórmula III es el Ejemplo 2

35 Ácido (3S)-3-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]-3-[[((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)-carbonil)amino]propanoico



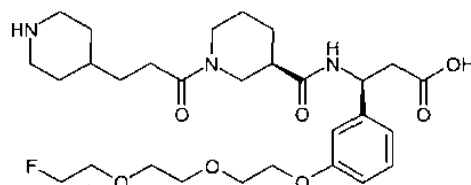
Otro compuesto preferido de Fórmula III es el Ejemplo 3

- 40 Ácido (3S)-3-[5-(2-fluoroetoxi)piridin-3-il]-3-[[((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)-carbonil)amino]propanoico



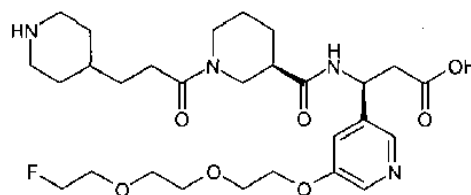
Otro compuesto preferido de Fórmula III es el Ejemplo 4

- 5 Ácido (3S)-3-(3-{2-[2-(2-fluoroetoxi)etoxi]etoxi}fenil)-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)-propanoil]piperidin-3-il]carbonil]amino]propanoico



- 10 Otro compuesto preferido de Fórmula III es el Ejemplo 5

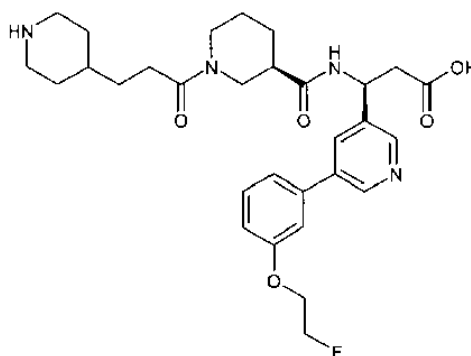
- Ácido (3S)-3-(5-{2-[2-(2-fluoroetoxi)etoxi]etoxi}piridin-3-il)-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)-propanoil]piperidin-3-il]carbonil]amino]propanoico



- 15

Otro compuesto preferido de Fórmula III es el Ejemplo 6

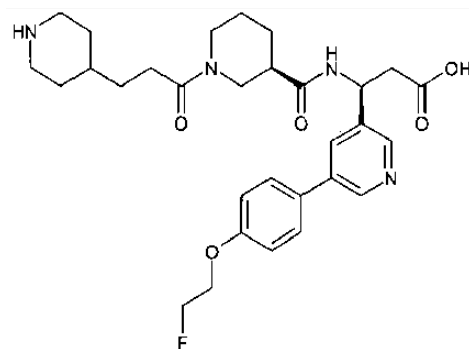
- 20 Ácido (3S)-3-(5-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il)-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]-piperidin-3-il]carbonil]amino]propanoico



- 25

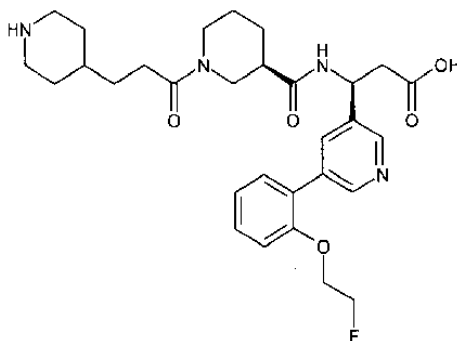
Otro compuesto preferido de Fórmula III es el Ejemplo 7

- Ácido (3S)-3-(5-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il)-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]-piperidin-3-il]carbonil]amino]propanoico



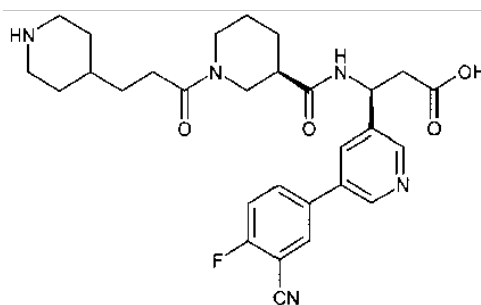
Otro compuesto preferido de Fórmula III es el Ejemplo 8

- 5 Ácido (3S)-3-[5-[2-(2-fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il]-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]-piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico



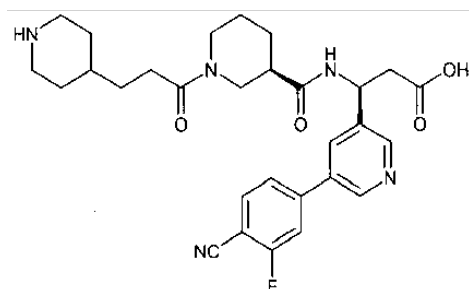
10 Otro compuesto preferido de Fórmula III es el Ejemplo 9

- Ácido (3S)-3-[5-(3-ciano-4-fluorofenil)piridin-3-il]-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]-piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico



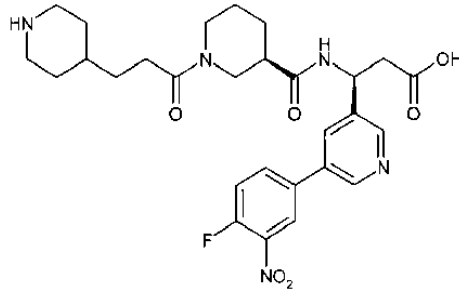
15 Otro compuesto preferido de Fórmula III es el Ejemplo 10

- 20 Ácido (3S)-3-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)piridin-3-il]-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]-piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico



Otro compuesto preferido de Fórmula III es el Ejemplo 11

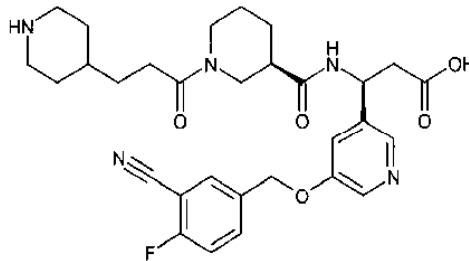
Ácido (3S)-3-[5-(4-fluoro-3-nitrofenil)piridin-3-il]-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]-piperidin-3-il]carbonil)amino]propanoico



5

Otro compuesto preferido de Fórmula III es el Ejemplo 12

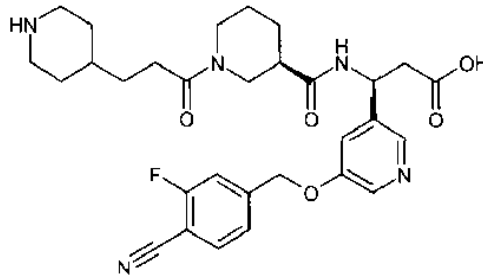
10 Ácido (3R)-3-[5-[(3-ciano-4-fluorobencil)oxi]piridin-3-il]-3-[[[(3S)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]-piperidin-3-il]carbonil)amino]propanoico



15

Otro compuesto preferido de Fórmula III es el Ejemplo 13

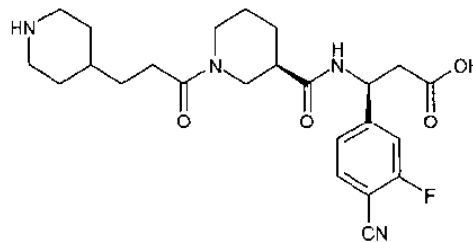
Ácido (3S)-3-[5-[(4-ciano-3-fluorobencil)oxi]piridin-3-il]-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]-piperidin-3-il]carbonil)amino]propanoico



20

Otro compuesto preferido de Fórmula III es el Ejemplo 14

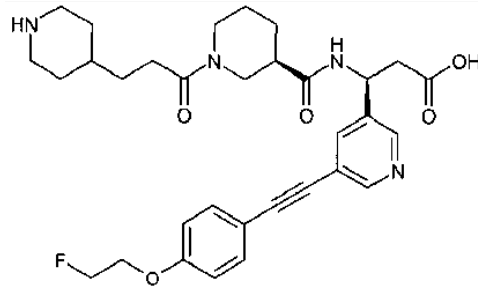
Ácido (3S)-3-(4-ciano-3-fluorofenil)-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]-carbonil)amino]propanoico



25

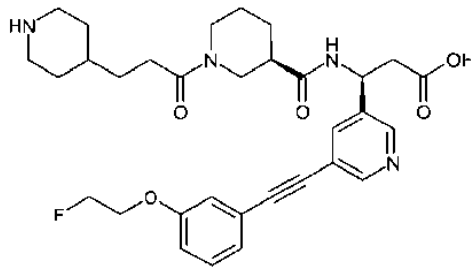
Otro compuesto preferido de Fórmula III es el Ejemplo 15

30 Ácido (3S)-3-(5-[[4-(2-fluoroetoxi)fenil]etil]piridin-3-il)-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]carbonil)amino]propanoico



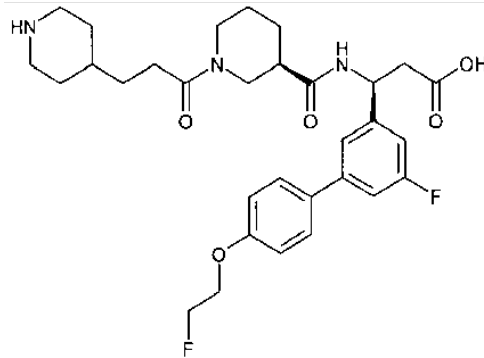
Otro compuesto preferido de Fórmula III es el Ejemplo 16

- 5 Ácido (3S)-3-(5-[[3-(2-fluoroetoxi)fenil]etnil]piridin-3-il)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)-propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico

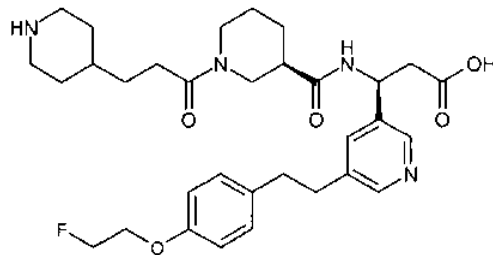


- 10 Otro compuesto preferido de Fórmula III es el Ejemplo 17

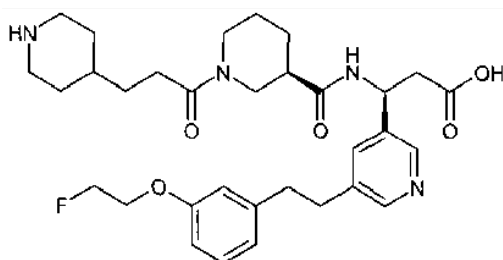
- Ácido (3S)-3-[5-fluoro-4'-(2-fluoroetoxi)bifenil-3-il]-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]-piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico



- 15 Otro compuesto preferido de Fórmula III es el Ejemplo 18
- 20 Ácido (3S)-3-(5-{2-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]etil}piridin-3-il)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)-propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico

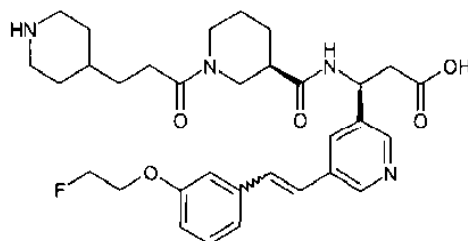


- 25 Otro compuesto preferido de Fórmula III es el Ejemplo 19
- Ácido (3S)-3-(5-{2-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]etil}piridin-3-il)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)-propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico



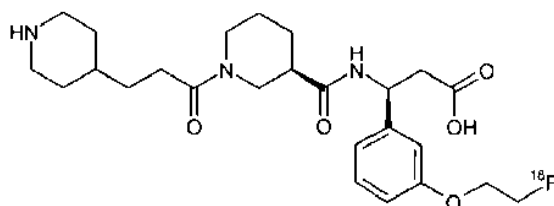
Otro compuesto preferido de Fórmula III es el Ejemplo 20

- 5 ácido (*EZ*) (3*S*)-3-(5-[[3-(2-fluoroetoxi)fenil]etenil]piridin-3-il)-3-[[((3*R*)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil]amino]propanoico



- 10 Otro compuesto preferido de Fórmula III es el Ejemplo 38

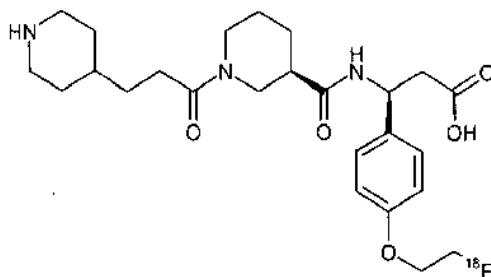
Ácido (3*S*)-3-[3-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]-3-[[((3*R*)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil]amino]propanoico



15

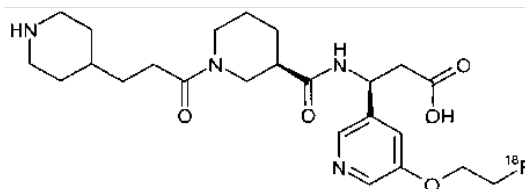
Otro compuesto preferido de Fórmula III es el Ejemplo 39

- 20 Ácido (3*S*)-3-[4-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]-3-[[((3*R*)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil]amino]propanoico



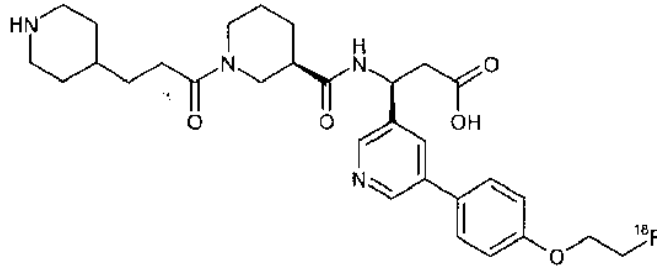
Otro compuesto preferido de Fórmula III es el Ejemplo 40

- 25 Ácido (3*S*)-3-[5-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)piridin-3-il]-3-[[((3*R*)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil]amino]propanoico



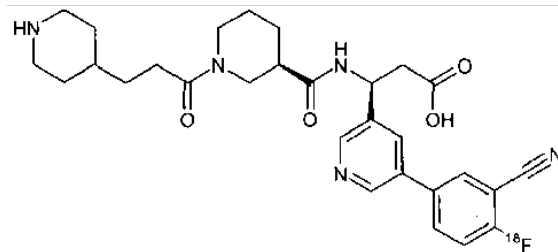
Otro compuesto preferido de Fórmula III es el Ejemplo 41

5 Ácido (3S)-3-[5-[4-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico



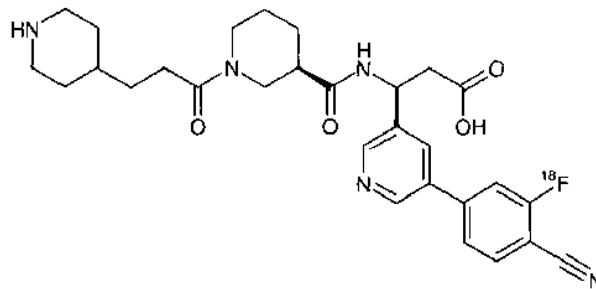
Otro compuesto preferido de Fórmula III es el Ejemplo 42

10 Ácido (3S)-3-[5-(3-ciano-4-[¹⁸F]fluorofenil)piridin-3-il)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico



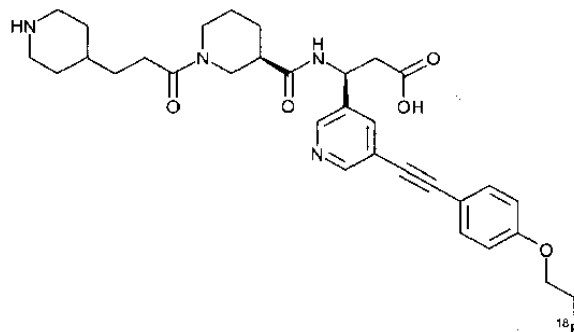
15 Otro compuesto preferido de Fórmula III es el Ejemplo 43

20 Ácido (3S)-3-[5-(4-ciano-3-[¹⁸F]fluorofenil)piridin-3-il)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico



Otro compuesto preferido de Fórmula III es el Ejemplo 44

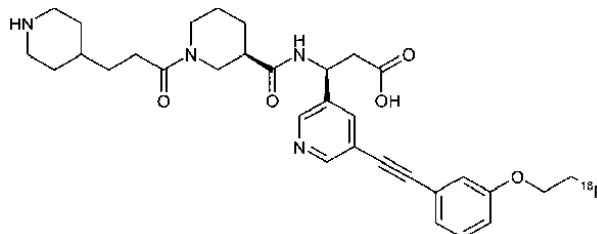
25 Ácido (3S)-3-[5-[4-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]etinil]piridin-3-il)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico



Otro compuesto preferido de Fórmula III es el Ejemplo 45

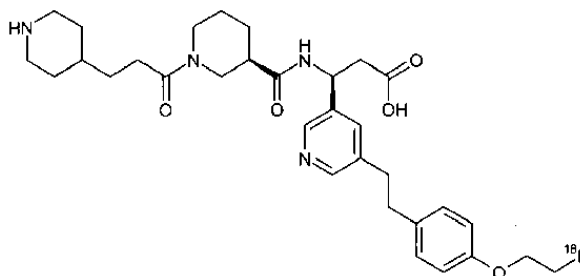
Ácido (3S)-3-(5-([3-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]etil)piridin-3-il)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)-propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico

5



Otro compuesto preferido de Fórmula III es el Ejemplo 46

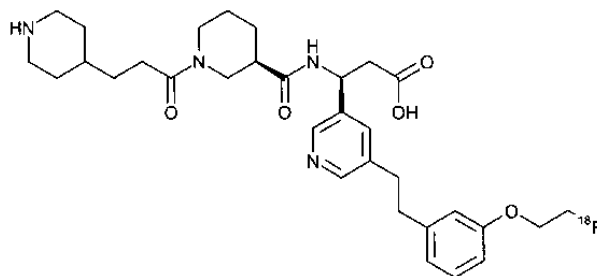
10 Ácido (3S)-3-(5-{2-[4-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]etil}piridin-3-il)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)-propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico



15 Otro compuesto preferido de Fórmula III es el Ejemplo 47

Ácido (3S)-3-(5-{2-[3-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]etil}piridin-3-il)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)-propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico

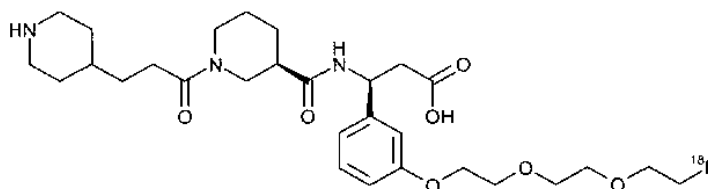
20



Otro compuesto preferido de Fórmula III es el Ejemplo 48

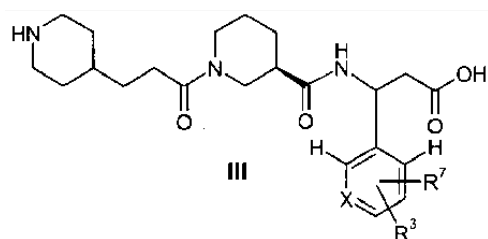
25 Ácido (3S)-3-(3-{2-[2-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)etoxi]etoxi}fenil)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)-propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico

25



30

El cuarto aspecto de la presente invención se refiere a métodos para la preparación de compuestos de Fórmula III



en la que

5 R^3 se selecciona de entre el grupo que consiste en H, F, CF_3 , COR^9 , $COOR^{10}$, SOR^{10} , SO_2R^{10} , CN y NO_2 ; preferentemente, R^3 se selecciona de entre el grupo que consiste en H, F, CF_3 , CN, NO_2 ;

R^7 se selecciona de entre el grupo que consiste en Y, $-O(CH_2)_n-Y$, $-(OCH_2CH_2)_m-Y$, Z, $-OCH_2-Z$; $-CH_2-CH_2-Z$, $-CH=CH-Z$ y $-C\equiv C-Z$;

10

X se selecciona de CH o N;
Y se selecciona de ^{18}F o F;

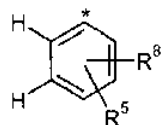
15

R^9 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6); preferentemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), más preferentemente hidrógeno, metilo, etilo o *terc*-butilo;

R^{10} es alquilo (C_1-C_6); preferentemente alquilo (C_1-C_4), más preferentemente metilo, etilo o *terc*-butilo;

Z es un grupo

20



en el que * indica el átomo de conexión de Z;

25 R^5 se selecciona de entre el grupo que consiste en H, CF_3 , COR^9 , $COOR^{10}$, SOR^{10} , SO_2R^{10} , CN y NO_2 ; preferentemente, R^5 se selecciona de entre el grupo que consiste en H, CF_3 , CN, NO_2 ;

R^8 se selecciona de entre el grupo que consiste en Y, $-O(CH_2)_n-Y$ y $-(OCH_2CH_2)_m-Y$;

30

n es 1-3;
y m es 2-3;

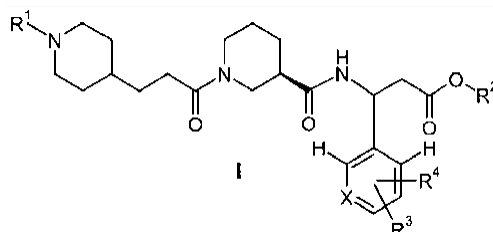
con la condición de que si R^7 tiene el significado de Y, R^3 tenga el significado de CF_3 , COR^9 , $COOR^{10}$, SOR^{10} , SO_2R^{10} , CN o NO_2 y

35

con la condición de que si R^8 tiene el significado de Y, R^5 tenga el significado de CF_3 , COR^9 , $COOR^{10}$, SOR^{10} , SO_2R^{10} , CN o NO_2 ;

partiendo de compuestos de Fórmula I,

40



en la que

45 R^1 es hidrógeno o un grupo protector de amina;
 R^2 es hidrógeno o un grupo protector de carboxilo;
en la que al menos uno de R^1 y R^2 no es H;

R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, F, CF₃, COR⁹, COOR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰, CN y NO₂; preferentemente, R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, F, CF₃, CN, y NO₂;

5 R⁴ se selecciona de entre el grupo que consiste en OH, Halógeno, -NO₂, -N⁺(Me)₃(W), -I⁺R¹¹(W), -O(CH₂)_n-LG, -(OCH₂CH₂)_m-LG, Q, -OCH₂-Q; -CH₂-CH₂-Q, -CH=CH-Q y -C≡C-Q; preferentemente, R⁴ se selecciona de entre el grupo que consiste en OH, Halógeno, -N⁺(Me)₃(W), -O(CH₂)_n-LG, -(OCH₂CH₂)_m-LG, Q, -OCH₂-Q; -CH₂-CH₂-Q, -CH=CH-Q y -C≡C-Q;

10 X se selecciona de CH o N;
LG es un grupo saliente;

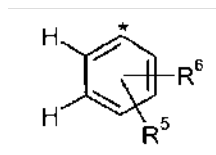
R⁹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆); preferentemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), más preferentemente hidrógeno, metilo, etilo o *tert*-butilo;

15 R¹⁰ es alquilo (C₁-C₆); preferentemente alquilo (C₁-C₄), más preferentemente metilo, etilo o *tert*-butilo;

R¹¹ se selecciona de entre el grupo que consiste en fenilo, (4-metil)fenilo, (4-metoxi)fenilo, 2-furanilo y 2-tienilo; preferentemente, R¹¹ se selecciona de entre el grupo que consiste en (4-metoxi)fenilo y 2-tienilo;

20 W se selecciona de entre el grupo que comprende CF₃(S(O)₂O)⁻, anión yoduro, anión bromuro y CF₃C(O)O⁻; preferentemente W se selecciona de entre el grupo CF₃(S(O)₂O)⁻, anión bromuro y CF₃C(O)O⁻;

25 Q es un grupo



en el que * indica el átomo de conexión de Q;

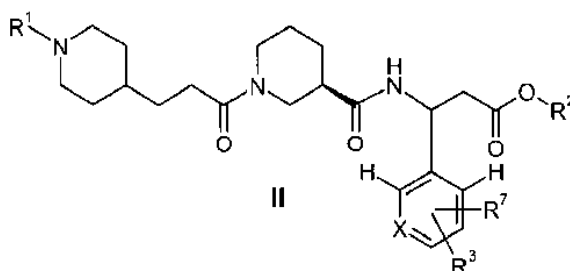
30 R⁵ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, CF₃, COR⁹, COOR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰, CN y NO₂; preferentemente, R⁵ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, CF₃, CN, y NO₂

R⁶ se selecciona de entre el grupo que consiste en OH, Halógeno, -NO₂, -N⁺(Me)₃(W), -I⁺R¹¹(W), -O(CH₂)_n-LG y -(OCH₂CH₂)_m-LG; preferentemente, R⁶ se selecciona de entre el grupo que consiste en OH, Halógeno, -N⁺(Me)₃(W), -O(CH₂)_n-LG y -(OCH₂CH₂)_m-LG;

35 n es 1-3;
y m es 2-3;

40 con la condición de que si R⁴ tiene el significado de Halógeno, -NO₂, -N⁺(Me)₃(W) o -I⁺R¹¹(W), R³ tenga el significado de CF₃, COR⁹, COOR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰, CN o NO₂, y con la condición de que si R⁶ tiene el significado de Halógeno, -NO₂, -N⁺(Me)₃(W) o -I⁺R¹¹(W), R⁵ tenga el significado de CF₃, COR⁹, COOR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰, CN o NO₂;

45 y una reacción de fluoración para obtener compuestos de Fórmula II,



en la que

50 R¹ es hidrógeno o un grupo protector de amina;

R² es hidrógeno o un grupo protector de carboxilo;

en la que al menos uno de R¹ y R² no es hidrógeno;

5 R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, F, CF₃, COR⁹, COOR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰, CN y NO₂; preferentemente, R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, F, CF₃, CN, NO₂;

R⁷ se selecciona de entre el grupo que consiste en Y, -O(CH₂)_n-Y, -(OCH₂CH₂)_m-Y, Z, -OCH₂-Z; -CH₂-CH₂-Z, -CH=CH-Z y -C≡C-Z;

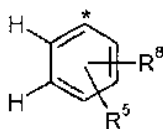
10 X se selecciona de CH o N;

Y se selecciona de ¹⁸F o F;

15 R⁹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆); preferentemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), más preferentemente hidrógeno, metilo, etilo o *terc*-butilo;

R¹⁰ es alquilo (C₁-C₆); preferentemente alquilo (C₁-C₄), más preferentemente metilo, etilo o *terc*-butilo;

20 Z es un grupo



en el que * indica el átomo de conexión de Z;

25 R⁵ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, CF₃, COR⁹, COOR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰, CN y NO₂; preferentemente, R⁵ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, CF₃, CN, NO₂;

R⁸ se selecciona de entre el grupo que consiste en Y, -O(CH₂)_n-Y y -(OCH₂CH₂)_m-Y;

30 n es 1-3;
y m es 2-3;

35 con la condición de que si R⁷ tiene el significado de Y, R³ tenga el significado de CF₃, COR⁹, COOR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰, CN o NO₂, y

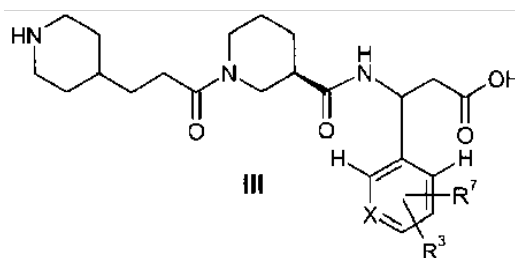
con la condición de que si R⁸ tiene el significado de Y, R⁵ tenga el significado de CF₃, COR⁹, COOR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰, CN o NO₂;

40 y escisión del grupo o grupos protectores

o

45 reacción de compuestos de Fórmula I con un reactivo de ¹⁸F o F o una unidad estructural de ¹⁸F o F y escisión de los grupos protectores para obtener compuestos de Fórmula III.

Además, el cuarto aspecto de la presente invención se refiere a métodos para preparar compuestos de Fórmula III

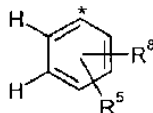


50 en la que

R³ es H, F, CF₃, CN o NO₂;

R^7 es Y, $-O(CH_2)_n-Y$, $-(OCH_2CH_2)_m-Y$, Z, $-OCH_2-Z$; $-CH_2-CH_2-Z$, $-CH=CH-Z$ o $-C\equiv C-Z$;
 X se selecciona de CH o N;
 Y es ^{18}F o F;
 Z es un grupo

5

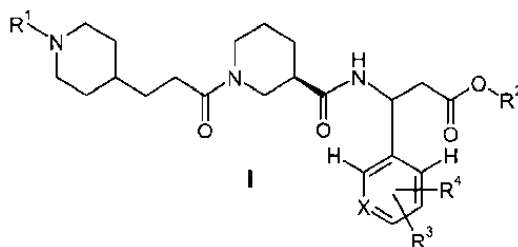


en el que * indica el átomo de conexión de Z;
 R^5 es H, CF_3 , CN o NO_2 ;
 R^8 es Y, $-O(CH_2)_n-Y$ o $-(OCH_2CH_2)_m-Y$;
 n es 1-3;
 y m es 2-3,

10

partiendo de compuestos de Fórmula I,

15



en la que

20

R^1 es hidrógeno o un grupo protector de amina;
 R^2 es hidrógeno o un grupo protector de carboxilo;
 en la que al menos uno de R^1 y R^2 no es H;
 R^3 es H, F, CF_3 , CN y NO_2 ;

25

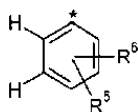
R^4 es OH, Halógeno, $-N^+(Me)_3(W)$, $-O(CH_2)_n-LG$, $-(OCH_2CH_2)_m-LG,Q$, $-OCH_2-Q$; $-CH_2-CH_2-Q$, $-CH=CH-Q$ y $-C\equiv C-Q$;

X se selecciona de CH o N;

LG es un grupo saliente;

30

W es $CF_3(S(O)_2O^-)$, anión bromuro y $CF_3C(O)O^-$;
 Q es un grupo



35

en el que * indica el átomo de conexión de Q;
 R^5 es H, CF_3 , CN y NO_2 ;
 R^6 es OH, Halógeno, $-N^+(Me)_3(W)$, $-O(CH_2)_n-LG$ y $-(OCH_2CH_2)_m-LG$;
 n es 1-3;
 y m es 2-3;

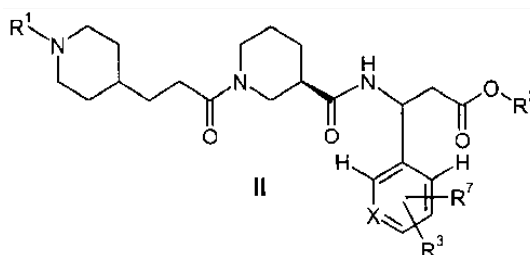
40

con la condición de que si R^4 tiene el significado de Halógeno o $-N^+(Me)_3(W)$, R^3 tenga el significado de CF_3 , CN o NO_2 y

45

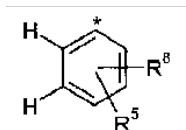
con la condición de que si R^6 tiene el significado de Halógeno o $-N^+(Me)_3(W)$, R^5 tenga el significado de CF_3 , CN o NO_2 ;

y una reacción de fluoración para obtener compuestos de Fórmula II,



en la que

- 5 R¹ es hidrógeno o un grupo protector de amina;
 R² es hidrógeno o un grupo protector de carboxilo;
 en la que al menos uno de R¹ y R² no es hidrógeno;
 R³ es H, F, CF₃, CN y NO₂;
 R⁷ es Y, -O(CH₂)_n-Y, -(OCH₂CH₂)_m-Y, Z, -OCH₂-Z; -CH₂-CH₂-Z, -CH=CH-Z o -C≡C-Z;
 10 X se selecciona de CH o N;
 Y se selecciona de ¹⁸F o F;
 Z es un grupo



- 15 en el que * indica el átomo de conexión de Z;
 R⁵ es H, CF₃, CN y NO₂;
 R⁶ es Y, -O(CH₂)_n-Y o -(OCH₂CH₂)_m-Y;
 n es 1-3;
 20 y m es 2-3;

con la condición de que si R⁷ tiene el significado de Y, R³ tenga el significado de CF₃, CN o NO₂, y con la condición de que si R⁶ tenga el significado de Y, R⁵ tenga el significado de CF₃, CN o NO₂;

- 25 y escisión del grupo o grupos protectores, o

reacción de los compuestos de Fórmula I con un reactivo de ¹⁸F o F o una unidad estructural de ¹⁸F o F y escisión de los grupos protectores para obtener compuestos de Fórmula III.

- 30 En una primera forma de realización, la invención se refiere a un método para la preparación de compuestos de Fórmula III que comprende las etapas de:

- radiofluorar con ¹⁸F un compuesto de Fórmula I, en la que R⁴ es diferente de OH, o radiofluorar con ¹⁸F un compuesto de Fórmula I, en la que R⁶ es diferente de OH, para obtener un compuesto de Fórmula II, y subsiguientemente
- escindir grupos protectores de un compuesto de Fórmula II para obtener un compuesto de Fórmula III.

- 40 Opcionalmente, el método es seguido de la purificación de un compuesto de Fórmula III mediante extracción en fase sólida o mediante HPLC semipreparativa. Las columnas de HPLC preferidas son columnas de fase inversa tales como ACE 5 μ C18-HL (10 x 250 mm), Phenomenex Gemini 5 μ C18 110A (10 x 250 mm) o Zorbax Bonus RP 5 μm C18-HL (9,4 x 250 mm). Como fase móvil, se pueden usar mezclas de disolución amortiguadora, ácidos, bases, agua, etc., con disolventes orgánicos tales como acetonitrilo, metanol, etanol, etc. El pico recogido de la purificación mediante HPLC se puede atrapar opcionalmente en un cartucho de extracción en fase sólida, preferentemente vía un cartucho de separación C18. Para eluir del cartucho el producto purificado marcado con F-18, se pueden usar disolventes orgánicos puros tales como acetonitrilo, metanol, etanol, etc., o disoluciones amortiguadoras acuosas, ácidos, bases, agua, etc., o mezclas de disolventes orgánicos y disoluciones acuosas citadas. preferentemente, el producto marcado con F-18 se eluye con etanol puro o mezclas con agua.

- 50 Se incorporan en la presente memoria las características y formas de realización preferidas descritas para los compuestos de fórmula general I, II y III.

Los métodos para la fluoración con ¹⁸F son bien conocidos por el experto en la materia. Por ejemplo, el reactivo de ¹⁸F puede ser K¹⁸F, KH¹⁸F₂, H¹⁸F, Rb¹⁸F, Cs¹⁸F, Na¹⁸F.

Opcionalmente, el reactivo de ^{18}F comprende un agente quelante tal como un criptando (por ejemplo: 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]-hexacosano - Kryptofix®) o un éter corona (por ejemplo: 18-corona-6).

5 El reactivo de ^{18}F también puede ser una sal de tetraalquilamonio de ^{18}F , o una sal de tetraalquilfosfonio de ^{18}F , conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo: [^{18}F]fluoruro de tetrabutilamonio, [^{18}F]fluoruro de tetrabutilfosfonio.

10 Preferentemente, el reactivo de ^{18}F es Cs^{18}F , K^{18}F , KH^{18}F_2 , [^{18}F]fluoruro de tetrabutilamonio, y contiene Kryptofix®.

Los reactivos, disolventes y condiciones que se pueden usar para esta fluoración son habituales y bien conocidos por el experto en la materia. Véanse, por ejemplo, J. Fluorine Chem., 27 (1985):177-191; Coenen, Fluorine-18 Labeling Methods: Features and Possibilities of Basic Reactions, (2006), en: Schubiger P.A., Friebe M., Lehmann L., (eds), PET-Chemistry - The Driving Force in Molecular Imaging. Springer, Berlin Heidelberg, p. 15-50).
15 preferentemente, los disolventes usados en el presente método son DMF, DMSO, acetonitrilo, DMA, o mezclas de los mismos, preferentemente el disolvente es acetonitrilo, DMSO.

Los precursores para alquil- ^{18}F compuestos de fórmula general I (en la que R^4 o R^6 no tienen el significado OH, -halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}^+(\text{Me})_3(\text{W})$, $-\text{I}^+\text{R}^{11}(\text{W})$) son, por ejemplo, halogenuros o sulfonatos como metilsulfoniloxi, (4-metilfenil)sulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi, nonafluorobutilsulfoniloxi, (4-bromofenil)sulfoniloxi, (4-nitrofenil)sulfoniloxi etc. (para la fórmula I, conteniendo R^4 o R^6 un grupo saliente (LG)), que se pueden sintetizar a partir de los hidroxicompuestos respectivos según métodos conocidos en la técnica (J. March, Advanced Organic Chemistry, 4^a ed. 1992, John Wiley & Sons, p. 352ff).
20

Los precursores para alquil- ^{18}F compuestos de fórmula general I (en la que R^4 o R^6 tiene el significado de -OH) se pueden acoplar en condiciones básicas a grupos prostéticos que contienen tanto un grupo marcador con F-18 como un buen grupo saliente como un halogenuro o un sulfonato como metilsulfoniloxi, (4-metilfenil)sulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi, nonafluorobutilsulfoniloxi, (4-bromofenil)sulfoniloxi, (4-nitrofenil)sulfoniloxi etc. Estos marcajes indirectos descritos en esta invención se pueden realizar según métodos conocidos en la técnica (en: Schubiger P.A., Friebe M., Lehmann L., (eds), PET-Chemistry - The Driving Force in Molecular Imaging. Springer, Berlin Heidelberg, p. 15-50).
25
30

Los precursores para aril- ^{18}F compuestos de fórmula general I (en la que R^4 o R^6 tienen el significado de -halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}^+(\text{Me})_3(\text{W})$, $-\text{I}^+\text{R}^{11}(\text{W})$) son, por ejemplo, halogenuros de arilo, nitrocompuestos, compuestos de trimetilamonio, compuestos de arilyodonio, etc., que se pueden convertir en los ^{18}F compuestos respectivos de esta invención mediante métodos conocidos en la técnica (L. Cai, S. Lu, V. Pike, Eur. J. Org. Chem. 2008, 2853-2873). Los materiales de partida para estos precursores se pueden sintetizar mediante métodos conocidos en la técnica (R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers 1989).
35
40

Opcionalmente, el método es seguido de la purificación de un compuesto de Fórmula III mediante extracción en fase sólida o mediante HPLC semipreparativa. Las columnas de HPLC preferidas son columnas de fase inversa tales como ACE 5 μ C18-HL (10 x 250 mm), Phenomenex Gemini 5 μ C18 110A (10 x 250 mm) o Zorbax Bonus RP 5 μ C18-HL (9,4 x 250 mm). Como fase móvil se pueden usar mezclas de disolución amortiguadora, ácidos, bases, agua, etc., con disolventes orgánicos tales como acetonitrilo, metanol, etanol, etc. El pico recogido de la purificación mediante HPLC se puede atrapar opcionalmente en un cartucho de extracción en fase sólida, preferentemente vía un cartucho de separación C18. Para eluir del cartucho el producto purificado marcado con F-18, se pueden usar disolventes orgánicos puros tales como acetonitrilo, metanol, etanol, etc., o disoluciones amortiguadoras acuosas, ácidos, bases, agua, etc., o mezclas de disolventes orgánicos y disoluciones acuosas citadas. preferentemente, el producto marcado con F-18 se eluye con etanol puro o mezclas con agua.
45
50

En una segunda forma de realización, la invención se refiere a un método para preparar compuestos de Fórmula III, que comprende las etapas de:

- 55
- hacer reaccionar un compuesto de Fórmula I, en la que R^4 es OH, o hacer reaccionar un compuesto de Fórmula I, en la que R^6 es OH, con una unidad estructural marcada con ^{18}F , y subsiguientemente
 - escindir grupos protectores de un compuesto de Fórmula II para obtener un compuesto de Fórmula III.

60 Opcionalmente, el método es seguido de la purificación de un compuesto de Fórmula III mediante extracción en fase sólida o mediante HPLC semipreparativa. Las columnas de HPLC preferidas son columnas de fase inversa tales como ACE 5 μ C18-HL (10 x 250 mm), Phenomenex Gemini 5 μ C18 110A (10 x 250 mm) o Zorbax Bonus RP 5 μ C18-HL (9,4 x 250 mm). Como fase móvil se pueden usar mezclas de disolución amortiguadora, ácidos, bases, agua, etc., con disolventes orgánicos tales como acetonitrilo, metanol, etanol, etc. El pico recogido de la purificación mediante HPLC se puede atrapar opcionalmente en un cartucho de extracción en fase sólida, preferentemente vía un cartucho de separación C18. Para eluir del cartucho el producto purificado marcado con F-18, se pueden usar
65

disolventes orgánicos puros tales como acetonitrilo, metanol, etanol, etc., o disoluciones amortiguadoras acuosas, ácidos, bases, agua, etc., o mezclas de disolventes orgánicos y disoluciones acuosas citadas. preferentemente, el producto marcado con F-18 se eluye con etanol puro o mezclas con agua.

5 En una tercera forma de realización, la invención se refiere a un método para preparar compuestos de Fórmula III, que comprende las etapas de:

- 10 - hacer reaccionar un compuesto de Fórmula I, en la que R^4 es OH, o hacer reaccionar un compuesto de Fórmula I, en la que R^6 es OH, con una unidad estructural que contiene un grupo saliente LG, y subsiguientemente
- radiofluorar con ^{18}F el compuesto obtenido de Fórmula I, para obtener un compuesto de Fórmula II, y subsiguientemente
- 15 - escindir grupos protectores para obtener un compuesto de Fórmula III.

Opcionalmente, el método es seguido de la purificación de un compuesto de Fórmula III mediante extracción en fase sólida o mediante HPLC semipreparativa. Las columnas de HPLC preferidas son columnas de fase inversa tales como ACE 5 μ C18-HL (10 x 250 mm), Phenomenex Gemini 5 μ C18 110A (10 x 250 mm) o Zorbax Bonus RP 5 μm C18-HL (9,4 x 250 mm). Como fase móvil se pueden usar mezclas de disolución amortiguadora, ácidos, bases, agua, etc., con disolventes orgánicos tales como acetonitrilo, metanol, etanol, etc. El pico recogido de la purificación mediante HPLC se puede atrapar opcionalmente en un cartucho de extracción en fase sólida, preferentemente vía un cartucho de separación C18. Para eluir del cartucho el producto purificado marcado con F-18, se pueden usar disolventes orgánicos puros tales como acetonitrilo, metanol, etanol, etc., o disoluciones amortiguadoras acuosas, ácidos, bases, agua, etc., o mezclas de disolventes orgánicos y disoluciones acuosas citadas. preferentemente, el producto marcado con F-18 se eluye con etanol puro o mezclas con agua.

El quinto aspecto de la presente invención se refiere a métodos para preparar compuestos de Fórmula III (estándar frío).

30 En una primera forma de realización, la invención se refiere a un método para preparar compuestos de Fórmula III, que comprende las etapas de:

- 35 - fluorar un compuesto de Fórmula I para obtener un compuesto de Fórmula II, y subsiguientemente
- escindir grupos protectores de un compuesto de Fórmula II para obtener un compuesto de Fórmula III.

Opcionalmente, el método es seguido de la purificación de un compuesto de Fórmula III. Los métodos de purificación adecuados son métodos cromatográficos (por ejemplo HPLC, cromatografía ultrarrápida).

40 Se incorporan en la presente memoria las características y formas de realización preferidas descritas para compuestos de fórmula general I, II y III.

45 En una segunda forma de realización, la invención se refiere a un método para preparar un compuesto de Fórmula III, que comprende las etapas de

- 50 - hacer reaccionar un compuesto de Fórmula I, en la que R^4 es OH, o hacer reaccionar un compuesto de Fórmula I, en la que R^6 es OH, con una unidad estructural que contiene un grupo saliente LG, y subsiguientemente
- escindir grupos protectores para obtener un compuesto de Fórmula III.

Opcionalmente, el método es seguido de la purificación de un compuesto de Fórmula III. Los métodos de purificación adecuados son métodos cromatográficos (por ejemplo HPLC, cromatografía ultrarrápida).

55 Se incorporan en la presente memoria las características y formas de realización preferidas descritas para compuestos de fórmula general I y III.

60 En una tercera forma de realización, la invención se refiere a un método para preparar compuestos de Fórmula III, que comprende las etapas de:

- 65 - hacer reaccionar un compuesto de Fórmula I, en la que R^4 es OH, o hacer reaccionar un compuesto de Fórmula I, en la que R^6 es OH, con una unidad estructural que contiene un grupo saliente LG, y a continuación
- fluorar el compuesto obtenido de Fórmula I para obtener un compuesto de Fórmula II, y a continuación

- escindir grupos protectores para obtener un compuesto de Fórmula III.

5 Opcionalmente, el método es seguido de la purificación de un compuesto de Fórmula III. Los métodos de purificación adecuados son métodos cromatográficos (por ejemplo HPLC, cromatografía ultrarrápida).

La invención también se refiere a la utilización del compuesto de Fórmula III para la elaboración de medicamento o sustancia farmacéutica para tratamiento.

10 En un sexto aspecto de la invención, la invención se refiere a compuestos marcados con ^{18}F según la Fórmula III para la elaboración de un trazador de formación de imágenes o un agente radiofarmacéutico para formar imágenes de trombos. El agente formador de imágenes o el agente radiofarmacéutico es adecuado preferentemente como agente formador de imágenes para aplicaciones de PET.

15 En otras palabras, la invención se refiere a compuestos marcados con ^{18}F de fórmula general III como trazador para formación de imágenes o como agente radiofarmacéutico.

20 La invención se refiere a compuestos marcados con ^{18}F de fórmula general III para la utilización en la formación de imágenes de trombos.

También se describe un método para formar imágenes o diagnosticar trombos, que comprende las etapas de:

- administrar a un mamífero una cantidad eficaz de un compuesto marcado con ^{18}F de fórmula III,
- 25 - obtener imágenes del mamífero, y
- evaluar las imágenes.

30 También se describe un método para formar imágenes, que comprende la etapa de introducir en un paciente una cantidad detectable de un compuesto marcado con ^{18}F de Fórmula III, y formar la imagen de dicho paciente.

También se describe la utilización de un compuesto de Fórmula III como se describe anteriormente y como se describe en la presente memoria, para diagnosticar trombos en un paciente, en particular en un mamífero, tal como un ser humano.

35 Preferentemente, la utilización de un compuesto de la invención en el diagnóstico se realiza usando tomografía de emisión positrónica (PET).

40 También se describe un método para formar imágenes de trombos. Tal método comprende a) administrar a un mamífero un compuesto como se describe anteriormente y en la presente memoria, que contiene un marcador detectable, y b) detectar la señal que proviene del compuesto que es captado específicamente por los trombos.

45 También se describe un método para diagnosticar un paciente con una enfermedad tromboembólica, tal como infarto de miocardio, embolia pulmonar, apoplejía y ataques isquémicos transitorios. Este método comprende a) administrar a un ser humano que necesita tal diagnóstico un compuesto de la invención con un marcador detectable para detectar el compuesto en el ser humano como se describe anteriormente y en la presente memoria, y b) medir la señal del marcador detectable que surge de la administración del compuesto al ser humano, preferentemente mediante tomografía de emisión positrónica (PET).

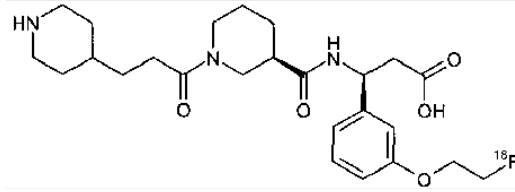
50 También se describe un método para diagnosticar un paciente con una enfermedad potencialmente mortal, tal como aneurisma aórtico, hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (CETPH), fibrilación arterial y trombosis coronaria. Este método comprende a) administrar a un ser humano que necesita tal diagnóstico un compuesto de la invención con un marcador detectable para detectar el compuesto en el ser humano como se describe anteriormente y en la presente memoria, y b) medir la señal del marcador detectable que surge de la administración del compuesto al ser humano, preferentemente mediante tomografía de emisión positrónica (PET).

55 También se describe un método para diagnosticar y monitorizar la salud de pacientes con riesgo cardiovascular. Este método comprende a) administrar a un ser humano que necesita de tal diagnóstico un compuesto de la invención con un marcador detectable para detectar el compuesto en el ser humano como se describe anteriormente y en la presente memoria, y b) medir la señal del marcador detectable que surge de la administración del compuesto al ser humano, mediante tomografía de emisión positrónica (PET).

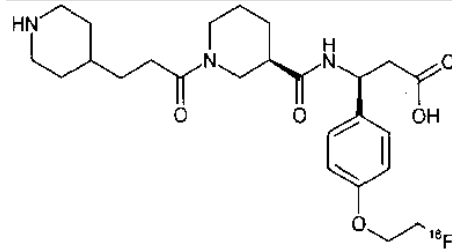
60 Los métodos de diagnóstico y utilización para la formación de imágenes de trombos mediante PET implican la administración de uno de los compuestos preferidos enumerados a continuación:

65 Ácido $(3S)$ -3-[3-(2-[^{18}F]fluoroetoxi)fenil]-3-[[{(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]-

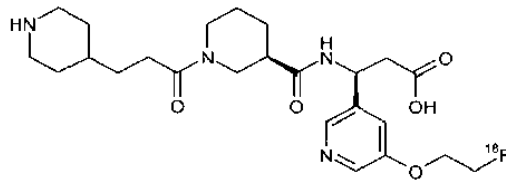
carbonil)amino]propanoico



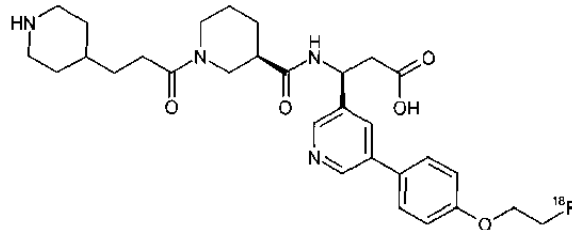
5 Ácido (3S)-3-[4-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico



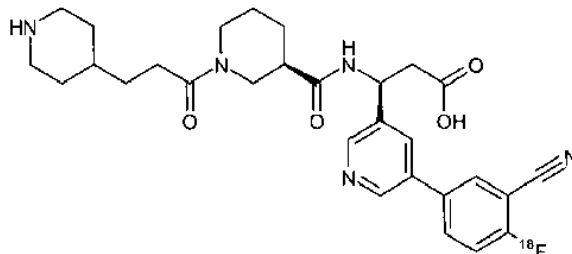
10 Ácido (3S)-3-[5-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)piridin-3-il]-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico



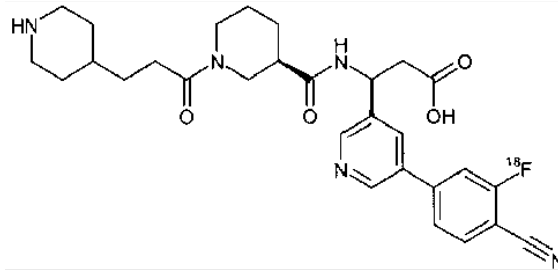
15 Ácido (3S)-3-[5-(4-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil)piridin-3-il]-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico



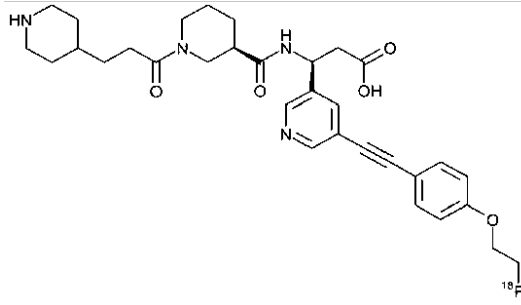
20 Ácido (3S)-3-[5-(3-Ciano-4-[¹⁸F]fluorofenil)piridin-3-il]-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico



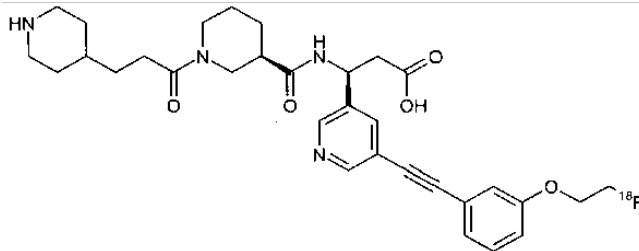
25 Ácido (3S)-3-[5-(4-ciano-3-[¹⁸F]fluorofenil)piridin-3-il]-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico



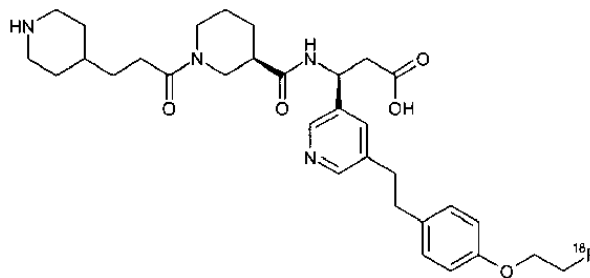
5 **Ácido** (3S)-3-(5-{{4-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil}etil}piridin-3-il)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)-propanoil]piperidin-3-il)carbonyl)amino]propanoico



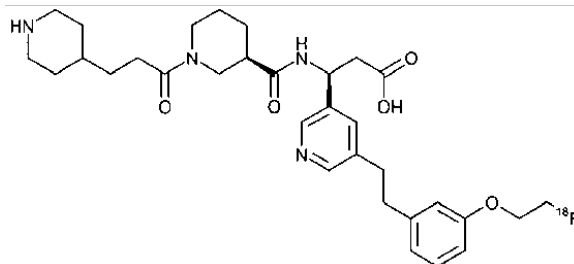
10 **Ácido** (3S)-3-(5-{{3-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil}etil}piridin-3-il)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)-propanoil]piperidin-3-il)carbonyl)amino]propanoico



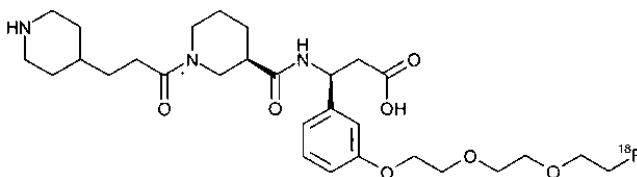
15 **Ácido** (3S)-3-(5-{{2-[4-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]etil}piridin-3-il)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)-propanoil]piperidin-3-il)carbonyl)amino]propanoico



20 **Ácido** (3S)-3-(5-{{2-[3-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]etil}piridin-3-il)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)-propanoil]piperidin-3-il)carbonyl)amino]propanoico



Ácido (3S)-3-(3-{2-[2-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)etoxi]etoxi}fenil)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)-propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico



5

incluyendo diastereómeros, mezclas de los mismos, y sales adecuadas de los mismos, y vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables como se describen anteriormente.

10 En un séptimo aspecto, la invención se refiere a un kit que comprende un vial o más de un vial, que comprende una cantidad predeterminada de:

a) compuestos de Fórmula I, o

15 b) compuestos marcados con ¹⁹F de Fórmula III.

Además, según este aspecto de la presente invención, el kit comprende un compuesto que tiene una fórmula química general como se describe anteriormente, junto con un vehículo, diluyente, excipiente o adyuvante aceptable, o mezcla de los mismos.

20

Preferentemente, el kit comprende un vehículo o portador fisiológicamente aceptable, y adyuvantes y conservantes opcionales, reactivos adecuados para realizar las reacciones descritas en la presente memoria y/o para generar los reactivos marcadores con ¹⁸F. Además, el kit puede contener instrucciones para su uso.

25 En un octavo aspecto, la invención se refiere a la utilización de compuestos de fórmula general III para llevar a cabo ensayos biológicos y la identificación cromatográfica. Más preferentemente, la utilización se refiere a compuestos marcados con ¹⁹F de fórmula general III.

Los compuestos marcados con ¹⁹F de fórmula general III son útiles como referencias y/o agentes de medida.

30

Los compuestos de fórmula general III se definen en la presente memoria como anteriormente, y engloban todas las formas de realización y características preferidas.

35 En un noveno aspecto, la invención se refiere a una composición que comprende compuestos de fórmula I, II o III como se definen en los aspectos anteriores y formas de realización incluidas.

En una primera forma de realización, la invención se refiere a una composición que comprende un compuesto marcado con ¹⁸F de fórmula III y adyuvantes farmacéuticamente adecuados. Estos adyuvantes incluyen, entre otros, vehículos, disolventes, o estabilizantes.

40

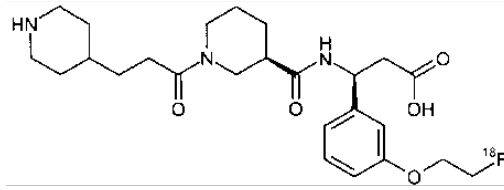
El experto en la materia está familiarizado con los adyuvantes que son adecuados para las formulaciones, preparaciones o composiciones farmacéuticas deseadas, debido a su conocimiento experto.

45 La administración de los compuestos, composiciones farmacéuticas o combinaciones según la invención se realiza en cualquiera de los modos de administración generalmente aceptados disponibles en la técnica. Para evitar la etapa de bioabsorción, se puede usar la administración parenteral. Se prefieren los suministros intravenosos. preferentemente, las composiciones según la invención se administran de manera que la dosis del compuesto activo para la formación de imágenes está en el intervalo de 3,7 MBq (0,1 mCi) a 740 MBq (20 mCi) por paciente.

50 Más preferentemente, se usará una dosis en el intervalo de 3,7 MBq a 400 MBq por paciente.

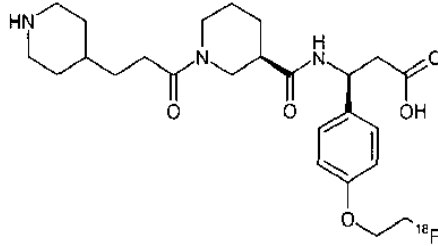
Preferentemente, la composición comprende uno de los compuestos descritos a continuación:

55 Ácido (3S)-3-[3-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)-carbonil)amino]propanoico



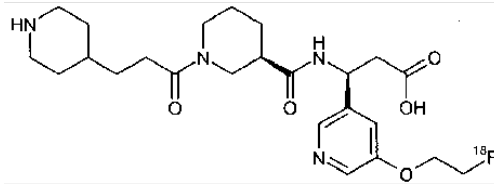
Ácido (3S)-3-[4-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico

5



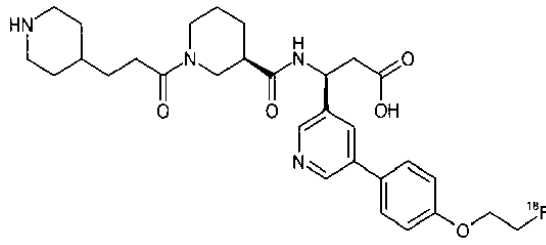
Ácido (3S)-3-[5-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)piridin-3-il]-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico

10



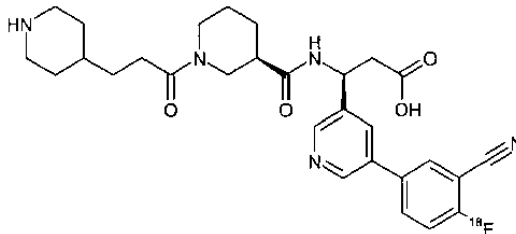
Ácido (3S)-3-[5-(4-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil)piridin-3-il]-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico

15

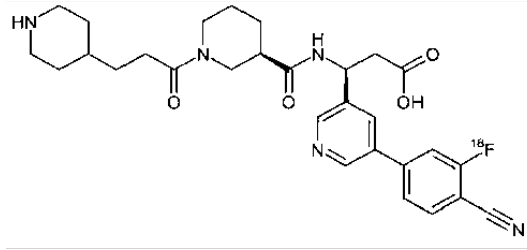


Ácido (3S)-3-[5-(3-Ciano-4-[¹⁸F]fluorofenil)piridin-3-il]-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico

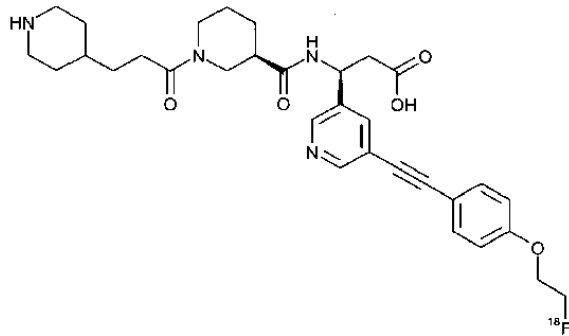
20



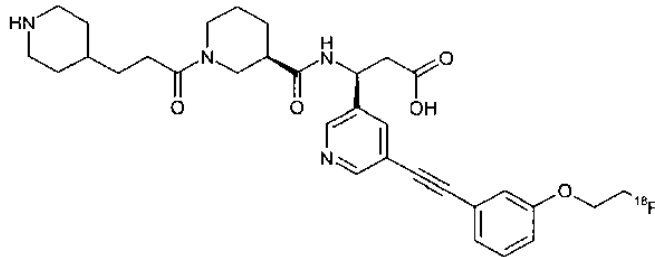
Ácido (3S)-3-[5-(4-ciano-3-[¹⁸F]fluorofenil)piridin-3-il]-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico



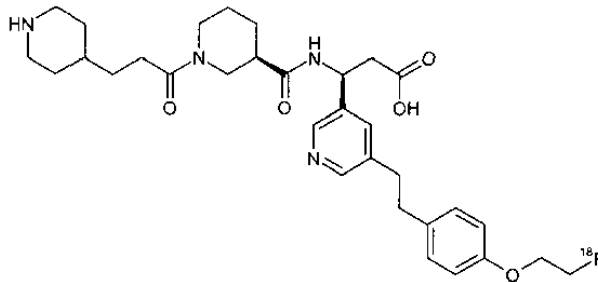
5 Ácido (3S)-3-(5-{{[3-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]etnil}piridin-3-il)-3-{{{(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)-propanoil]piperidin-3-il}carbonyl)amino}propanoico



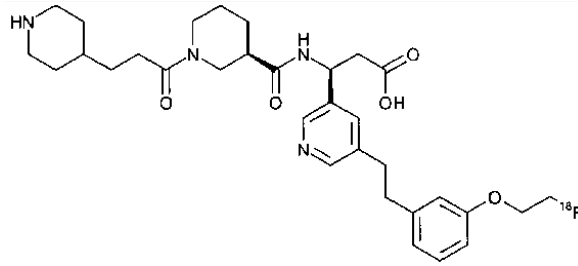
10 Ácido (3S)-3-(5-{{[3-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]etnil}piridin-3-il)-3-{{{(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)-propanoil]piperidin-3-il}carbonyl)amino}propanoico



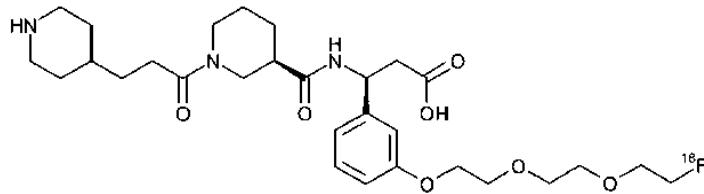
15 Ácido (3S)-3-(5-{{2-[4-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]etil}piridin-3-il)-3-{{{(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)-propanoil]piperidin-3-il}carbonyl)amino}propanoico



20 Ácido (3S)-3-(5-{{3-[3-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]etil}piridin-3-il)-3-{{{(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)-propanoil]piperidin-3-il}carbonyl)amino}propanoico



5 Ácido (3S)-3-(3-{2-[2-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)etoxi]etoxi}fenil)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)-propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico

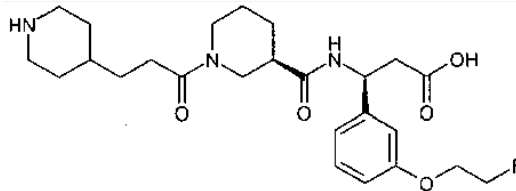


10 incluyendo diastereómeros, mezclas de los mismos, y sales adecuadas de los mismos, y vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables como se describen anteriormente.

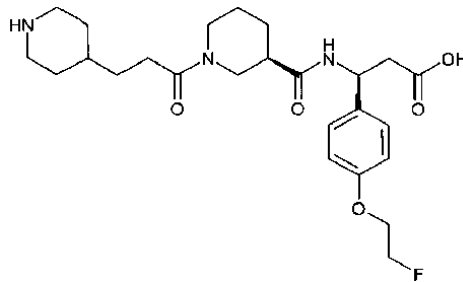
En una segunda forma de realización, la invención se refiere a una composición que comprende compuestos marcados con ¹⁹F de fórmula III. Tal composición se puede usar para fines analíticos.

15 Preferentemente, la composición comprende uno de los compuestos descritos a continuación:

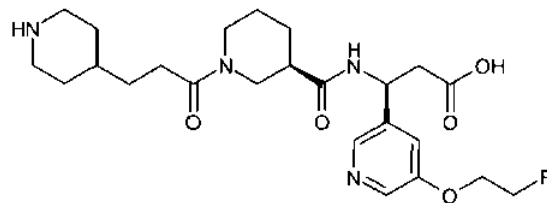
Ácido (3S)-3-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)-carbonil)amino]propanoico



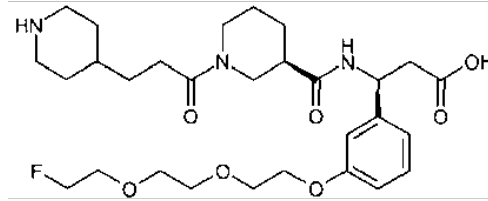
20 Ácido (3S)-3-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)-carbonil)amino]propanoico



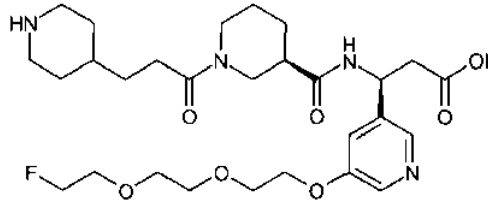
25 Ácido (3S)-3-[5-(2-fluoroetoxi)piridin-3-il]-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)-carbonil)amino]propanoico



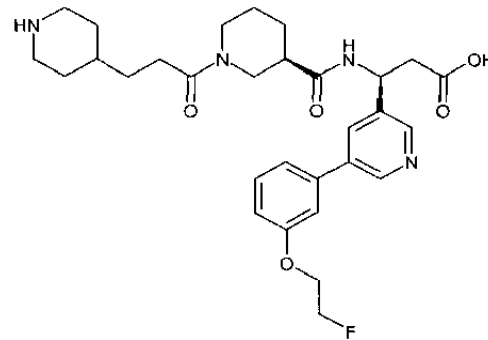
30 Ácido (3S)-3-(3-{2-[2-(2-fluoroetoxi)etoxi]etoxi}fenil)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)-propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico



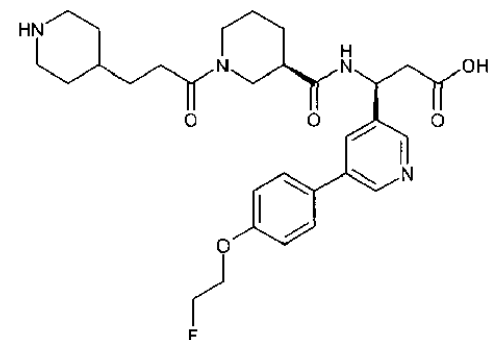
- 5 Ácido (3S)-3-(5-{2-[2-(2-fluoroetoxi)etoxi]etoxi}piridin-3-il)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)-propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico



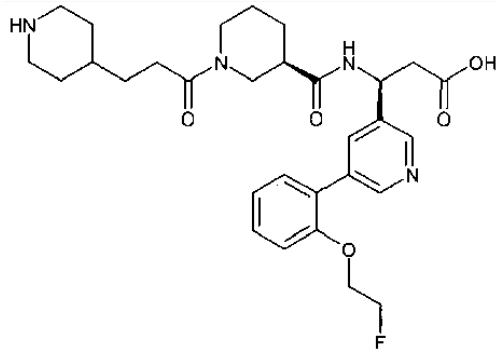
- 10 Ácido (3S)-3-(5-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]-piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico



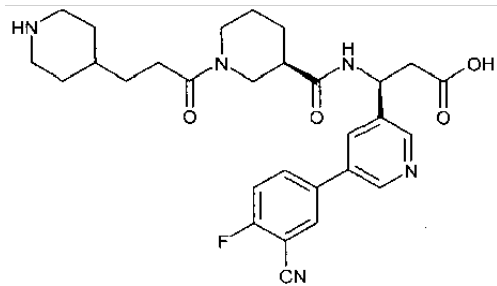
- 15 Ácido (3S)-3-(5-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]-piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico



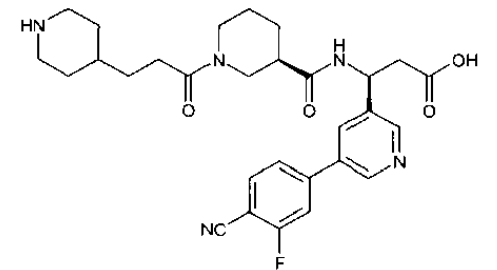
- 20 Ácido (3S)-3-(5-[2-(2-fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]-piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico



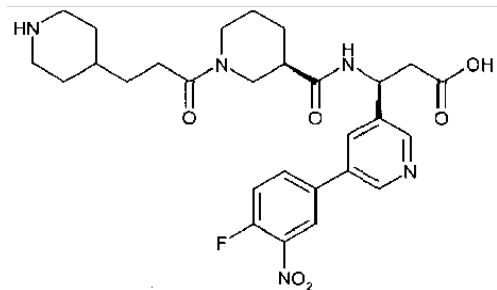
5 Ácido (3S)-3-[5-(3-ciano-4-fluorofenil)piridin-3-il]-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]-piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico



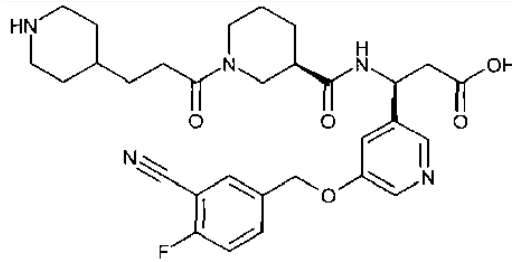
10 Ácido (3S)-3-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)piridin-3-il]-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]-piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico



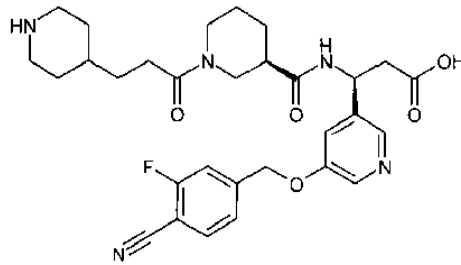
15 Ácido (3S)-3-[5-(4-fluoro-3-nitrofenil)piridin-3-il]-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]-piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico



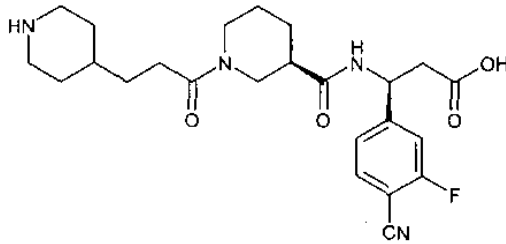
20 Ácido (3R)-3-[5-[(3-ciano-4-fluorobencil)oxi]piridin-3-il]-3-(((3S)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]-piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico



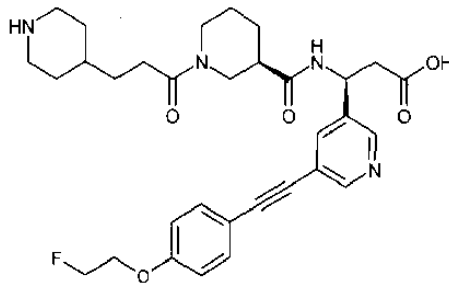
5 Ácido (3S)-3-{5-[(4-ciano-3-fluorobencil)oxi]piridin-3-il}-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]-piperidin-3-il]carbonil]amino]propanoico



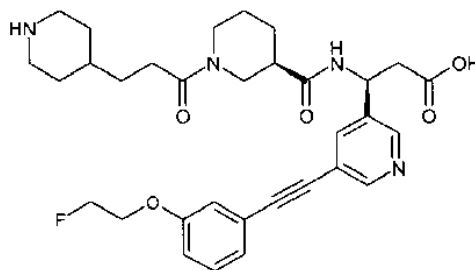
10 Ácido (3S)-3-(4-ciano-3-fluorofenil)-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]-carbonil]amino]propanoico



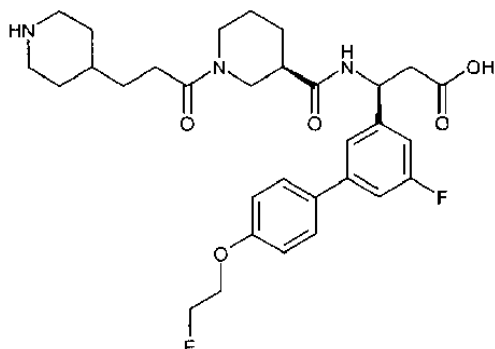
15 Ácido (3S)-3-(5-{[4-(2-fluoroetoxi)fenil]etnil})piridin-3-il)-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]carbonil]amino]propanoico



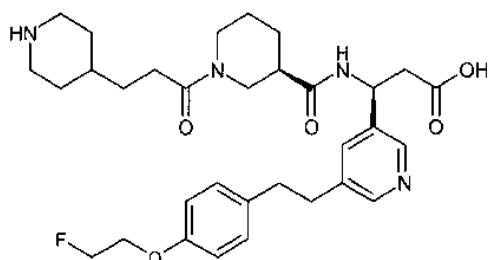
20 Ácido (3S)-3-(5-{[3-(2-fluoroetoxi)fenil]etnil})piridin-3-il)-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]carbonil]amino]propanoico



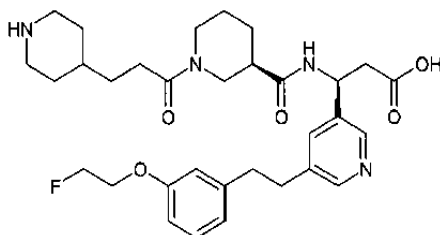
20 Ácido (3S)-3-[5-fluoro-4'-(2-fluoroetoxi)bifenil-3-il]-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]carbonil]amino]propanoico



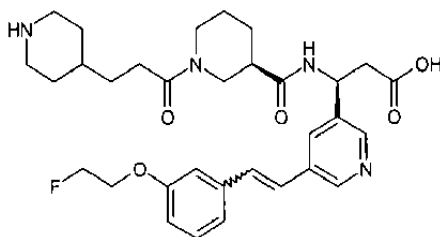
5 Ácido (3S)-3-(5-{2-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]etil}piridin-3-il)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)-propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico



10 Ácido (3S)-3-(5-{2-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]etil}piridin-3-il)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)-propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico



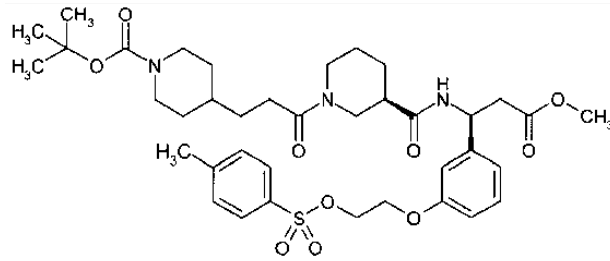
15 Ácido (E/Z) (3S)-3-(5-{[3-(2-fluoroetoxi)fenil]etenil}piridin-3-il)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico



incluyendo isómeros E y Z y diastereómeros, mezclas de los mismos, y sales adecuadas de los mismos.

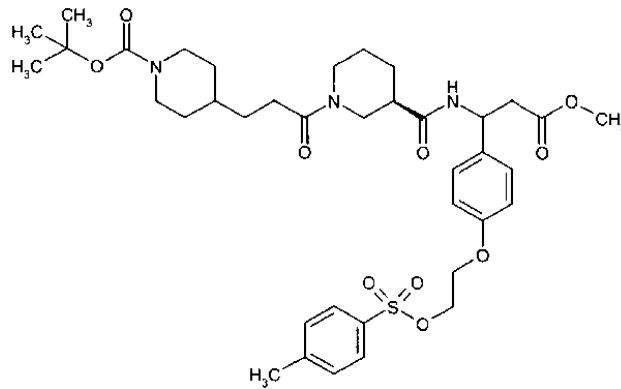
En una tercera forma de realización, la invención se refiere a una composición que comprende compuesto of fórmula I. Tal composición se puede usar para elaborar compuestos marcados con ¹⁸F de fórmula III (sustancia radiofarmacéutica) y compuestos marcados con ¹⁹F de fórmula III (patrón frío). preferentemente, la composición comprende uno de los compuestos descritos a continuación:

4-{3-[(3R)-3-((1S)-3-metoxi-1-[3-(2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi)etoxi]-fenil)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il}-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



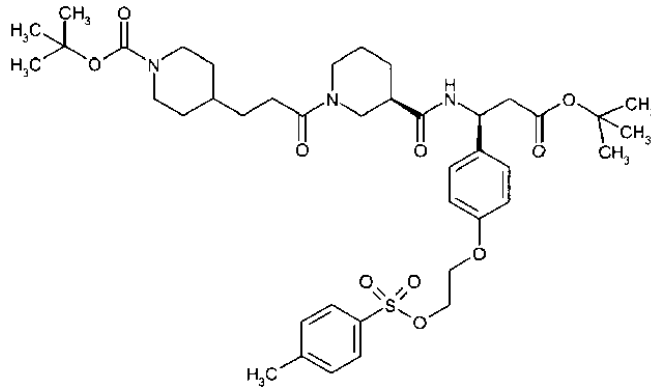
4-{3-[(3R)-3-((3-metoxi-1-[4-(2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi)etoxi]fenil)-3-oxopropil)carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

5



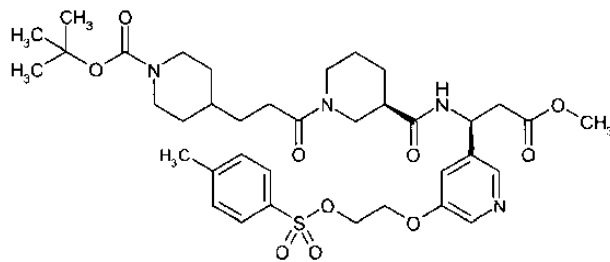
4-{3-[(3R)-3-((1S)-3-*terc*-butoxi-1-[4-(2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi)etoxi]-fenil)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

10



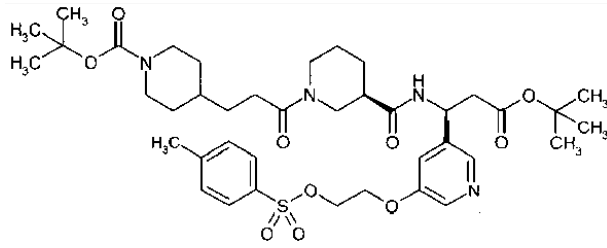
4-{3-[(3R)-3-((1S)-3-metoxi-1-[5-(2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi)etoxi]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

15



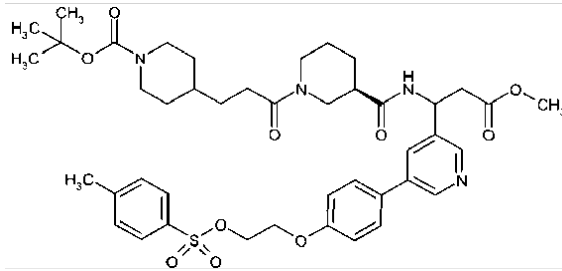
4-{3-[(3R)-3-((1S)-3-*terc*-butoxi-1-[5-(2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi)etoxi]-piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

20



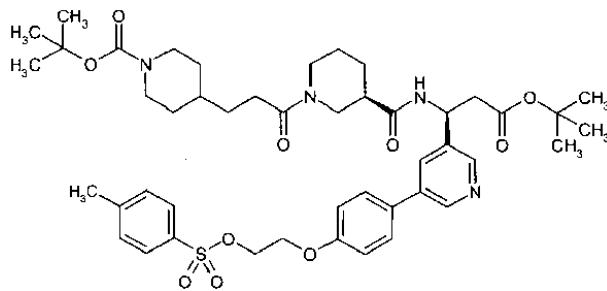
4-{3-[(3R)-3-[[3-metoxi-1-{5-[4-(2-[[4-metilfenil]sulfoni]oxi)etoxi]fenil]-piridin-3-il]-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il}-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

5



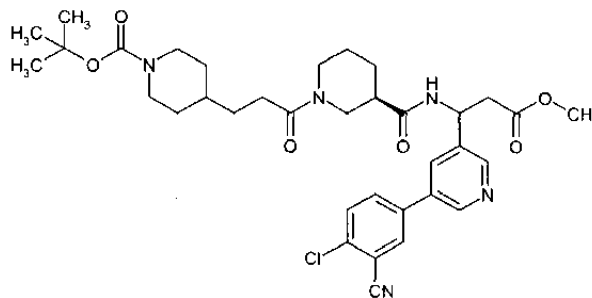
4-{3-[(3R)-3-[[1S]-3-*terc*-butoxi-1-{5-[4-(2-[[4-metilfenil]sulfoni]oxi)etoxi]fenil]piridin-3-il]-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il}-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

10



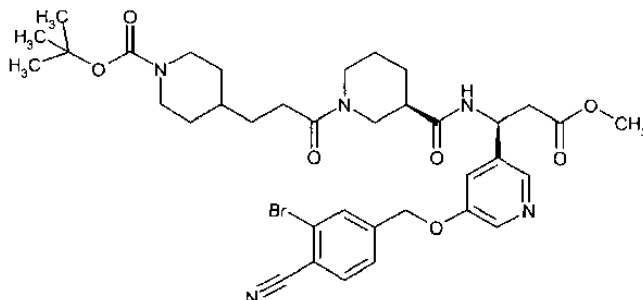
4-{3-[(3R)-3-[[1S]-5-(4-cloro-3-cianofenil)piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil]-carbamoil}piperidin-1-il}-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

15

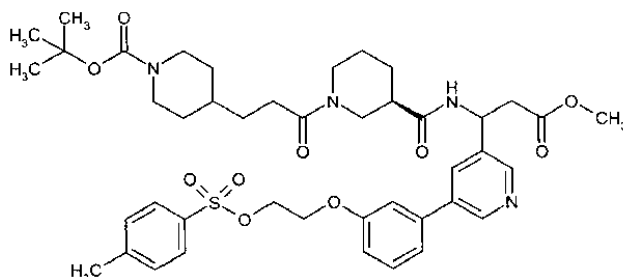


4-{3-[(3R)-3-[[1S]-1-{5-[(3-bromo-4-cianobencil)oxi]piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil}piperidin-1-il}-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

20

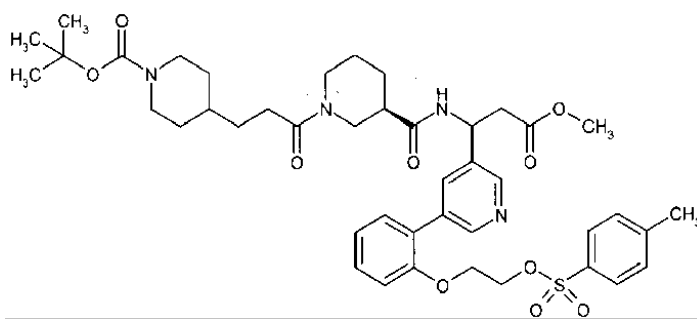


4-{3-[(3*R*)-3-[[3-metoxi-1-(5-[3-(2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi)etoxi)fenil]-piridin-3-il]-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



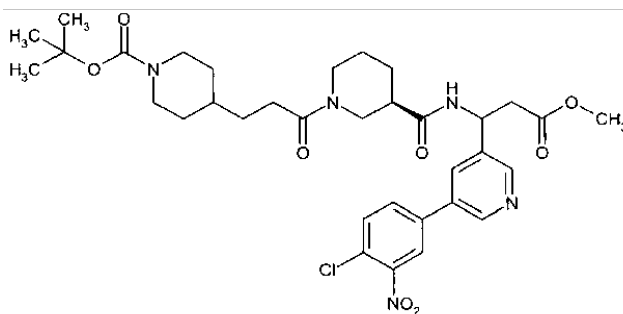
5

4-{3-[(3*R*)-3-[[3-metoxi-1-(5-[2-(2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi)etoxi)-fenil]piridin-3-il]-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



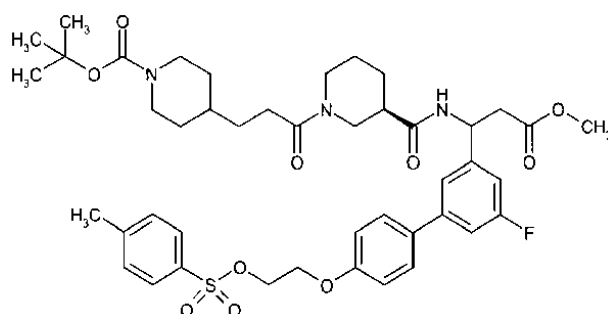
10

4-{3-[(3*R*)-3-([1-[5-(4-cloro-3-nitrofenil)]piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil)-carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



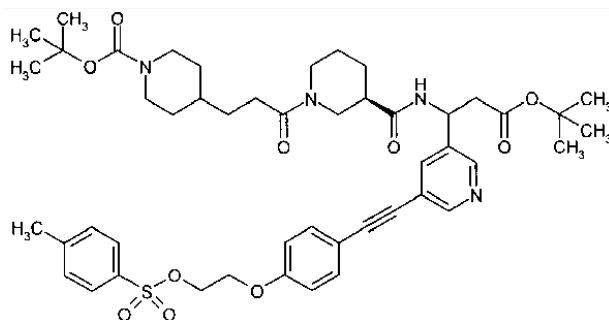
15

4-{3-[(3*R*)-3-([1-[5-fluoro-4'-(2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi)etoxi]bifenil-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

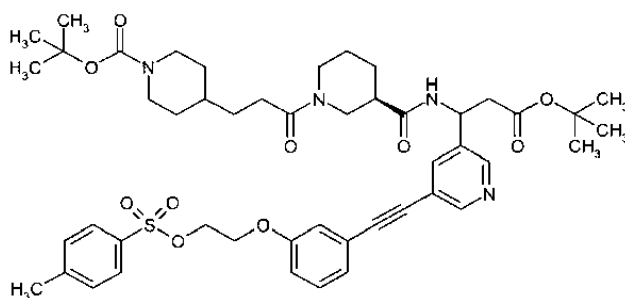


20

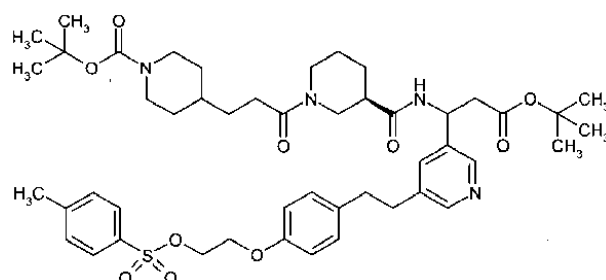
4-{3-[(3*R*)-3-([(1*S*)-3-*terc*-butoxi-1-(5-[[4-(2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi)-etoxi]fenil]etiril]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



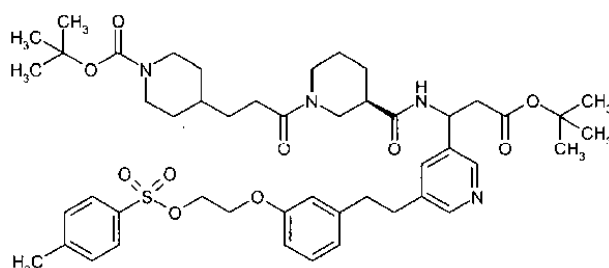
5 4-{3-[(3R)-3-[(1S)-3-*tert*-butoxi-1-(5-{3-(2-[(4-metilfenil)sulfonyl]oxi)-etoxi)fenil]etil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il}-3-oxopropil}-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



10 4-{3-[(3R)-3-[(1S)-3-*tert*-butoxi-1-(5-{2-[4-(2-[(4-metilfenil)sulfonyl]oxi)-etoxi)fenil]etil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il}-3-oxopropil}-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



15 4-{3-[(3R)-3-[(1S)-3-*tert*-butoxi-1-(5-{2-[3-(2-[(4-metilfenil)sulfonyl]oxi)-etoxi)fenil]etil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il}-3-oxopropil}-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



incluyendo diastereómeros, mezclas de los mismos, y sales adecuadas de los mismos.

20 Definiciones

Los siguientes términos describen elementos estructurales genéricos y específicos del armazón químico de los compuestos de la presente invención, así como grupos funcionales y sustituyentes unidos a ellos. Se pueden combinar de una manera que dé como resultado estructuras en línea con las reglas de valencia química y de estabilidad química adecuada, esto es, compuestos que son suficientemente robustos para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y para su uso pretendido, tal como la formulación en una composición farmacéutica.

Para los fines de la presente invención, los términos tienen los siguientes significados, excepto que se especifique de otro modo:

5 La expresión "grupo protector de amina", como se emplea en la presente memoria por sí misma o como parte de otro grupo, es conocida por u obvia para un experto en la materia, que se escoge de, pero no se limita a, una clase de grupos protectores, a saber, carbamatos, amidas, imidas, N-alquilaminas, N-arilaminas, iminas, enaminas, boranos, grupos protectores de N-P, N-sulfenilo, N-sulfonilo y N-sililo, y que se escogen de, pero no se limitan a, los descritos en el libro de texto de Greene y Wuts, *Protecting groups in Organic Synthesis*, tercera edición, páginas 494-653, incluido en la presente memoria como referencia. El "grupo protector de amina" es preferentemente carbobenciloxi (Cbz), p-metoxibencilcarbonilo (Moz o MeOZ), *terc*-butiloxicarbonilo (BOC), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (FMOC), bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), 3,4-dimetoxibencilo (DMPM), p-metoxifenilo (PMP), trifenilmetilo (trilito), metoxifenildifenilmetilo (MMT), o el grupo amino protegido es un grupo 1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo (ftalimido) o un grupo azido.

15 La expresión "grupo protector de carboxilo", como se emplea en la presente memoria por sí misma o como parte de otro grupo, es conocida por u obvia para un experto en la materia, que se escoge de, pero no se limita a, una clase de grupos protectores, a saber, ésteres, amidas e hidrazidas, y que se escoge de, pero no se limita a, los descritos en el libro de texto de Greene y Wuts, *Protecting groups in Organic Synthesis*, tercera edición, páginas 369-453, incluido en la presente memoria como referencia. El "grupo protector de carboxilo" es preferentemente metilo, etilo, propilo, butilo, *terc*-butilo, alilo, bencilo, 4-metoxibencilo o 4-metoxifenilo.

El término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada con 1 a 6 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo.

25 El término "halógeno" representa flúor, cloro y bromo.

La expresión "grupo saliente", como se emplea en la presente memoria por sí misma o como parte de otro grupo, es conocida por u obvia para un experto en la materia, y significa que un átomo o grupo de átomos es separable de una sustancia química mediante un agente nucleófilo. Los ejemplos se dan, por ejemplo, en P. Stang et al. *Synthesis* (1982), p. 85-125, tabla 2 (p. 86; (la última entrada de esta tabla 2 necesita ser corregida: "n-C₄F₉S(O)₂-O-nonaplana" en lugar de "n-C₄H₉S(O)₂-O-nonaplana"), Carey y Sundberg, *Organische Synthese*, (1995), páginas 279-281, tabla 5.8; o Netscher, *Recent Res. Dev. Org. Chem.*, 2003, 7, 71-83, esquema 1, 2, 10 y 15; y otros). (Coenen, *Fluorine-18 Labeling Methods: Features and Possibilities of Basic Reactions*, (2006), en: Schubiger P.A., Friebe M., Lehmann L., (eds), *PET-Chemistry - The Driving Force in Molecular Imaging*. Springer, Berlin Heidelberg, p. 15-50, explícitamente: esquema 4 p. 25, esquema 5 p. 28, tabla 4 p. 30, figura 7 p. 33),.

Preferentemente, el "grupo saliente" es fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, o un grupo saliente de sulfonato, incluyendo, pero sin limitarse a, metilsulfoniloxi, (4-metilfenil)sulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi, nonafluorobutilsulfoniloxi, (4-bromofenil)sulfoniloxi, (4-nitrofenil)sulfoniloxi, (2-nitrofenil)sulfoniloxi, (4-isopropilfenil)sulfoniloxi, (2,4,6-triisopropil-fenil)sulfoniloxi, (2,4,6-trimetilfenil)sulfoniloxi, (4-*terc*butilfenil)-sulfoniloxi, (4-metoxifenil)sulfoniloxi.

45 La expresión "unidad estructural de ¹⁸F", como se emplea en la presente memoria por sí misma o como parte de otro grupo, es conocida por u obvia para un experto en la materia, que se escoge de una clase de compuestos usados para un método indirecto de fluoración con ¹⁸F vía un grupo prostético. Esto significa que un grupo primario marcado con ¹⁸F contiene un grupo funcional adicional adecuado para acoplar este grupo prostético a una segunda molécula. Este grupo funcional puede ser un grupo saliente, incluyendo, pero sin limitarse a, un halógeno o un grupo saliente de sulfonato. Los ejemplos se dan, por ejemplo para la ¹⁸F-fluoroalquilación, en Block et al. *J. Label. Compd. Radiopharm.* (1988), p. 201-216 y para la ¹⁸F-fluoroacilación, en Block et al. *J. Label. Compd. Radiopharm.* (1988), p. 185-200. El grupo funcional también puede ser otro resto electrófilo como un aldehído, usado por ejemplo para un acoplamiento, vía aminación reductora, a la segunda molécula (Wilson et al. *J. Label. Compd. Radiopharm.* (1990), p. 1189-1199). Como alternativa, el grupo funcional también puede ser un resto nucleófilo, por ejemplo una amina, usada para la ¹⁸F-fluoroamidación como en Shia et al. *Biochem.* (1989), p. 4801-4806, preferentemente, la "unidad estructural de ¹⁸F" se selecciona de entre grupo de grupos prostéticos usados para la ¹⁸F-fluoroalquilación, como n-[¹⁸F]-fluoroalquil-1-arilsulfonatos, como n-[¹⁸F]-fluoroalcoxialquil-1-arilsulfonatos y n-[¹⁸F]-fluoroalquil-1-halogenuros. Más preferentemente, la "unidad estructural de ¹⁸F" es bromo-[¹⁸F]fluorometano, 1-bromo-2-[¹⁸F]fluoroetano, 1-bromo-2-[¹⁸F]fluoropropano, metanosulfonato de 2-[¹⁸F]fluoroetilo, 4-metilbencenosulfonato de 2-[¹⁸F]fluoroetilo, 4-nitrobencenosulfonato de 2-[¹⁸F]fluoroetilo, metanosulfonato de 2-[¹⁸F]fluoropropilo, 4-metilbencenosulfonato de 2-[¹⁸F]fluoropropilo, 4-nitrobencenosulfonato de 2-[¹⁸F]fluoropropilo, metanosulfonato de 2-[2-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)etoxi]etilo, 4-metilbencenosulfonato de 2-[2-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)etoxi]-etilo y 4-nitrobencenosulfonato de 2-[2-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)etoxi]etilo.

65 Si los centros quirales u otras formas de centros isoméricos no se definen de otro modo en un compuesto según la presente invención, todas las formas de tales estereoisómeros, incluyendo los isómeros E y Z y los diastereómeros, están destinadas a estar cubiertas en la presente memoria. Los compuestos que contienen centros quirales se

pueden usar como una mezcla diastereomérica o como una mezcla enriquecida diastereoméricamente, o estas mezclas isoméricas se pueden separar usando técnicas bien conocidas, y se puede usar un estereoisómero individual solo. En los casos en los que los compuestos pueden existir en formas tautoméricas, cada forma tautomérica se contempla como incluida en esta invención, ya sea que exista en el equilibrio o que exista predominantemente en una forma.

Las sales adecuadas de los compuestos según la invención incluyen sales de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

Las sales adecuadas de los compuestos según la invención también incluyen sales de bases habituales, tales como, a título de ejemplo y a título de preferencia, sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio y sales de potasio), sales de metales alcalino-térreos (por ejemplo, sales de calcio y sales de magnesio), y sales de amonio, derivadas de amoníaco o de aminas orgánicas que tienen 1 a 16 átomos de carbono, tales como, a título de ejemplo y a título de preferencia, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

El término "trombo (trombos)" describe todos los tipos de coágulos sanguíneos (trombos venosos y arteriales). El término "trombo (trombos)" incluye también cualesquiera términos de frases como "depósitos trombóticos" y "sitios de formación de trombo". Los trombos surgen habitualmente como resultado de la etapa de coagulación de la sangre en hemostasia, o patológicamente como resultado de diferentes causas, como trastornos trombóticos. En esta investigación, se incluyen todos los trombos que contienen plaquetas, así como trombos circulantes (émbolos), que se quedan atascados en alguna parte en el árbol vascular.

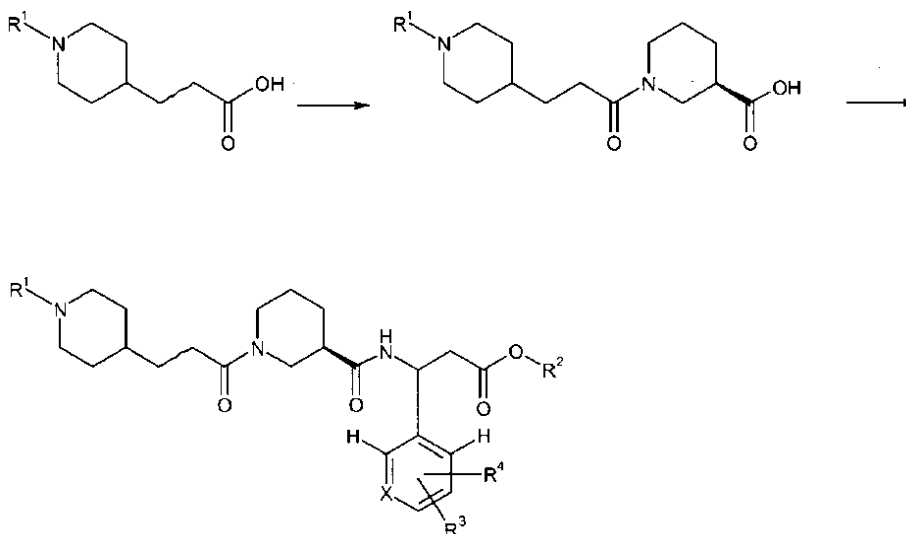
El término "purificación", como se emplea en la presente memoria, tiene el objetivo de eliminar el exceso de producto secundario, tal como ^{18}F -fluoruro, y concentrar y atrapar el producto de reacción. La purificación se lleva a cabo mediante cualquier método conocido por un experto en la materia, adecuado como radiotrazador, por ejemplo cromatografía, HPLC, cartuchos de extracción en fase sólida, o columna.

Síntesis general

En general, la síntesis de estos compuestos está documentada en la bibliografía:

- 1) J. Med. Chem. 1999, 42, 5254-5265
- 2) Organic Progress Research & Development 2003, 7, 866-872

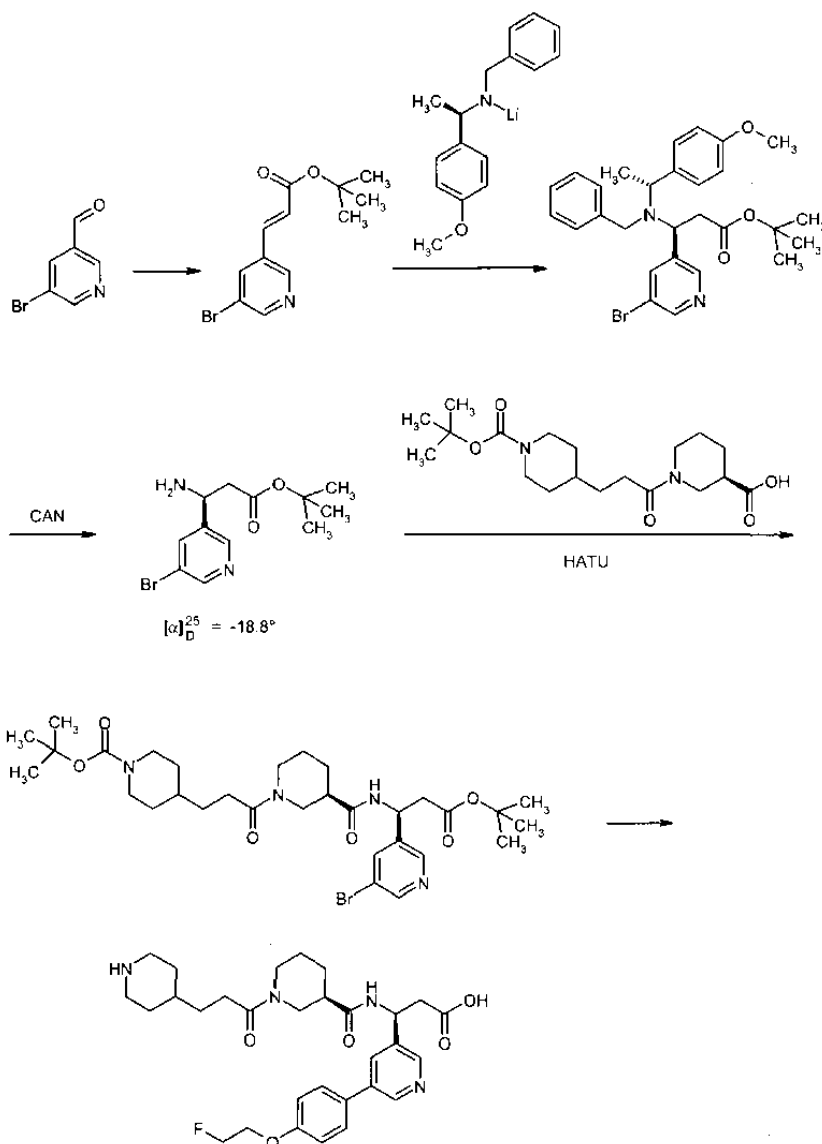
Las modificaciones y mejoras de estos métodos se describen con detalle en la parte experimental. La ruta principal a los compuestos de Fórmula I se ejemplifica en el Esquema 1:



Esquema 1

Estereoquímica

Los compuestos de Fórmula I obtenidos en la síntesis resumida en el Esquema 1 son mezclas de dos diastereómeros. Éstos se separaron al final de la síntesis mediante HPLC preparativa. Fue posible (ejemplos 4, 5, 8, 25 y 27) llevar a cabo un enfoque estereoselectivo a los ácidos 3-amino-3-arilpropanoicos protegidos (Esquema 2 a 4). En general, son aplicables métodos estereoselectivos para la síntesis de β -aminoácidos (M. Liu, M.P. Sibi, Tetrahedron 2002 58, 7991-8035 o E. Juaristi, V. Soloshonok Eds. de Enantioselective Synthesis of Beta-Amino Acids, segunda edición, Wiley-Interscience, ISBN 0-471-46738-3).

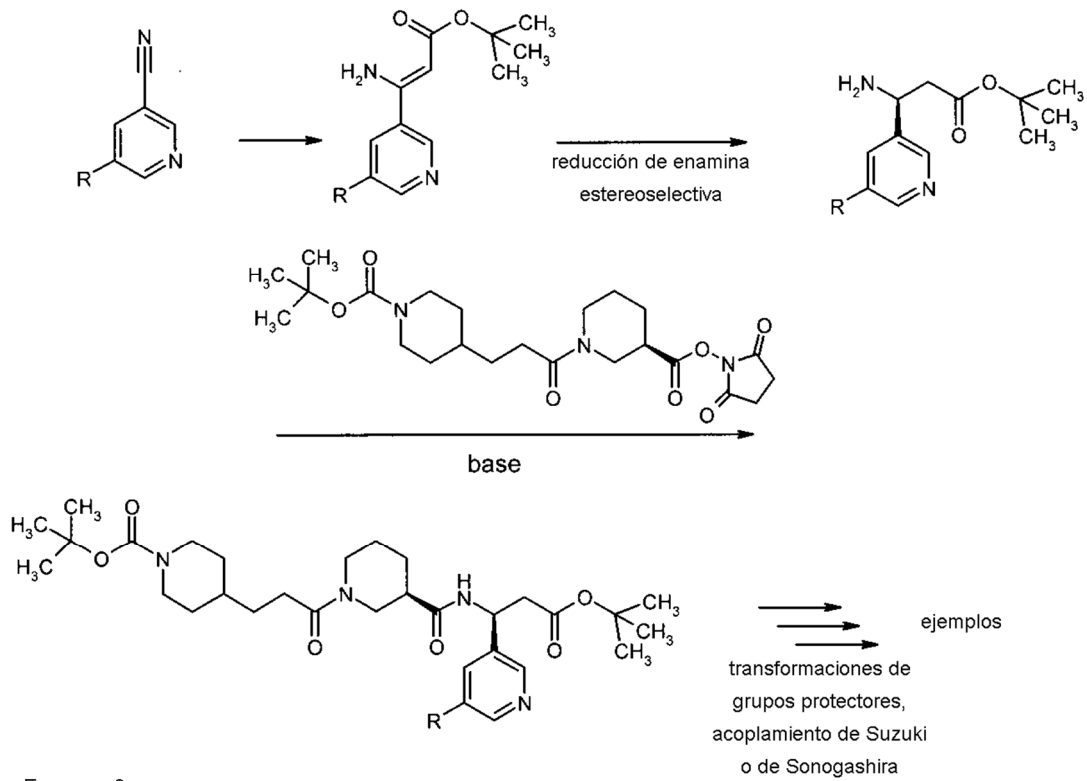


10

Esquema 2

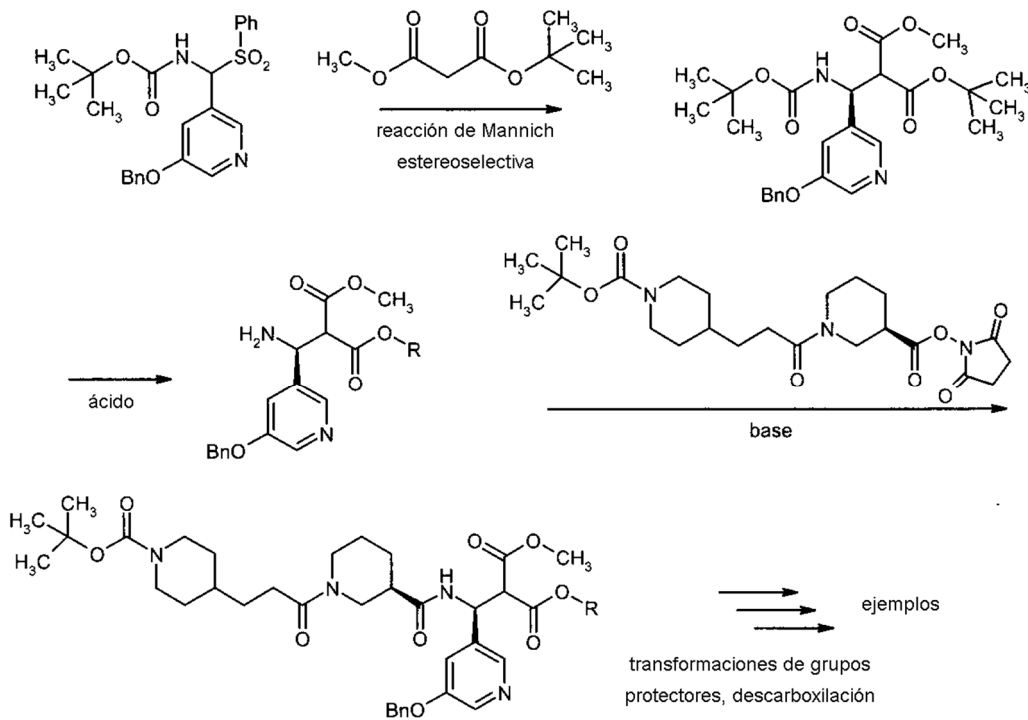
El éster *tert*-butílico del ácido (*E*)-3-(5-bromo-piridin-3-il)acrílico se sintetizó como se describió en el documento WO 2010/038081, página 143. La preparación del éster *tert*-butílico del ácido (*S*)-3-amino-3-(5-bromo-piridin-3-il)-propiónico se logró como se describe en J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2002, 1858-1868, para el éster *tert*-butílico del ácido (*S*)-3-amino-3-(piridin-3-il)propiónico 14. Para este compuesto, se especifica una rotación óptica $[\alpha]_D -17,6^\circ$, mientras que el bromoderivado obtenido dio $[\alpha]_D -18,8^\circ$. El producto final de la síntesis usando este intermedio enantiomérico puro dio el diastereómero activo con un exceso enantiomérico de 53% (esquema 2). En un segundo enfoque (esquema 3), el 3-piridilnitrilo se pudo transformar en la arilenamina, que se redujo estereoselectivamente (Yi Hsiao et. al. J. Am. Chem. Soc. 2004 126, 9918-9919) al éster *tert*-butílico del ácido 3-amino-3-arilpropanoico enantioméricamente enriquecido. El éster se acopló al fragmento de piperidina vía un éster activado. Transformaciones estándar posteriores de grupos protectores, o transformaciones catalizadas por paladio como la reacción de Suzuki o de Sonogashira, suministraron los compuestos ejemplificados.

25



Esquema 3

5 En un tercer enfoque (esquema 4), el diéster malónico mixto se acopló en una reacción de Mannich estereoselectiva con la BOC-imina generada *in situ* (J. Song et al., *Org. Lett.* 2007, 9, 603-606) derivada de la N-BOC-amidosulfona correspondiente en presencia de un catalizador de tiourea quiral (Y. Yamaoka et al., *Synthesis* 2007, 16, 2571-2575). Transformaciones estándar posteriores de los grupos protectores, incluyendo la descarboxilación del monoéster malónico sustituido, suministraron los compuestos ejemplificados.



Esquema 4

Radioquímica

Los compuestos de fórmula II y III, que contienen un marcaje de F-18, se obtuvieron según uno de los tres procedimientos de síntesis general esquematizados más abajo.

5

Síntesis general de alquil-F-18 compuestos vía marcaje directo

El [¹⁸F]fluoruro se produjo mediante bombardeo con protones en un ciclotrón usando una diana de plata (1 ml) llena de [¹⁸O]-agua para la reacción de ¹⁸O (p,n)¹⁸F. El [¹⁸F]fluoruro acuoso se hizo pasar a través de un cartucho (por ejemplo, cartucho de resina QMA Waters, Sep Pak Light QMA nº de referencia: WAT023525). El [¹⁸F]fluoruro atrapado se eluyó entonces del cartucho usando una mezcla de Kryptofix® (Kryptofix® es 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]hexacosano) (5,27 mg en 1,5 ml de acetonitrilo) y carbonato potásico (1,0 mg en 0,5 ml de agua). Como alternativa, se usó carbonato de cesio (2,3 mg en 0,5 ml de agua) como base. Esta disolución de [¹⁸F]-fluoruro (hasta 10 GBq) se secó azeotrópicamente calentando bajo una corriente de nitrógeno a 110-120°C durante 20-30 minutos. Durante este tiempo, se añadieron 3 x 1 ml de acetonitrilo y se evaporaron. Tras secar, se añadió una disolución del precursor (2-4 mg en 200-300 µl de acetonitrilo). La vasija de reacción se calentó a 100-110°C durante 10-20 min. para efectuar el marcaje. La mezcla de reacción bruta se analizó mediante HPLC. El pico del producto se confirmó mediante coinyección de la mezcla de reacción con los patrones fríos de F-19 de fórmula general II.

20

Dependiendo de los grupos de protección del F-18 intermedio de fórmula general II, se llevó a cabo una hidrólisis de una etapa o de dos etapas. En el caso de los compuestos de éster metílico de fórmula general II, a la mezcla de reacción se añadió NaOH 0,5 M (100 µl), y, tras agitar durante 5-10 min. a 25°C, se añadió HCl 1 M (200 µl), y la agitación se continuó durante 5-15 min. a 100-110°C. En el caso de compuestos de éster *terc*-butílico de fórmula general II, a la mezcla de reacción se añadió HCl 1 M (150-400 µl), y la agitación se continuó durante 5-15 min. a 100-110°C. Tras la hidrólisis total, la mezcla de reacción se neutralizó opcionalmente con NaOH 1 M, o se diluyó directamente con agua (4 ml) y se transfirió a una HPLC semipreparativa para la purificación. El pico del producto recogido se diluyó con agua (15-40 ml) y se inmovilizó en un cartucho de separación C18. El producto puro marcado con F-18 se eluyó del cartucho con etanol puro (1-2 ml). Tras la evaporación total del etanol a 80-90°C, el F-18 producto final se recogió en agua (100-300 µl).

30

Síntesis general de aril-F-18 compuestos vía marcaje directo

El [¹⁸F]fluoruro se produjo mediante bombardeo con protones en un ciclotrón usando una diana de plata (1 ml) llena de [¹⁸O]-agua para la reacción de ¹⁸O (p, n)¹⁸F. El [¹⁸F]fluoruro acuoso se hizo pasar a través de un cartucho (por ejemplo, cartucho de resina QMA Waters, Sep Pak Light QMA nº de referencia: WAT023525). El [¹⁸F]fluoruro atrapado se eluyó entonces del cartucho usando una mezcla de Kryptofix® (10,4 mg en 1,5 ml de acetonitrilo) y bicarbonato potásico (2,8 mg en 0,5 ml de agua). Esta disolución de [¹⁸F]-fluoruro (hasta 5 GBq) se secó azeotrópicamente calentando bajo una corriente de nitrógeno a 110-120°C durante 20-30 minutos. Durante este tiempo, se añadieron 3 x 1 ml de acetonitrilo y se evaporaron. Tras secar, se añadió una disolución del precursor (1-2 mg en 200-300 µl de DMSO). La vasija de reacción se calentó a 150-160°C durante 10-15 min. para efectuar el marcaje. La mezcla de reacción bruta se analizó mediante HPLC. El pico del producto se confirmó mediante coinyección de la mezcla de reacción con los patrones fríos de F-19 de fórmula general II. Este F-18 intermedio de fórmula general II se hidrolizó en un procedimiento de dos etapas. Se añadió NaOH 0,5 M (100 µl) a la mezcla de reacción, y, tras agitar durante 5-10 min. a 25°C, se añadió HCl 1 M (200 µl), y la agitación se continuó durante 5-10 min. a 70-80°C.

35

40

45

Tras la hidrólisis total, la mezcla de reacción se neutralizó opcionalmente con NaOH 1 M, o se diluyó directamente con agua (4 ml) y se transfirió a una HPLC semipreparativa para la purificación. El pico del producto recogido se diluyó con agua (15-40 ml) y se inmovilizó en un cartucho de separación C18. El producto puro marcado con F-18 se eluyó del cartucho con etanol puro (1-2 ml). Tras la evaporación total del etanol a 80-90°C, el F-18 producto final se recogió en agua (100-300 µl).

50

Síntesis general de alquil-F18 compuestos vía marcaje indirecto con un grupo prostético de fórmula general ¹⁸F-O(CH₂)_n-LG, ¹⁸F-(OCH₂CH₂)_m-LG, en la que LG representa un grupo saliente adecuado para acoplamiento

55

El [¹⁸F]fluoruro se produjo mediante bombardeo con protones en un ciclotrón usando una diana de plata (1 ml) llena de [¹⁸O]-agua para la reacción de ¹⁸O (p, n)¹⁸F. El [¹⁸F]fluoruro acuoso se hizo pasar a través de un cartucho (por ejemplo, cartucho de resina QMA Waters, Sep Pak Light QMA nº de referencia: WAT023525). El [¹⁸F]fluoruro atrapado se eluyó entonces del cartucho usando una mezcla de Kryptofix® (5,27 mg en 1,5 ml de acetonitrilo) y carbonato potásico (1,0 mg en 0,5 ml de agua). Esta disolución de [¹⁸F]-fluoruro (hasta 5 GBq) se secó azeotrópicamente calentando bajo una corriente de nitrógeno a 110-120°C durante 20-30 minutos. Durante este tiempo, se añadieron 3 x 1 ml de acetonitrilo y se evaporaron. Tras secar, se añadió una disolución del precursor del grupo prostético (10 mg) en DMF u orto-diclorobenceno (500 µl). La vasija de reacción se calentó a 100-130°C durante 10-15 min. para efectuar el marcaje. El grupo prostético resultante de la fórmula general ¹⁸F-O(CH₂)_n-LG o

60

65

$^{18}\text{F}-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{-LG}$ se purificó vía una destilación (15-25 min. a 100-110°C) bajo una corriente lenta de nitrógeno (por ejemplo, para bromuro de 2- ^{18}F fluoroetilo) o vía una HPLC semipreparativa tras dilución con agua (4 ml) (por ejemplo, éster 2-[2-(2- ^{18}F fluoroetoxi)etoxi]etilico del ácido tolueno-4-sulfónico). En el caso de la purificación vía HPLC semipreparativa, el pico recogido se diluyó con agua (15-20 ml) y se inmovilizó en un cartucho de separación C18. El producto puro marcado con F-18 se eluyó del cartucho con acetonitrilo (1-2 ml). El acetonitrilo se evaporó a 90-100°C.

El precursor (2,5 mg) a acoplar al grupo prostético se disolvió en DMF (100-300 μl), y se añadió NaOH 2 M (20 μl) para desprotonación. Esta mezcla se añade al vial que contiene el grupo prostético $^{18}\text{F}-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{-LG}$ o $^{18}\text{F}-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{-LG}$. Tras calentar a 100-110°C durante 20-25 min., la mezcla de reacción reenfriada se trató con NaOH 1-2 M (100 μl). La disolución se agitó durante 10-15 min. adicionales antes de que se añadiese HCl 2-4 M (200 μl). La mezcla se calentó durante 10 min. a 100-110°C.

Tras la hidrólisis total, la mezcla de reacción se neutralizó opcionalmente con NaOH 1 M, o se diluyó directamente con agua (4 ml) y se transfirió a una HPLC semipreparativa para purificación. El pico del producto recogido se diluyó con agua (15-40 ml) y se inmovilizó en un cartucho de separación C18. El producto puro marcado con F18 se eluyó del cartucho con etanol puro (1-2 ml). Tras la evaporación total del etanol a 80-90°C, el F-18-producto final se recogió en agua (100-300 μl).

20 Descripción de las figuras

figura 1:

Ensayo de afinidad: En la primera etapa, GPIIb/IIIa humana, purificada de plaquetas humanas, se inmovilizó en una placa sólida de 96 pocillos. Después de 48 horas, las placas se lavaron, y los sitios de unión no específica se bloquearon con Roti®-Block. 2. En la siguiente etapa, las placas se incubaron simultáneamente con un aglutinante de GPIIb/IIIa conocido marcado con tritio (^3H) mezclado con concentraciones crecientes de los nuevos compuestos de pequeña molécula (inhibidor, ^{19}F). Cuanto mayor es la afinidad del inhibidor, menor fue la fracción unida del aglutinante de GPIIb/IIIa conocido tritiado (^3H). La fracción de compuesto tritiado (^3H), que no es desplazada por el inhibidor, se midió en un contador de centelleo de microplaca.

figura 2:

El diagrama muestra la relación de sangre a coágulo frente a los valores de IC50 de los compuestos investigados. Cada punto está marcado con el número del ejemplo que se acompaña. Las relaciones de sangre a coágulo disminuyen al aumentar la afinidad.

Ejemplo 3:

Biodistribución del compuesto descrito en el ejemplo 41 en ratones. El compuesto se eliminó rápidamente de la sangre y se excretó rápidamente por el riñón y el hígado. No hubo casi fondo en todo el resto del cuerpo tras 15 minutos p.i.

figura 4:

Cinética de la sangre del compuesto descrito en el ejemplo 40 en macaco. La formación de imágenes mediante PET se realizó de forma continua desde poco tiempo antes hasta 60 minutos tras la inyección. Las muestras de sangre venosa se recogieron a 3, 10, 30 y 60 minutos p.i., y se midieron en un contador gamma (Automatic Gamma Counter Wizard²³, Perkin Elmer) y se expresaron como cpm/mg de sangre. Adicionalmente, la concentración en sangre del compuesto se midió a partir de la imagen de PET durante todo el período de formación de la imagen, y se expresó como %ID/g. Como ya se mostró en ratones, el compuesto se eliminó rápidamente de la sangre.

figura 5:

Formación de imágenes mediante PET de un trombo arterial en un macaco: La figura muestra un trombo arterial (flecha 2) que se había desarrollado en la superficie de un tubo de catéter de polietileno (PE50) rugoso. El trombo ya es visible dentro de la aorta descendente cerca del corazón (flecha 1) en los primeros 15 minutos (imagen izquierda). No hay pérdida de señal hasta 60 minutos (imagen derecha). El compuesto se elimina rápidamente de la sangre, y no hay ningún fondo en el tejido y órganos adyacentes después de 15 minutos (imagen derecha).

figura 6:

Formación de imágenes mediante PET de un trombo arterial en un macaco: La figura muestra dos trombos arteriales (flecha 2) que se habían desarrollado sobre la superficie de un tubo de catéter de polietileno (PE50) que se había hecho rugoso en dos partes con un espacio entremedias. No hay ninguna señal visible entre los trombos, demostrando que el compuesto se une solamente al trombo y no al tubo polimérico solo. El trombo ya es visible

dentro de la aorta descendente cerca del corazón (flecha 1) en los primeros 15 minutos (imagen izquierda). No hay ninguna pérdida de señal hasta 60 minutos (imagen derecha). El compuesto se elimina rápidamente de la sangre, y no hay ningún fondo en tejido u órganos adyacentes después de 15 minutos (imagen derecha).

5 figura 7:

10 Trombos arteriales eliminados del macaco 2: La imagen muestra el tubo de catéter de polietileno (PE50, diámetro externo: 1 mm) que se había hecho rugoso en dos partes (1/3), con un espacio (2) entremedias. El trombo solo se desarrolló en las partes rugosas de la superficie del tubo, y fue extremadamente delgado (aproximadamente 1/10 de mm [flecha 1] o incluso menos [flecha 3]). Esto muestra que incluso los trombos más pequeños se pueden detectar en cualquier parte en el cuerpo.

figura 8:

15 Formación de imágenes mediante PET de trombos arteriales y venosos en un macaco con la dosis reducida de trazador de 15 MBq por animal: La figura muestra varios trombos arteriales (flecha 3) y venosos (flecha 4) que se habían desarrollado sobre la superficie de tubos de catéter de polietileno (PE50) que se habían hecho ásperos en algunas partes, con espacios entremedias. Todos los trombos se pudieron observar ya en los primeros 15 minutos. Sin embargo, el contraste fue mucho mejor después de 15 minutos debido al bajo fondo. Además de los catéteres trombogénicos, apareció otro trombo arterial en la imagen, que se encontró en la arteria carótida derecha más tarde y que se había desarrollado muy probablemente como resultado del daño al vaso durante la preparación. El corazón (imagen izquierda, flecha 1) solamente es visible en los primeros 15 minutos, mientras que el hígado (imagen derecha, flecha 5) todavía se puede ver hasta 60 minutos.

25 **Parte experimental**

Abreviaturas

ACN	acetonitrilo
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
br	señal ancha (en datos de RMN)
CAN	nitrate cérico amónico
Cl	ionización química
d	doblete
DAD	detector de matriz de diodos
dd	doblete de dobletes
ddd	doblete de doblete de dobletes
dt	doblete de tripletes
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EI	ionización electrónica
ELSD	detector de dispersión de luz tras la evaporación
ESI	ionización por electropulverización
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
Fmoc	fluorenilmetiloxicarbonilo
Fu	Fracción no unida
Hal	halogenuro
HATU	hexafluorofosfato de <i>N</i> -[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metiliden]- <i>N</i> -metilmetanaminio
HPLC	cromatografía de líquidos de altas prestaciones
HT	rendimiento elevado
GBq	Giga Bequerel
K2.2.2	4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]hexacosano
K ₂ CO ₃	carbonato potásico
MBq	Mega Bequerel
LCMS	cromatografía de líquidos-espectroscopía de masas
MWCO	corte de peso molecular
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MS	Espectrometría de masas
MTB	metil <i>tert</i> -butil éter
m	multiplete
mc	multiplete centrado
NH ₄ Cl	cloruro de amonio

RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear: los desplazamientos químicos (δ) se dan en ppm
q	cuadruplete (cuartete)
PMB	para-metoxibencilo
Rt	tiempo de retención
RT	temperatura ambiente
s	singlete
t	triplete
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TEE	ecocardiografía transesofágica
THF	tetrahidrofurano
THP	tetrahidropirano
TIA	ataque isquémico transitorio
UPLC	cromatografía de líquidos de ultra prestaciones

Los ejemplos se analizaron y caracterizaron mediante los siguientes métodos analíticos para determinar el tiempo de retención y el espectro de masas característicos:

Sistema:	Waters Acquity UPLC-MS: Manipulador de disolvente binario, manipulador/organizador de muestras, manipulador de columna, PDA, ELSD, SQD 3001
Columna:	Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm
Disolvente:	A1 = H ₂ O + 0,1% de HCOOH A2 = H ₂ O + 0,2% de NH ₃ B1 = acetonitrilo
Gradiente:	0-1,6 min. 1-99% de B, 1,6-2,0 min., 99% de B
Caudal:	0,8 ml/min.
Temperatura:	60°C
Inyección:	2,0 μ l
Detección:	intervalo de barrido de DAD 210-400 nm \rightarrow tabla de picos ELSD
Método:	MS con intercambio de ESI+, ESI- \rightarrow diversos intervalos de barrido posibles

5

Método 1: UPLC (ACN-HCOOH):

Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50 x 2,1 mm; eluyente A: agua + 0,1% de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min. 1-99% de B, 1,6-2,0 min. 99% de B; caudal 0,8 ml/min.; temperatura: 60°C; inyección: 2 μ l; barrido de DAD: 210-400 nm; ELSD.

10

Método 2: UPLC (ACN-NH₃):

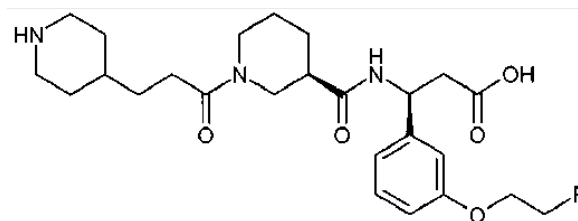
Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50 x 2,1mm; eluyente A: agua + 0,2% de amoníaco, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min. 1-99% de B, 1,6-2,0 min. 99% de B; caudal 0,8 ml/min.; temperatura: 60°C; inyección: 2 μ l; barrido de DAD: 210-400 nm; ELSD.

15

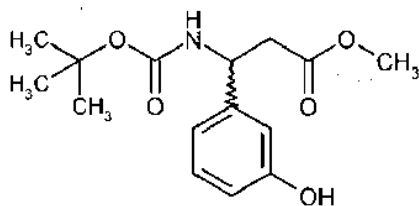
Ejemplos

Ejemplo 1

Ácido (3S)-3-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]carbonil]amino]propanoico



25

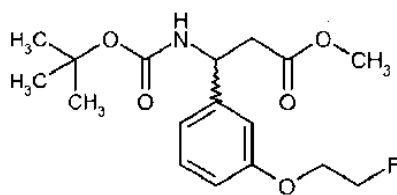
Ejemplo 1a3-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-3-(3-hidroxifenil)propanoato de metilo

5

Se añadieron 3-amino-3-(3-hidroxifenil)propanoato de metilo (2,78 g, 14,2 mmoles) en THF (70 ml) y trietilamina (3 ml, 21,3 mmoles) a una disolución de dicarbonato de *di**tert*-butilo (4,66 g, 21,3 mmoles) en THF (70 ml), y la mezcla se agitó durante 72 horas. Se añadió disolución saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 0 hasta 30%) para producir 3,24 g de 3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-(3-hidroxifenil)propanoato de metilo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO_{d6}): δ = 1,35 (s, 9 H), 2,56 - 2,75 (m, 2 H), 3,55 (s, 3 H), 4,81 (m, 1 H), 6,60 (ddd, 1 H), 6,69 (m, 2 H), 7,08 (dd, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 9,37 (s, 1 H) ppm.

15

Ejemplo 1b3-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-3-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]propanoato de metilo

20

A 3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-(3-hidroxifenil)propanoato de metilo (4,46 g, 20 mmoles) en THF se añadió carbonato de cesio (9,84 g, 30 mmoles) y 1-fluoro-2-yodoetano (5 g, 30 mmoles), y la mezcla se agitó durante 9 horas. Tras filtrar, el filtrado se concentró a vacío para producir 5,0 g de 3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]propanoato de metilo.

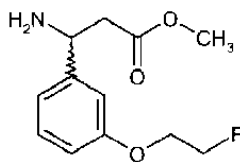
25

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,43 (br. s, 9 H), 2,83 (m, 2 H), 3,63 (s, 3 H), 4,23 (ddd, 2 H), 4,76 (ddd, 2 H), 5,08 (br., 1 H), 5,48 (br., 1 H), 6,82 (dd, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 6,91 (d, 1 H), 7,26 (t, 1 H) ppm.

30

Ejemplo 1c

3-Amino-3-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]propanoato de metilo



35

A 3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]propanoato de metilo (5,0 g, 20 mmoles) en diclorometano se añadió ácido trifluoroacético (5,64 ml, 73 mmoles). Tras agitar durante 24 horas a temperatura ambiente, se añadió ácido trifluoroacético adicional (1,13 ml), y la agitación se continuó durante 20 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (metanol en diclorometano 0% hasta 40%) para producir 4,9 g de 3-amino-3-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]propanoato de metilo.

40

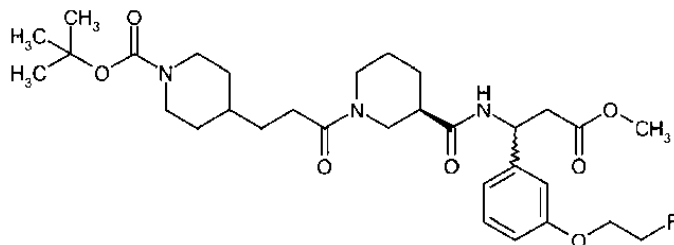
RMN ¹H (300 MHz, DMSO_{d6}): δ = 2,86 - 3,12 (m, 2 H), 4,13 - 4,24 (m, 1 H), 4,24 - 4,34 (m, 1 H), 4,52 - 4,75 (m, 2 H), 4,75 - 4,95 (m, 1 H), 7,00 (dd, 1 H), 7,06 (d, 1 H), 7,12 (d, 1 H), 7,28 - 7,42 (m, 1 H), 8,44 (br. s., 2H) ppm.

45

Ejemplo 1d

4-{3-[(3*R*)-3-((1-[3-(2-Fluoroetoxi)fenil]-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

5



10

15

Se suspendió ácido (3*R*)-1-{3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-carboxílico (105 mg, 286 μmoles, Bioorg. Med. Chem. 13 (2005) 4343-4352, Compuesto 10) en 2 ml de *N,N*-dimetilformamida, y se enfrió hasta 0°C. Se añadieron HATU (117 mg, 308 μmoles), una disolución de 3-amino-3-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]propanoato de metilo (53 mg, 220 μmoles) en 3,4 ml de *N,N*-dimetilformamida y *N*-etil-diisopropilamina (0,11 ml, 660 μmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 5 minutos y a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con diclorometano, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. La disolución se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre una columna de fase amínica (Separtis® Flash-NH₂, acetato de etilo en diclorometano 0% hasta 100%) para producir 88 mg de 4-{3-[(3*R*)-3-((1-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

20

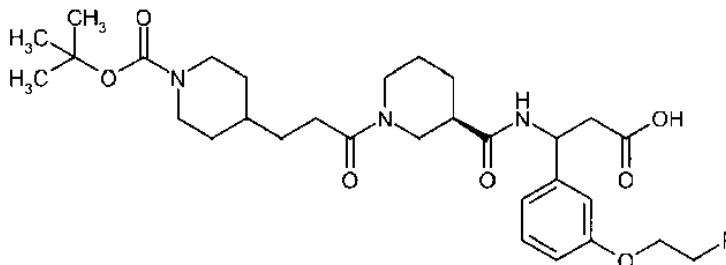
UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,22/1,23 min.

MS (ES⁺): m/e = 592,44 (M + H⁺)

Ejemplo 1e

25

Ácido 3-(((3*R*)-1-{3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-il]carbonil)amino)-3-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]propanoico



30

35

Se disolvió 4-{3-[(3*R*)-3-((1-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (67 mg, 102 μmoles) en metanol (12,4 ml), y se añadió hidróxido de bario octahidratado (2,2 g, 7,1 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora y después se diluyó con salmuera y con éter dietílico. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M, y las fases se separaron. La concentración de la fase orgánica dio 70 mg de ácido 3-(((3*R*)-1-{3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-il]carbonil)amino)-3-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]propanoico.

UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,12/1,14 min.

MS (ES⁺): m/e = 578,3 (M + H⁺)

40

RMN ¹H (500 MHz, DMSO_{d6}, a 80°C): δ = 0,82 - 1,05 (m, 2 H), 1,05 - 1,51 (m, 6 H), 1,40(s, 9 H), 1,56 - 1,70 (m, 4 H), 2,29 - 2,41 (m, 3 H), 2,58 - 2,80 (m, 5 H), 3,20 (br., 3H), 3,91 (d, 2 H), 4,25 (ddd, 2 H), 4,73 (ddd, 2 H), 5,19 (m, 1 H), 6,85 (m, 1 H), 6,94 (m, 2 H), 7,23 (td, 1 H), 8,15 (d, 1 H) ppm.

45

Ejemplo 1f

Ácido (3*S*)-3-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]-3-(((3*R*)-1-{3-(piperidin-4-il)propanoil}piperidin-3-il]carbonil)amino]propanoico

A ácido 3-(((3*R*)-1-{3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-il]carbonil)amino)-3-[3-(2-

fluoroetoxi)fenil]propanoico (65 mg, 90 μ moles) en dioxano se añadió una disolución 4 M de ácido clorhídrico en dioxano (0,23 ml, 900 μ moles), y se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La disolución se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para producir 8,7 mg de ácido (3S)-3-[5-(2-fluoroetoxi)fenil]-3-[[((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico.

5

Columna:	C18 YMC-ODS AQ 10 μ m 170 x 25 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH B = acetonitrilo
Gradiente:	0 - 0,25 min. 10% de B, 0,25 - 10 min. 10 - 50% de B
Caudal:	60 ml/min.
Temperatura:	RT
Detección:	261 nm
Rt.:	4,84-5,73 min.

UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 0,76 min.

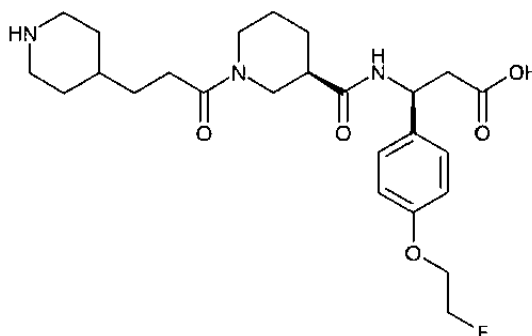
MS (ES⁺): m/e = 478,29 (M + H⁺)

10

RMN ¹H (500 MHz, DMSO_{d6}, 80°C): δ = 1,20 - 1,70 (m, 8 H), 1,80 (m, 2 H), 2,17 (br. 1H), 2,25 - 2,50 (m, 4 H), 2,60 - 2,71 (m, 3 H), 3,05 - 3,25 (m, 3 H), 3,72 (br., 3 H), 4,23 (ddd, 2 H), 4,73 (ddd, 2 H), 5,10 (m, 1 H), 6,80 (m, 1 H), 6,91 (m, 2 H), 7,21 (t, 1 H), 8,28 (br., 1 H) ppm.

15 Ejemplo 2

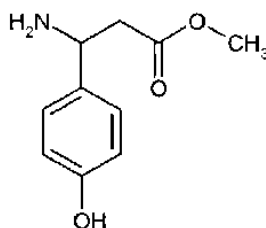
Ácido (3S)-3-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]-3-[[((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico



20

Ejemplo 2a

Éster metílico del ácido 3-amino-3-(4-hidroxifenil)propiónico



25

Se suspendieron 5,298 g (29,24 mmoles) de ácido 3-amino-3-(4-hidroxifenil)propiónico comercial en 136 ml de metanol, la mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadieron lentamente 3,20 ml (43,86 mmoles) de cloruro de tionilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y se concentró. El residuo se trató con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano y diclorometano/2-propanol 8:2. La parte orgánica se concentró para dar 5,09 g (80%) de éster metílico del ácido 3-amino-3-(4-hidroxifenil)propiónico.

30

UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 0,45 min.

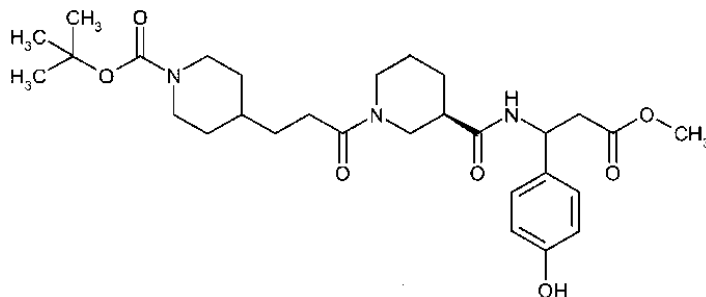
35 MS (ES⁺): m/e = 179,07 (M + H⁺ - NH₃)

MS (ES⁻): m/e = 240,30 (M + HCOO⁻)

Ejemplo 2b

4-[3-((3R)-3-((1-(4-Hidroxifenil)-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil)piperidin-1-il)-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

5



Se suspendieron 490,75 mg (1,33 mmoles) de ácido (3R)-1-{3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-carboxílico (Bioorg. Med. Chem. 13 (2005) 4343-4352, Compuesto 10) en 8 ml de *N,N*-dimetilformamida, y se enfriaron hasta 0°C. Se añadieron 0,545 g (1,43 mmoles) de HATU, una disolución de 200,0 mg (1,0 mmoles) de éster metílico del ácido 3-amino-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico en 12 ml de *N,N*-dimetilformamida y 0,53 ml (3,07 mmoles) de *N*-etil-diisopropilamina. La mezcla se agitó a 0°C durante 5 minutos y a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadieron 20 ml de agua, y la mezcla se extrajo con diclorometano, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. La cromatografía sobre 28 g de gel de sílice básica (diclorometano/etanol 100/0-95/5-90/10-80/20) dio 465 mg (83%) de 4-[3-((3R)-3-((1-(4-hidroxifenil)-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil)piperidin-1-il)-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,11 min.

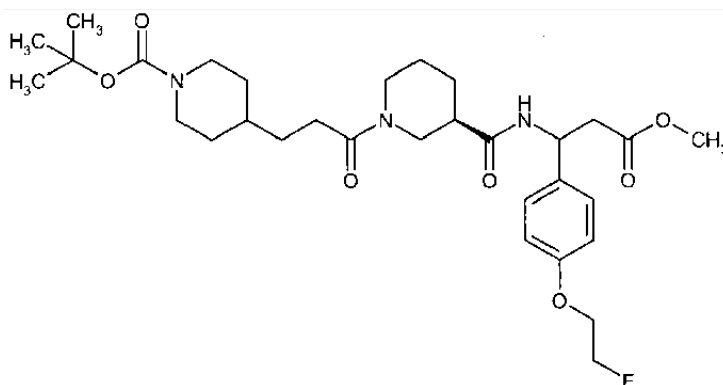
MS (ES⁺): m/e = 546,31 (M + H⁺)

MS (ES⁻): m/e = 590,23 (M + HCOO⁻)

Ejemplo 2c

25

4-{3-[(3R)-3-((1-[4-(2-Fluoroetoxi)fenil]-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



30

Se disolvieron 150 mg (0,28 mmoles) de éster *tert*-butílico del ácido 4-(3-((*R*)-3-[1-(4-hidroxi-fenil)-2-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-piperidin-1-il)-3-oxo-propil)-piperidin-1-carboxílico en 3 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron 179 mg (0,55 mmoles) de carbonato de cesio y 91 mg (0,52 mmoles) de 1-yodo-2-fluoroetano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas y se filtró. El filtrado se concentró. La cromatografía sobre 10 g de gel de sílice (diclorometano/etanol 100/0-90/10) dio 90 mg (50%) de 4-{3-[(3R)-3-((1-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y 40 mg de material de partida.

UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,24 - 1,25 min.

MS (ES⁺): m/e = 592,31 (M + H⁺)

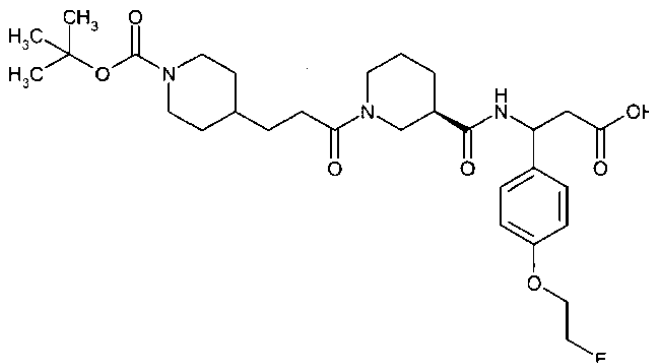
MS (ES⁻): m/e = 590,29 (M - H), 636,26 (M + HCOO⁻)

72

Ejemplo 2d

Ácido 3-(((3R)-1-{3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-il]carbonil)amino)-3-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]propanoico

5



Se disolvieron 96 mg (0,16 mmoles) de 4-{3-[[3-3-((1-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en 20 ml de metanol. Se añadieron 512 mg (1,62 mmoles) de hidróxido de bario octahidratado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 70 horas, y después se diluyó con 20 ml de agua. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 N hasta pH 4 y se extrajo con 2 x 40 ml de diclorometano. La concentración de la fase orgánica dio 93 mg (99%) de ácido 3-(((3R)-1-{3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-il]carbonil)amino)-3-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]propanoico.

15

UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,14- 1,16 min.

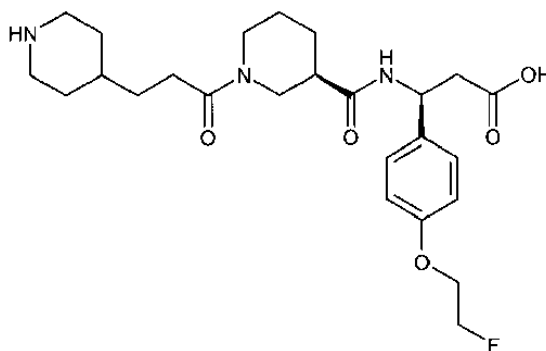
MS (ES⁺): m/e = 578,30 (M + H⁺)

MS (ES⁻): m/e = 576,30 (M - H), 622,16 (M + HCOO⁻)

Ejemplo 2e

Ácido (3S)-3-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]-3-(((3R)-1-{3-(piperidin-4-il)propanoil}piperidin-3-il]carbonil)amino]propanoico

25



Se disolvieron 93 mg (0,16 mmoles) de éster del ácido 3-(((3R)-1-{3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-il]carbonil)amino)-3-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]propanoico en 3,3 ml de dioxano. Se añadieron 0,4 ml (1,6 mmoles) de ácido clorhídrico 4 N. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, y después se concentró para dar 131 mg, que se purificaron mediante HPLC:

30

Sistema:	Sistema de autopurificación Waters: Bomba 254, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 µm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,2% de NH ₃ B = Metanol
Gradiente:	0-1 min. 10% de B, 1-8 min. 10-70% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	131 mg/2 ml de DMSO/MeOH 1:1
Inyección:	2 x 1 ml

Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm		
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z		
	ELSD		
Fracciones:	Rt. en min	DAD TAC	Cantidad
-11	5,0-5,4	>99%	19 mg
-12	5,7-6,0	90,2%	16 mg
	Las fracciones se concentraron, se mezclaron con <i>terc.</i> -butanol, y se liofilizaron.		

La fracción 12 contenía el isómero deseado.

UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 0,65 min.

5

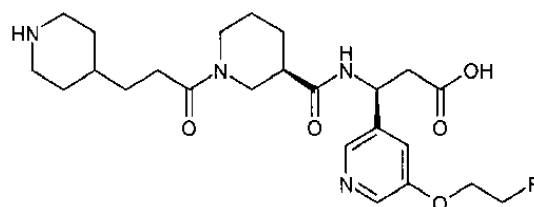
MS (ES⁺): m/e = 478,37 (M + H⁺)

MS (ES⁻): m/e = 476,43 (M - H)

10 Ejemplo 3

Ácido
il]carbonil)amino]propanoico

(3S)-3-[5-(2-fluoroetoxi)piridin-3-il]-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]-piperidin-3-

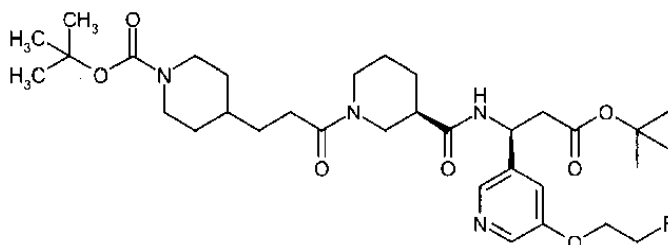


15

Ejemplo 3a

4-{3-[(3R)-3-[[[(1S)-3-*terc*-Butoxi-1-[5-(2-fluoroetoxi)piridin-3-il]-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

20



Se disolvió 4-{3-[(3R)-3-[[[(1S)-3-*terc*-butoxi-1-[5-(2-fluoroetoxi)piridin-3-il]-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 25e, 800 mg, 1,36 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (52 ml). Se añadieron carbonato de cesio (1,1 g, 3,4 mmoles) y tosilato de 2-fluoroetilo (445 mg, 2,04 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas, se añadieron carbonato de cesio (70 mg, 0,21 mmoles) y tosilato de 2-fluoroetilo (28 mg, 0,13 mmoles) adicionales, y la agitación se continuó durante 2,5 horas a temperatura ambiente y 17 horas a 5°C. La mezcla se paralizó mediante adición de disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con éter dietílico y acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La disolución se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 20 hasta 100%, seguido de dioxano en acetato de etilo 0 hasta 50%) para producir 670 mg de 4-{3-[(3R)-3-[[[(1S)-3-*terc*-butoxi-1-[5-(2-fluoroetoxi)piridin-3-il]-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

35

UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,24 min.

MS (ES⁺): m/e = 633,5 (M + H⁺)

Ejemplo 3b

Ácido (3S)-3-[5-(2-fluoroetoxi)piridin-3-il]-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]-piperidin-3-il]carbonil)amino]propanoico

Se calentó durante 30 minutos a 60°C y 10 minutos a 100°C 4-{3-[(3R)-3-((1S)-3-*tert*-butoxi-1-[5-(2-fluoroetoxi)piridin-3-il]-3-oxopropil)carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (660 mg, 1,06 mmoles) en ácido fórmico (12 ml). La disolución se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para producir 311 mg de ácido (3S)-3-[5-(2-fluoroetoxi)piridin-3-il]-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]carbonil)amino]propanoico.

Columna:	C18 YMC-ODS AQ 10 µm 200 x 51 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH B = acetonitrilo
Gradiente:	0 - 1 min. 1% de B, 1-10 min. 1-25% de B,
Caudal:	240 ml/min.
Temperatura:	RT
Detección:	277 nm
Rt.:	5,21 -7,05 min

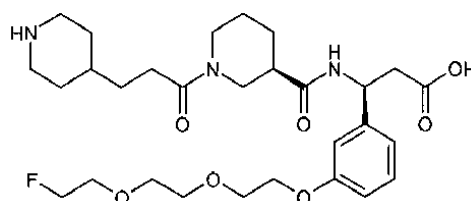
UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 0,50 min.

MS (ES⁺): m/e = 479,4 (M + H⁺)

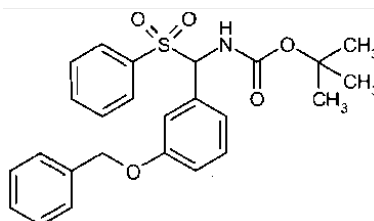
RMN ¹H (400 MHz, DMSO_{de}): δ = 1,13 - 1,29 (m, 2 H), 1,35 - 1,77 (m, 7 H), 1,88 (d, 1 H), 2,00 (m, 1 H), 2,21 - 2,43 (m, 4 H), 2,50 - 2,78 (m, 3 H), 2,96 - 3,11 (m, 1 H), 3,15 (d, 1 H), 3,28 (d, 1 H), 3,64 (br., 4 H), 4,30 (ddd, 2 H), 4,75 (ddd, 2 H), 5,09 (m, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,53 (d, 1 H) ppm.

Ejemplo 4

Ácido (3S)-3-(3-{2-[2-(2-fluoroetoxi)eto]eto]fenil)-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]carbonil)amino]propanoico

**Ejemplo 4a**

{[3-(Benciloxi)fenil](fenilsulfonil)metil}carbamato de *tert*-butilo

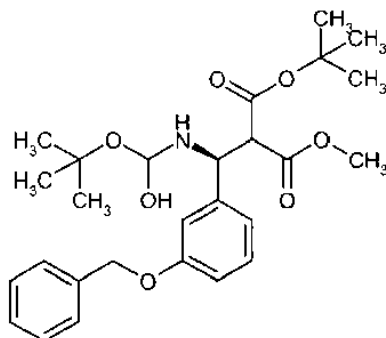


A 3-(benciloxi)benzaldehído (5 g, 23,6 mmoles) y sal sódica del ácido bencenosulfónico (3,9 g, 23,6 mmoles) en THF (23 ml) se añadió agua (51,5 ml), carbamato de *tert*-butilo (2,76 g, 23,6 mmoles) y ácido fórmico (2,66 ml, 70 mmoles). La mezcla se agitó durante 4 días y se filtró. El precipitado se lavó con agua y se trituroó en hexano que contiene 9% de diclorometano. Tras filtrar, los sólidos se secaron a vacío para producir 7,24 g de {[3-(benciloxi)fenil](fenilsulfonil)metil}carbamato de *tert*-butilo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,27 (s, 9 H), 5,07 (s, 2 H), 5,73 (d, 1 H), 5,90 (d, 1 H), 6,94 - 7,14 (m, 3 H), 7,30 - 7,49 (m, 6 H), 7,55 (t, 2 H), 7,65 (t, 1 H), 7,92 (d, 2 H) ppm.

Ejemplo 4b

2-((S)-[3-(Benciloxi)fenil][[(*tert*-butoxicarbonil)amino]metil]propanodioato de *tert*-butilo y metilo



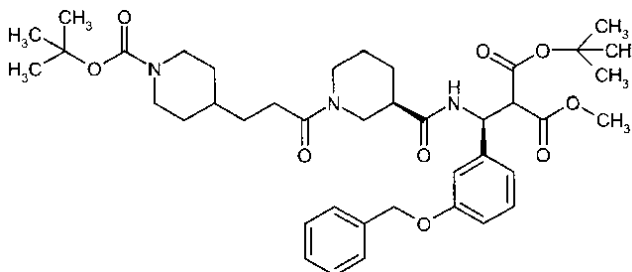
5

Se suspendió {[3-(benciloxi)fenil](fenilsulfonil)metil]carbamato de *tert*-butilo (3,0 g, 5,93 mmoles) en una mezcla de tolueno (21,6 ml) y agua (16 ml). A 0°C, se añadieron malonato de *tert*-butilo y metilo (1,2 ml, 7,1 mmoles), carbonato de cesio (1,94 g, 5,9 mmoles) y 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[(1*R*,2*R*)-(-)-2-(dimetilamino)ciclohexil]tiourea (246 mg, 0,59 mmoles), y la mezcla se agitó durante 72 horas a 0°C. Tras almacenar a -20°C durante 72 horas, la mezcla se diluyó con agua y acetato de etilo, y tras filtrar, las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 0 hasta 35%) para producir 2,17 g de 2-((S)-[3-(benciloxi)fenil][[(*tert*-butoxicarbonil)amino]metil]propanodioato de *tert*-butilo y metilo enantioméricamente enriquecido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,20 (s, 4,5 H), 1,36 (s, 9 H), 1,41 (s, 4,5 H), 3,04 (br., 3 H), 3,47 (s, 1,5 H), 3,66 (s, 1,5 H), 3,88 (m, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 5,06 - 5,11 (m, 1 H), 6,85 - 6,93 (m, 2 H), 7,02 (m, 1 H), 7,21 (m, 1 H), 7,28 - 7,46 (m, 5 H) ppm.

20

Ejemplo 4c

2-((S)-[3-(Benciloxi)fenil][[(3*R*)-1-{3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-il]carbonil]amino)metil]propanodioato de *tert*-butilo y metilo



25

A 2-((S)-[3-(benciloxi)fenil][[(*tert*-butoxicarbonil)amino]metil]propanodioato de *tert*-butilo y metilo (600 mg, 1,24 mmoles) se añadió ácido fórmico frío 0°C (13,8 ml), y la disolución se almacenó a 5°C durante 20 horas. Se añadió hielo, y el pH se ajustó a 8 mediante adición de disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, y se secaron sobre sulfato de sodio. La concentración a presión reducida produjo 390 mg de 2-((S)-amino[3-(benciloxi)fenil]metil]propanodioato de *tert*-butilo y metilo bruto. Se suspendió ácido (3*R*)-1-{3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-carboxílico (447 mg, 1,21 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (14 ml), y se enfrió hasta 0°C. Se añadieron HATU (646 mg, 1,7 mmoles), una disolución del 2-((S)-amino[3-(benciloxi)fenil]metil]propanodioato de *tert*-butilo y metilo bruto (780 mg, 1,21 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (14 ml) y *N*-etil-diisopropilamina (350 μl, 3,64 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. Se añadió agua con hielo y disolución saturada de cloruro de amonio, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y se secó sobre sulfato de sodio. La disolución se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre una columna de fase amínica (Separtis® Flash-NH₂, acetato de etilo en hexano 0 hasta 100%) para producir 700 mg de [(S)-[3-(benciloxi)fenil][[(3*R*)-1-{3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-il]carbonil]amino)metil]propanodioato de *tert*-butilo y metilo.

40

UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,53 min.

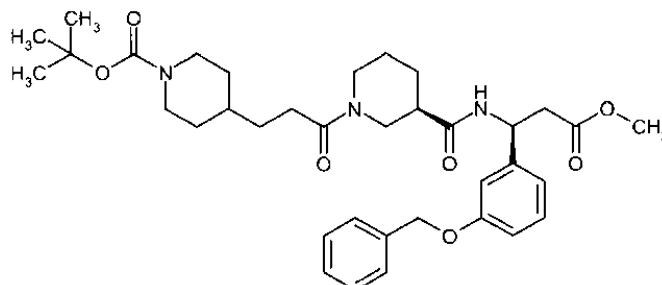
MS (ES⁺): m/e = 736,68 (M + H⁺)

45

MS (ES⁻): m/e = 780,82 (M + HCOO⁻)

Ejemplo 4d

- 5 4-{3-[(3R)-3-((1S)-1-[3-(benciloxi)fenil]-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 10 Se disolvió 2-[(S)-[3-(benciloxi)fenil](((3R)-1-[3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil)piperidin-3-il]carbonil)amino]metil]propanodioato de *tert*-butilo y metilo (700 mg, 0,95 mmoles) en ácido fórmico (5,4 ml), y se almacenó durante 5 días a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para producir 640 g de ácido
 (3S)-3-[3-(benciloxi)fenil]-2-(metoxicarbonil)-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]carbonil)amino]propanoico bruto. El éster metílico en THF (65 ml) y trietilamina (2,5 ml, 18 mmoles) se calentaron a 60°C durante 4 horas. Tras concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para producir 147 mg de (3S)-3-[3-(benciloxi)fenil]-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]carbonil)amino]propanoato de metilo.

Columna:	C18 Chromatorex 10 µm 30 x 125 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH B = acetonitrilo
Gradiente:	0 - 0,5 min. 1% de B, 0,5 - 10 min. 1 - 60% de B,
Caudal:	65 ml/min.
Temperatura:	RT
Detección:	277 nm
Rt.:	7,09-7,40 min

- 20 A la piperidina libre en diclorometano (1,5 ml) y trietilamina (0,11 ml) se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (90 µl, 0,38 mmoles), y la mezcla se agitó durante 2 horas para producir, tras concentrar a vacío, 159 mg de 4-{3-[(3R)-3-((1S)-1-[3-(benciloxi)fenil]-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

- 25 UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,41 min.

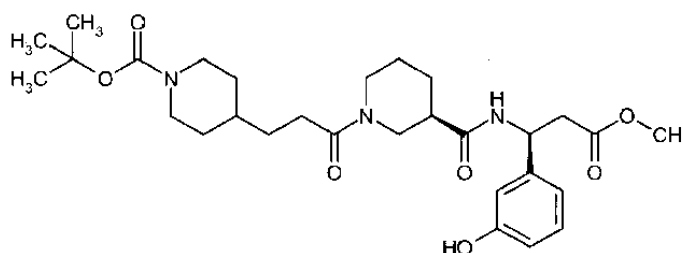
MS (ES⁺): m/e = 636,59 (M + H⁺)

MS (ES⁻): m/e = 680,44 (M + HCOO⁻)

30

Ejemplo 4e

- 35 4-{3-[(3R)-3-((1S)-1-[3-(hidroxifenil)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 40 Se disolvió 4-{3-[(3R)-3-((1S)-1-[3-(benciloxi)fenil]-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (650 mg, 1,02 mmoles) en acetato de etilo (45 ml) y metanol (7,4 ml), y se añadió paladio sobre carbón (65 mg, 10%). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16

horas, se filtró a través de celita, que se lavó con metanol. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (metanol en acetato de etilo 0% hasta 25%) para producir 422 mg de 4-{3-[(3*R*)-3-[[[(1*S*)-1-(3-hidroxifenil)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO_{d6}, a 80°C): δ = 1,01 (m, 2 H), 1,26 - 1,53 (m, 4 H), 1,41 (s, 9 H), 1,65 (m, 4 H), 1,83 (m, 1 H), 2,23 - 2,38 (m, 3 H), 2,65 - 2,76 (m, 5 H), 3,57 (s, 3 H), 3,92 (m, 3 H), 5,19 (q, 1 H), 6,64 (d, 1 H), 6,72 (m, 2 H), 7,09 (t, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 9,04 (br., 1 H) ppm

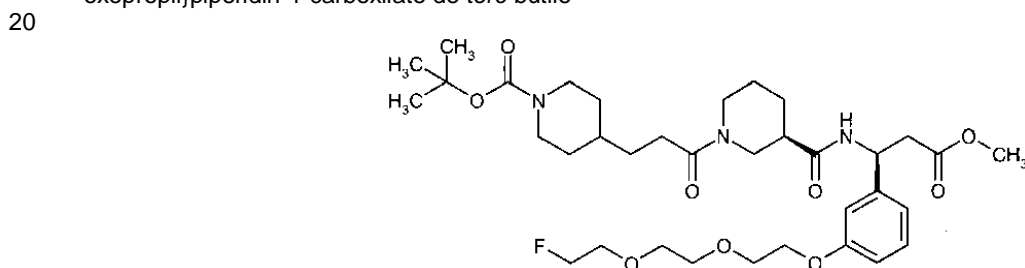
10 UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,14 min.

MS (ES⁺): m/e = 546,53 (M + H⁺)

MS (ES⁻): m/e = 590,43 (M + HCOO⁻)

15 Ejemplo 4f

4-{3-[(3*R*)-3-[[[(1*S*)-1-(3-{2-[2-(2-Fluoroetoxi)etoxi]etoxi]fenil)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



A 4-{3-[(3*R*)-3-[[[(1*S*)-1-(3-hidroxifenil)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (26 mg, 50 μmoles) en DMF (6,6 ml) se añadió carbonato de cesio (38,8 mg, 120 μmoles) y 4-metilbencenosulfonato de 2-[2-(2-fluoroetoxi)etoxi]etilo (22 mg, 70 μmoles) mientras se agita a temperatura ambiente. Después de 5 horas, se añadió tolueno, y la mezcla se concentró a vacío. El residuo libre de DMF se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (diclorometano en acetato de etilo al 30%) para producir 21 mg de 4-{3-[(3*R*)-3-[[[(1*S*)-1-(3-{2-[2-(2-fluoroetoxi)etoxi]etoxi]fenil)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO_{d6}, a 80°C): δ = 1,02 (m, 2 H), 1,25 - 1,51 (m, 5 H), 1,41 (s, 9 H), 1,55 - 1,70 (m, 4 H), 1,82 (m, 1 H), 2,26 - 2,38 (m, 3 H), 2,73 - 2,81 (m, 4 H), 3,40 (m, 1 H), 3,56 - 3,65 (m, 5 H), 3,58 (s, 3 H), 3,69 - 3,74 (m, 1 H), 3,74 - 3,81 (m, 2 H), 3,91 (br., 2 H), 4,06 - 4,14 (m, 2 H) 4,50 (ddd, 2 H), 5,21 (q, 1 H), 6,82 (dd, 1 H), 6,85 - 6,96 (m, 2 H), 7,21

35 (t, 1 H), 8,08 (d, 1 H) ppm.

UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,26 min.

40 MS (ES⁺): m/e = 680,54 (M + H⁺)

MS (ES⁻): m/e = 724,50 (M + HCOO⁻)

45 Ejemplo 4g

Ácido (3*S*)-3-(3-{2-[2-(2-fluoroetoxi)etoxi]etoxi]fenil)-3-[[[(3*R*)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]carbonil]amino]propanoico

50 Se disolvió 4-{3-[(3*R*)-3-[[[(1*S*)-1-(3-{2-[2-(2-fluoroetoxi)etoxi]etoxi]fenil)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (20,3 mg, 27 μmoles) en *tert*-butanol (0,77 ml) y metanol (0,76 ml), y se añadió hidróxido de bario octahidratado (42 mg, 0,13 mmoles). Tras agitar durante 60 minutos a temperatura ambiente, el disolvente se separó por destilación a 0°C mediante alto vacío. El residuo se disolvió en agua (1 ml) y se acidificó mediante ácido fórmico (2 ml). Después de 18 horas a 5°C, se añadió ácido fórmico adicional (2 ml). Después de 3 horas a temperatura ambiente, el disolvente se separó por destilación a 0°C mediante alto vacío, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para producir 8,4 mg de ácido (3*S*)-3-(3-{2-[2-(2-fluoroetoxi)etoxi]etoxi]fenil)-3-[[[(3*R*)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]carbonil]amino]propanoico.

Columna:	C18 Chromatorex 10 μm 30 x 125 mm
----------	-----------------------------------

Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH B = acetonitrilo
Gradiente:	0 -0,5 min. 15% de B, 0,5 - 10 min. 15 - 70% de B,
Caudal:	65 ml/min.
Temperatura:	RT
Detección:	285 nm
Rt.:	3,48 -4,19 min

UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 0,69 min.

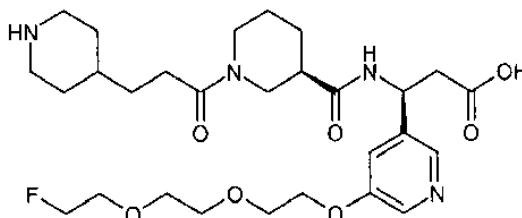
MS (ES⁺): m/e = 566,41 (M + H⁺)

5

MS (ES⁻): m/e = 564,37 (M - H)

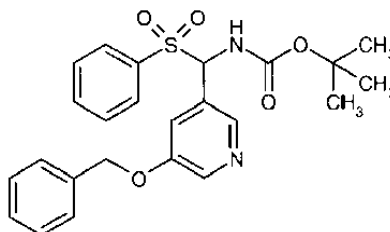
Ejemplo 5

10 Ácido (3S)-3-(5-{2-[2-(2-fluoroetoxi)etoxi]etoxi}piridin-3-il)-3-[[((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico



15 Ejemplo 5a

{[5-(Benciloxi)piridin-3-il](fenilsulfonil)metil]carbamato de *terc*-butilo



20

A 5-(benciloxi)piridin-3-carbaldehído (3,61 g, 16,9 mmoles, Harrowven, D.C. et al. Tetrahedron, 2001 57 p. 4447 - 4454) y sal sódica del ácido bencenosulfínico (2,7 g, 16,6 mmoles) en THF (16,3 ml) se añadió agua (36,3 ml), carbamato de *terc*-butilo (1,94 g, 16,6 mmoles) y ácido fórmico (1,9 ml, 49 mmoles). La mezcla se agitó durante 4 días y se filtró. El filtrado se agitó durante 2 días adicionales y se filtró nuevamente. Los precipitados formados se lavaron con agua y se trituraron en hexano que contiene 9% de diclorometano. Tras filtrar, los sólidos se secaron a vacío para producir 3,17 g de {[5-(benciloxi)piridin-3-il](fenilsulfonil)metil]carbamato de *terc*-butilo.

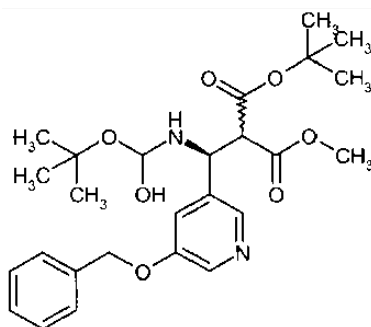
25

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,27 (s, 9 H), 5,13 (s, 2 H), 5,83 (d, 1 H), 5,97 (d, 1 H), 7,32 - 7,50 (m, 6 H), 7,53 - 7,63 (m, 2 H), 7,68 (t, 1 H), 7,93 (d, 2 H), 8,27 (s, 1 H), 8,44 (d, 1 H) ppm.

30

Ejemplo 5b

2-[(S)-[5-(Benciloxi)piridin-3-il]((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil]propanodioato de *terc*-butilo y metilo

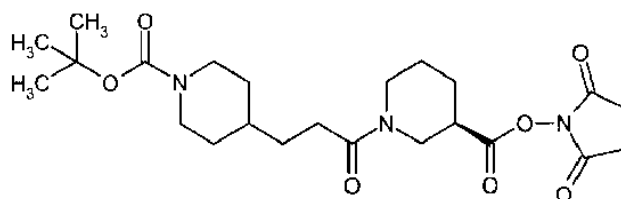


Se suspendió {[5-(benciloxi)piridin-3-il]((fenilsulfonil)metil)carbamato de *terc*-butilo (2,2 g, 4,84 mmoles) en una mezcla de tolueno (16,5 ml) y agua (13 ml). A 0°C, se añadió malonato de *terc*-butilo y metilo (1,0 ml, 5,8 mmoles), carbonato de cesio (1,58 g, 4,84 mmoles) y 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[(1*R*,2*R*)-(-)-2-(dimetilamino)ciclohexil]tiourea (200 mg, 0,48 mmoles), y la mezcla se agitó durante 48 horas a 0°C. Tras almacenar a 5°C durante 72 horas, la mezcla se diluyó con agua y con acetato de etilo, las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 0% hasta 60%) para producir 1,54 g de 2-((*S*)-[5-(benciloxi)piridin-3-il]((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)propanodioato de *terc*-butilo y metilo enantioméricamente enriquecido.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,36 (s, 4,5 H), 1,43 (s, 9 H), 1,48 (s, 4,5 H), 3,65 (s, 1,5 H), 3,76 - 3,87 (m, 1H), 3,77 (s, 1,5 H), 5,10 (s, 2 H), 5,48 (br., 1 H), 6,27 (br., 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,35 - 7,44 (m, 5 H), 8,21 (d, 1 H), 8,28 (s, 1 H) ppm.

Ejemplo 5c

4-{3-[(3*R*)-3-[(2,5-Dioxopirrolidin-1-il)oxi]carbonil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



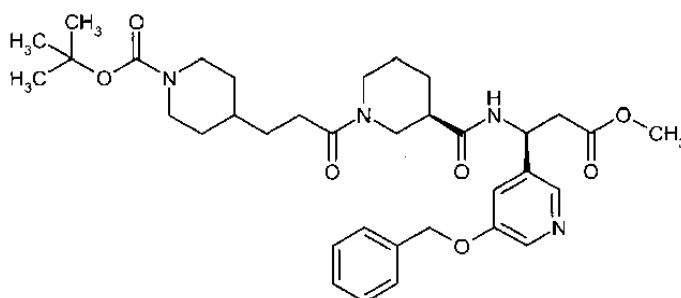
A ácido (3*R*)-1-{3-[1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-carboxílico (1,91 g, 5,18 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (13,5 ml) se añadió *N*-hidroxisuccinimida (0,60 g, 5,18 mmoles) y 1,3-diciclohexilcarbodiimida (1,18 g, 5,7 mmoles). La disolución se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente mientras que se formó un precipitado. La mezcla se enfrió después hasta 0°C, se filtró, y el sólido se lavó con éter dietílico. El filtrado y el lavado con éter dietílico se combinaron y se concentraron para producir 2,61 g de 4-{3-[(3*R*)-3-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi]carbonil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo bruto.

UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,13 min.

MS (ES⁺): m/e = 466,31 (M + H⁺)

Ejemplo 5d

4-{3-[(3*R*)-3-[(1*S*)-1-[5-(Benciloxi)piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil}piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A 2-((S)-[5-(benciloxi)piridin-3-il]((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)propanodioato de *terc*-butilo y metilo en dioxano (15 ml) se añadió una disolución 4 M de ácido clorhídrico en dioxano (11,2 ml, 45 mmoles) y se agitó durante 20 horas. La mezcla se diluyó con dioxano y tolueno, y se concentró a presión reducida. El procedimiento de dilución y concentración se repitieron con tolueno y diclorometano para producir 1,64 g de éster monometílico del ácido 2-[(S)-amino-(5-benciloxi)piridin-3-il]metil]malónico bruto. El éster monometílico se enfrió hasta 0°C en DMF (18 ml) y una disolución de 4-{3-[(3*R*)-3-((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi)carbonil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,0 g, 5,15 mmoles) y trietilamina (1,94 ml, 13,9 mmoles) en diclorometano (18 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 21 horas y después se calentó a 60°C durante una hora. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico y acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (metanol en acetato de etilo 0% hasta 15%) para producir 1,4 g de 4-{3-[(3*R*)-3-((1*S*)-1-[5-(benciloxi)piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil}piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

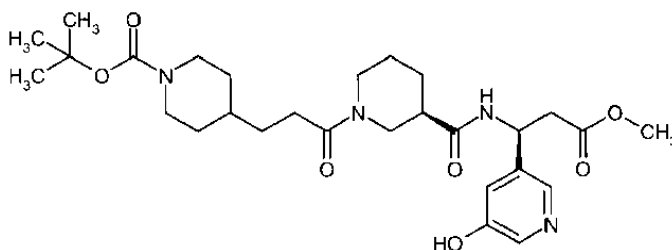
UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,25 min.

MS (ES⁺): m/e = 637,6 (M + H⁺)

MS (ES⁻): m/e = 681,5 (M + HCOO⁻)

Ejemplo 5e

4-{3-[(3*R*)-3-((1*S*)-1-[5-(Hidroxipiridin-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil}piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se disolvió 4-{3-[(3*R*)-3-((1*S*)-1-[5-(benciloxi)piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil}piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (650 mg, 1,02 mmoles) en acetato de etilo (45 ml) y metanol (7,4 ml), y se añadió paladio sobre carbón (65 mg, 10%). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas, se filtró a través de celita, que se lavaron con metanol. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (metanol en acetato de etilo 0% hasta 25%) para producir 422 mg de 4-{3-[(3*R*)-3-((1*S*)-1-(5-hidroxipiridin-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil}piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

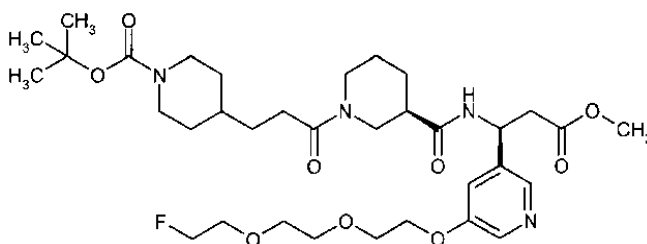
RMN ¹H (400 MHz, DMSO_{d6}, a 80°C): δ = 1,00 (m, 2 H), 1,26 - 1,55 (m, 4 H), 1,40 (s, 9 H), 1,65 (m, 4 H), 1,83 (m, 1 H), 2,17 - 2,40 (m, 3 H), 2,63 - 2,74 (m, 2 H), 2,75 - 2,90 (m, 3 H), 3,58 (s, 3 H), 3,90 (m, 3 H), 5,19 (m, 1 H), 7,08 (d, 1 H), 7,94 - 8,07 (m, 2 H), 8,16 (d, 1 H), 9,57 (br., 1 H) ppm.

UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 0,95 min.

MS (ES⁺): m/e = 547,4 (M + H⁺)

Ejemplo 5f

4-{3-[(3*R*)-3-((1*S*)-1-(5-{2-[2-(2-fluoroetoxi)etoxi]etoxi}piridin-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil}piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A 4-{3-[(3R)-3-[(1S)-1-(5-hidroxipiridin-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (30 mg, 60 μ moles) en DMF (7,6 ml) se añadió carbonato de cesio (44,7 mg, 140 μ moles) y 4-metilbencenosulfonato de 2-[2-(2-fluoroetoxi)etoxi]etilo (25 mg, 80 μ moles) mientras se agita a temperatura ambiente. Después de 5 horas, se añadió tolueno, y la mezcla se concentró a vacío. El residuo libre de DMF se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (acetato de etilo) para producir 16,7 mg de 4-{3-[(3R)-3-[(1S)-1-(5-{2-[2-(2-fluoroetoxi)etoxi]etoxi]piridin-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

10 RMN 1 H (400 MHz, MeOD): δ = 1,00 - 1,19 (m, 2 H), 1,40 - 1,60 (m, 5 H), 1,45 (s, 9 H), 1,73 (m, 4 H), 1,94 (m, 1 H), 2,27 - 2,54 (m, 3 H), 2,73 (br., 2 H), 2,91 (m, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 3,64 - 3,72 (m, 7 H), 3,87 (m, 2 H), 4,06 (br., 3 H), 4,23 (m, 2 H), 4,50 (ddd, 2 H), 5,36 (t, 1 H), 7,41 (dd, 1 H), 8,17 (d, 1 H), 8,13 (d, 1 H) ppm.

UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,10 min.

15 MS (ES $^+$): m/e = 681,3 (M + H $^+$)

MS (ES $^-$): m/e = 725,5 (M + HCOO $^-$)

20 Ejemplo 5g

Ácido (3S)-3-(5-{2-[2-(2-fluoroetoxi)etoxi]etoxi]piridin-3-il)-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]carbonil]amino]propanoico

25 Se disolvió 4-{3-[(3R)-3-[(1S)-1-(5-{2-[2-(2-fluoroetoxi)etoxi]etoxi]piridin-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (16,5 mg, 22 μ moles) en *terc*-butanol (0,62 ml) y metanol (0,6 ml), y se añadió hidróxido de bario octahidratado (34 mg, 315 μ moles). Tras agitar durante 45 minutos a temperatura ambiente, el disolvente se separó por destilación a 0°C mediante alto vacío. El residuo se disolvió en agua (0,3 ml) y se acidificó mediante ácido fórmico (0,9 ml). Después de 18 horas a 5°C, el disolvente se separó por destilación a 0°C mediante alto vacío, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para producir 1,6 mg de ácido (3R)-3-(5-{2-[2-(2-fluoroetoxi)etoxi]etoxi]piridin-3-il)-3-[[[(3S)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]carbonil]amino]propanoico.

Columna:	C18 Chromatorex 10 μ m 30 x 125 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH
	B = acetonitrilo
Gradiente:	0-0,5 min. 5% de B, 0,5 - 6 min. 5-40% de B,
Caudal:	150 ml/min.
Temperatura:	RT
Detección:	285 nm
Rt:	2,36 -2,45 min

35 UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 0,55 min.

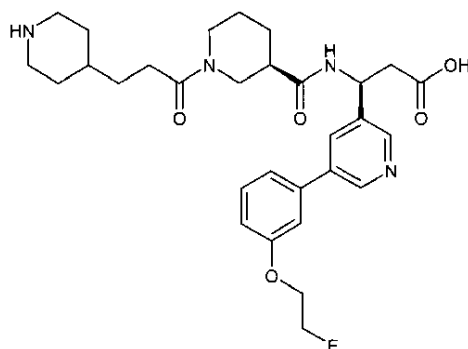
MS (ES $^+$): m/e = 567,4 (M + H $^+$)

MS (ES $^-$): m/e = 565,4 (M - H),

40 Ejemplo 6

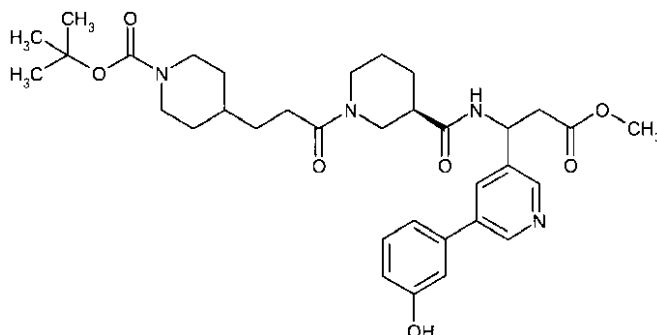
Ácido (3S)-3-(5-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il)-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]carbonil]amino]propanoico

45



Ejemplo 6a

5 4-{3-[(3R)-3-({1-[5-(3-Hidroxifenil)piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil}carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



10 A 400,0 mg (0,66 mmoles) de 4-{3-[(3R)-3-({1-[5-bromopiridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil}carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 8c) en 16 ml de tolueno se añadieron 15,17 mg (0,01 mmoles) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), 108,6 mg (0,79 mmoles) de ácido (3-hidroxifenil)borónico en 4,0 ml de etanol, y 118,3 mg (2,04 mmoles) de fluoruro de potasio en 4,0 ml de agua. La mezcla se agitó a 100°C durante 26 horas, se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. La cromatografía sobre 10 g de gel de sílice (diclorometano/etanol 100/0-95/5-90/10) dio 236 mg (58%) de 4-{3-[(3R)-3-({1-[5-(3-hidroxifenil)piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil}carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

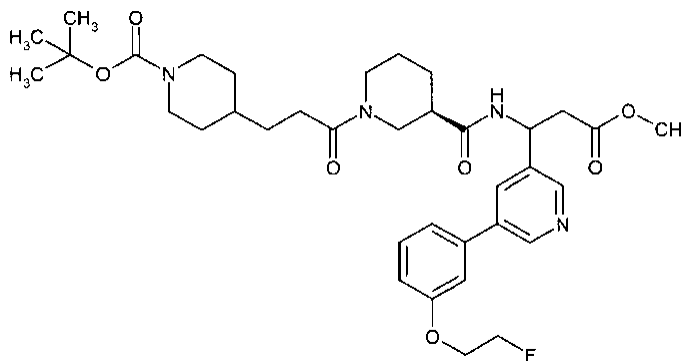
UPLC (ACN-HCOOH): Rt = 1,10 min.

20 MS (ES⁺): m/e = 624,70 (M + H⁺)

MS (ES⁻): m/e = 621,46 (M - H), 667,57 (M + HCOO⁻)

Ejemplo 6b

25 4-{3-[(3R)-3-({1-[5-[3-(2-Fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil}carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



30 Se disolvieron 128 mg (0,21 mmoles) de 4-{3-[(3R)-3-({1-[5-(3-hidroxifenil)piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil}carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en 2,25 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron 134 mg (0,41 mmoles) de carbonato de cesio y 68 mg (0,39 mmoles) de 1-yodo-2-fluoroetano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 70 horas. Se añadieron 68 mg (0,39 mmoles) de 1-yodo-2-fluoroetano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadieron 68 mg (0,39 mmoles) de 1-yodo-2-fluoroetano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 70 horas. Se añadieron 68 mg (0,39 mmoles) de 1-yodo-2-fluoroetano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadieron 68 mg (0,39 mmoles) de 1-yodo-2-fluoroetano, 2 ml de tetrahidrofurano y 134 mg (0,41 mmoles) de carbonato de cesio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadieron 68 mg (0,39 mmoles) de 1-yodo-2-fluoroetano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadieron 68 mg (0,39 mmoles) de 1-yodo-2-fluoroetano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadieron 68 mg (0,39 mmoles) de 1-yodo-2-fluoroetano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 70 horas, se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. La

cromatografía sobre 10 g de gel de sílice (diclorometano/etanol 100/0-90/10) dio 100 mg (65%) de 4-{3-[(3R)-3-{[1-{5-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il}-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoi}]piperidin-1-il}-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

5 UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,20 min.

MS (ES⁺): m/e = 669,3 (M + H⁺)

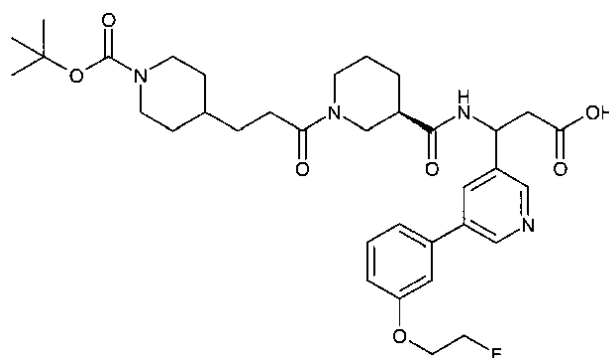
MS (ES⁻): m/e = 713,5 (M + HCOO⁻)

10

Ejemplo 6c

Ácido 3-(((3R)-1-{3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-il]carbonil)amino)-3-{5-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il}propanoico

15



20

Se disolvieron 95 mg (0,14 mmoles) de 4-{3-[(3R)-3-{[1-{5-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il}-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoi}]piperidin-1-il}-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en 17 ml de metanol. Se añadieron 448 mg (1,42 mmoles) de hidróxido de bario octahidratado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y después se concentró para dar ácido 3-(((3R)-1-{3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-il]carbonil)amino)-3-{5-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il}propanoico.

25

UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,12 min.

MS (ES⁺): m/e = 655,5 (M + H⁺)

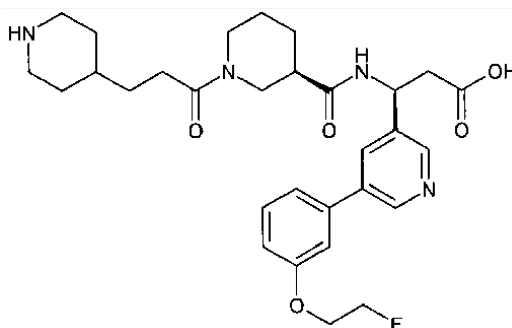
MS (ES⁻): m/e = 653,6 (M - H)

30

Ejemplo 6d

Ácido (3S)-3-{5-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il}-3-(((3R)-1-(3-piperidin-4-il-propionil)piperidin-3-carbonil)amino)propiónico

35



40

La mezcla obtenida en el ejemplo 9c que contiene 93 mg (0,14 mmoles) de éster *tert*-butilico del ácido 4-{3-[(R)-3-(2-carboxi-1-{5-[3-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-piridin-3-il}-etilcarbamoi)-piperidin-1-il]-3-oxo-propil}-piperidin-1-carboxílico se disolvió en 8,7 ml de dioxano. Se añadieron 1,07 ml (4,26 mmoles) de ácido clorhídrico 4 N. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadieron 0,178 ml (0,71 mmoles) de ácido clorhídrico 4 N. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadieron 8,0 ml de dioxano y 0,178 ml (0,71 mmoles) de ácido clorhídrico 4 N. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas y después se concentró. Al residuo se añadió una pequeña cantidad de agua y de disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio para

obtener un pH = 6. La mezcla se concentró y se extrajo con acetato de etilo/etanol 9:1 y con diclorometano/metanol 9:1. Las disoluciones orgánicas se filtraron, se combinaron y se concentraron para dar 55 mg, que se purificaron mediante HPLC:

Sistema:	Sistema de autopurificación Waters: Bomba 254, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001		
Columna:	XBrigde C18 5 µm 100 x 30 mm		
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH B = Metanol		
Gradiente:	0-1 min. 15% de B, 1-8 min. 15-70% de B		
Caudal:	50 ml/min.		
Temperatura:	RT		
Disolución:	55 mg/2 ml de DMSO/MeOH 1:1		
Inyección:	2 x 1 ml		
Detección:	intervalo de barrido de DAD 210-400 nm MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z ELSD		
Fracciones:	Rt. en min	DAD TAC	Cantidad
11	7,2-7,8	78,7%	8 mg
12	7,8-7,2	74,2%	2 mg
13	8,2-9,0	97,3%	9mg
	Las fracciones se concentraron.		

5

La fracción 13 contenía el isómero deseado.

UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 0,95 min.

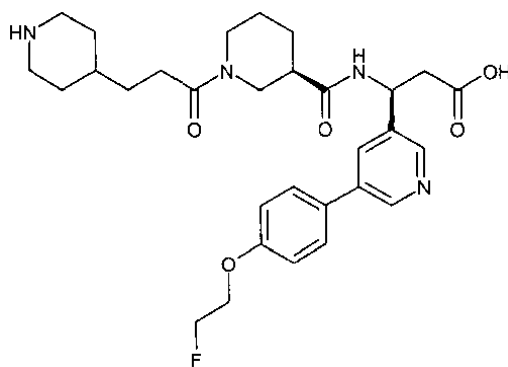
10 MS (ES⁺): m/e = 555,12 (M + H⁺)

MS (ES⁻): m/e = 553,17 (M - H)

Ejemplo 7

15

Ácido (3S)-3-{5-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il}-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]carbonil]amino]propanoico

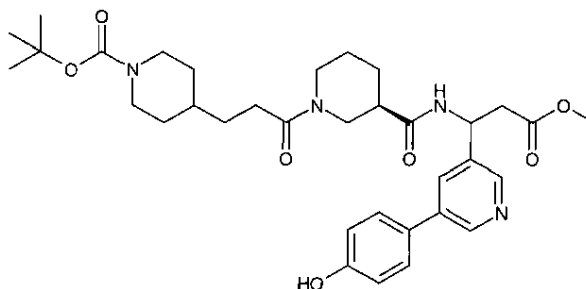


20

Ejemplo 7a

4-{3-[[[(3R)-3-[[1-[5-(4-Hidroxifenil)piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

25



A 300,0 mg (0,49 mmoles) de 4-{3-[(3*R*)-3-[[1-(5-bromopiridin-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (ejemplo 8c) en 12 ml de tolueno se añadieron 11,4 mg (0,01 mmoles) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), 81,5 mg (0,59 mmoles) de ácido (4-hidroxifenil)borónico en 3,0 ml de etanol y 88,7 mg (1,53 mmoles) de fluoruro de potasio en 3,0 ml de agua. La mezcla se agitó a 100°C durante 4 horas, se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. La cromatografía sobre 10 g de gel de sílice (diclorometano/etanol 100/0-95/5-90/10) dio 218 mg (71%) de 4-{3-[(3*R*)-3-[[1-(5-(4-hidroxifenil)piridin-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

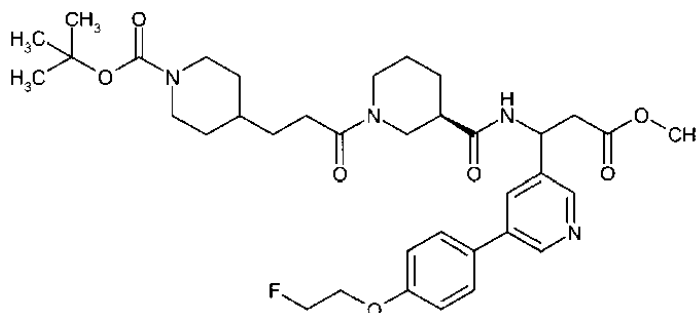
UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,02 min.

MS (ES⁺): m/e = 624,8 (M + H⁺)

MS (ES⁻): m/e = 621,5 (M - H), 667,6 (M + HCOO⁻)

Ejemplo 7b

4-{3-[(3*R*)-3-[[1-(5-[4-(2-Fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Se disolvieron 120 mg (0,19 mmoles) de 4-{3-[(3*R*)-3-[[1-(5-(4-hidroxifenil)piridin-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en 2,11 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron 126 mg (0,39 mmoles) de carbonato de cesio y 64 mg (0,37 mmoles) de 1-yodo-2-fluoroetano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 70 horas. Se añadieron 64 mg (0,37 mmoles) de 1-yodo-2-fluoroetano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadieron 64 mg (0,37 mmoles) de 1-yodo-2-fluoroetano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 70 horas. Se añadieron 64 mg (0,37 mmoles) de 1-yodo-2-fluoroetano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadieron 64 mg (0,37 mmoles) de 1-yodo-2-fluoroetano, 2 ml de tetrahidrofurano y 126 mg (0,39 mmoles) de carbonato de cesio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadieron 64 mg (0,37 mmoles) de 1-yodo-2-fluoroetano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. La cromatografía sobre 10 g de gel de sílice (diclorometano/etanol 100/0-90/10) dio 84 mg (62%) de 4-{3-[(3*R*)-3-[[1-(5-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

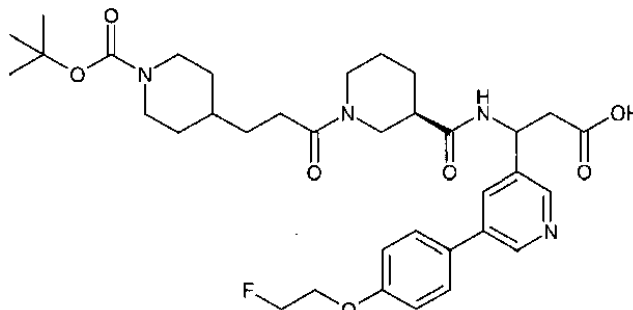
UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,16 min.

MS (ES⁺): m/e = 669,3 (M + H⁺)

MS (ES⁻): m/e = 713,5 (M + HCOO⁻)

Ejemplo 7c

Ácido 3-(((3R)-1-{3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-il)carbonil)amino)-3-{5-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il}propanoico



Se disolvieron 76 mg (0,11 mmoles) de 4-(3-((3R)-3-[1-(5-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoyl]piperidin-1-il)-3-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en 14 ml de metanol. Se añadieron 358,5 mg (1,14 mmoles) de hidróxido de bario octahidratado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y después se concentró para dar ácido 3-(((3R)-1-{3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-il)carbonil)amino)-3-{5-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il}propanoico.

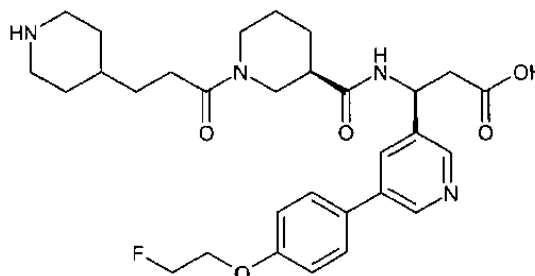
UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,08 min.

MS (ES⁺): m/e = 655,5 (M + H⁺)

MS (ES⁻): m/e = 653,5 (M - H)

Ejemplo 7d

Ácido (3S)-3-{5-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il}-3-(((3R)-1-{3-(piperidin-4-il)propanoil}piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico



La mezcla obtenida en el ejemplo 7c, que contiene 74 mg (0,11 mmoles) de ácido 3-(((3R)-1-{3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-il)carbonil)amino)-3-{5-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il}propanoico, se disolvió en 6,9 ml de dioxano. Se añadieron 0,85 ml (3,39 mmoles) de ácido clorhídrico 4 N. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadieron 0,141 ml (0,56 mmoles) de ácido clorhídrico 4 N. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y después se concentró. Al residuo se añadió una pequeña cantidad de agua y de disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio para obtener un pH = 6. La mezcla se concentró y se extrajo con acetato de etilo/etanol 9:1. Las disoluciones orgánicas se filtraron y se concentraron para dar 49 mg, que se purificaron mediante HPLC:

Sistema:	Sistema de autopurificación Waters: Bomba 254, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 µm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH B = Metanol
Gradiente:	0-1 min. 10% de B, 1-8 min. 10-50% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	49 mg/2,1 ml de DMSO/MeOH 1:1
Inyección:	3 x 0,7 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm

MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z				
ELSD				
Fracciones:	Rt. en min	DAD TAC	Cantidad	
11	5,2-5,8	91,7%	11 mg	
12	6,0-6,9	95,5%	12 mg	
13	5,8-6,0	56,5%	15 mg	
		35,4%		
Las fracciones se concentraron.				

La fracción 12 contenía el isómero deseado.

UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 0,89 min.

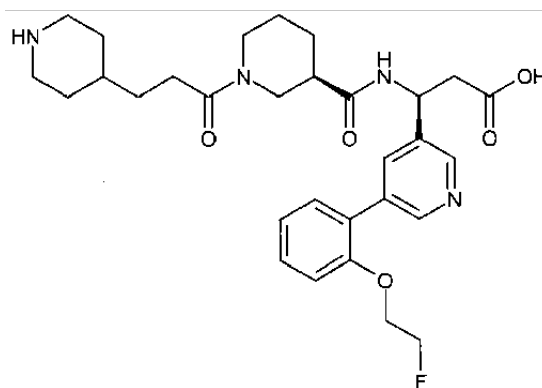
5

MS (ES⁺): m/e = 555,11 (M + H⁺)

MS (ES⁻): m/e = 553,16 (M - H)

10 Ejemplo 8

Ácido (3S)-3-{5-[2-(2-fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il}-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]carbonil]amino]propanoico

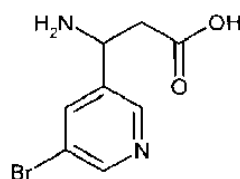


15

Ejemplo 8a

Ácido 3-amino-3-(5-bromopiridin-3-il)propiónico

20



25

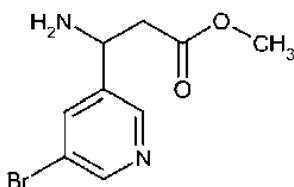
Se suspendieron 9,50 g (51,07 mmoles) de 5-bromopiridin-3-carbaldeído en 22 ml de etanol. Se añadieron 5,31 g (51,07 mmoles) de ácido propanodioico y 8,27 g (107,25 mmoles) de acetato de amonio. La mezcla se puso a reflujo durante 4 horas y, tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se filtró. El residuo se lavó con etanol frío y se secó a vacío a 45°C para dar 8,69 g (69%) de ácido 3-amino-3-(5-bromo-piridin-3-il)propiónico.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,03 (dd, 2H), 4,71 (br., 1H), 8,24 (t, 1H), 8,68 (d, 1 H), 8,75 (d, 1 H) ppm.

30

Ejemplo 8b

Éster metílico del ácido 3-amino-3-(5-bromopiridin-3-il)propiónico



Se suspendieron 9,54 g (38,93 mmoles) de ácido 3-amino-3-(5-bromopiridin-3-il)propiónico en 158 ml de metanol, y la mezcla se enfrió hasta 0°C. Se añadieron lentamente 4,26 ml (58,39 mmoles) de cloruro de tionilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y se concentró. El residuo se trató con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. La parte orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/etanol 100/0-50/50) dio 5,84 g (52%) de éster metílico del ácido 3-amino-3-(5-bromopiridin-3-il)-propiónico.

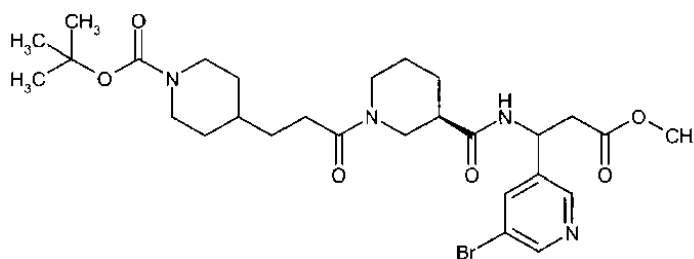
UPLC (ACN-NH₃): Rt. = 0,74 min.

MS (ES⁺): m/e = 261,2 (M + H⁺)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,68 (d, 2H), 3,71 (s, 3H), 4,48 (t, 1H), 7,91 - 7,95 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,59 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 8c

4-{3-[(3R)-3-[[1-(5-Bromopiridin-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Se suspendieron 3,324 g (9,02 mmoles) de ácido (3R)-1-{3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-carboxílico (Bioorg. Med. Chem. 13 (2005) 4343-4352, Compuesto 10) en 52 ml de *N,N*-dimetilformamida, y se enfrió hasta 0°C. Se añadieron 3,694 g (9,71 mmoles) de HATU, una disolución de 1,798 g (6,94 mmoles) de éster metílico del ácido 3-amino-3-(5-bromo-piridin-3-il)-propiónico en 78 ml de *N,N*-dimetilformamida y 3,56 ml (20,82 mmoles) de *N*-etil-diisopropilamina. La mezcla se agitó a 0°C durante 5 minutos y a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadieron 160 ml de agua, y la mezcla se extrajo con 280 ml de diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a vacío. La cromatografía sobre gel de sílice básica (diclorometano/etanol 100/0-97/3-94/6) dio 4395 mg (104%) de 4-{3-[(3R)-3-[[1-(5-bromopiridin-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

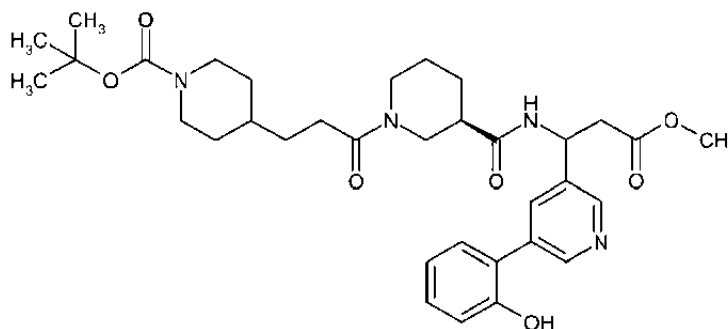
UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,18 min.

MS (ES⁺): m/e = 511,3 (M + H⁺ - BOC)

MS (ES⁻): m/e = 609,5 (M - H)

Ejemplo 8d

4-{3-[(3R)-3-[[1-[5-(2-Hidroxifenil)piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



A 400,0 mg (0,66 mmoles) de 4-{3-[(3R)-3-[[1-(5-bromopiridin-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en 16 ml de tolueno se añadieron 15,17 mg (0,01 mmoles) de

tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), 108,6 mg (0,79 mmoles) de ácido (2-hidroxifenil)borónico en 4,0 ml de etanol, y 118,3 mg (2,04 mmoles) de fluoruro de potasio en 4,0 ml de agua. La mezcla se agitó a 100°C durante 20 horas, se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. La cromatografía sobre 10 g de gel de sílice (diclorometano/etanol 100/0-95/5-90/10) dio 240 mg (59%) de 4-{3-[(3R)-3-[(1-[5-(2-hidroxifenil)piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

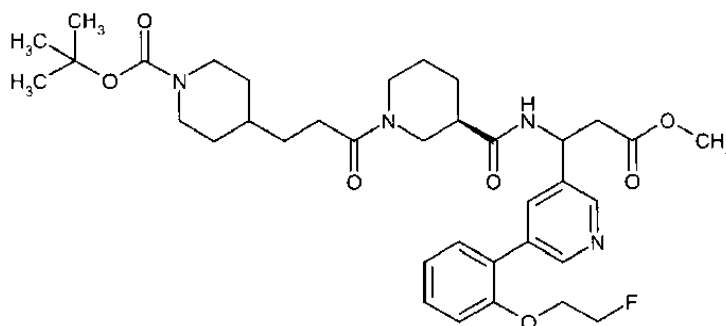
UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,02 min.

MS (ES⁺): m/e = 624,58 (M + H⁺)

MS (ES⁻): m/e = 621,55 (M - H), 667,57 (M + HCOO⁻)

Ejemplo 8e

4-{3-[(3R)-3-[(1-[5-[2-(2-Fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Se disolvieron 124 mg (0,20 mmoles) de 4-{3-[(3R)-3-[(1-[5-(2-hidroxifenil)piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en 2,2 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron 130 mg (0,40 mmoles) de carbonato de cesio y 66 mg (0,38 mmoles) de 1-yodo-2-fluoroetano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 horas. Se añadieron 66 mg (0,38 mmoles) de 1-yodo-2-fluoroetano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadieron 66 mg (0,38 mmoles) de 1-yodo-2-fluoroetano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas, se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. La cromatografía sobre 10 g de gel de sílice (diclorometano/etanol 100/0-90/10) dio 80 mg (54%) de 4-{3-[(3R)-3-[(1-[5-[2-(2-fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

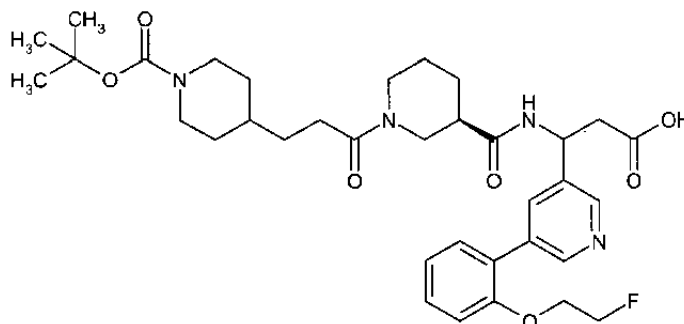
UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,18 min.

MS (ES⁺): m/e = 669,57 (M + H⁺)

MS (ES⁻): m/e = 667,57 (M - H), 713,62 (M + HCOO⁻)

Ejemplo 8f

Ácido 3-(((3R)-1-{3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-il]carbonil)amino)-3-{5-[2-(2-fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il}propanoico



Se disolvieron 73 mg (0,11 mmoles) de 4-(3-((3R)-3-((1-(5-[2-(2-fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil]piperidin-1-il)-3-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en 13 ml de metanol. Se añadieron 344 mg (1,09 mmoles) de hidróxido de bario octahidratado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, y después se concentró para dar ácido 3-(((3R)-1-[3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil]piperidin-3-il]carbonil)amino)-3-[5-[2-(2-fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il]propanoico.

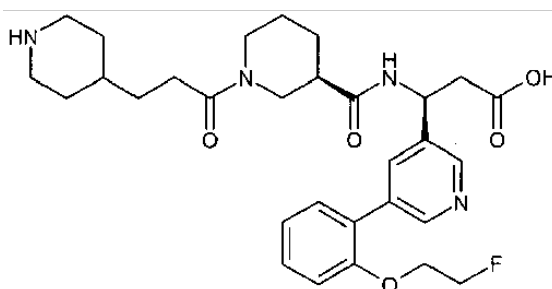
UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,09 min.

MS (ES⁺): m/e = 655,5 (M + H⁺)

MS (ES⁻): m/e = 653,5 (M - H), 622,16 (M + HCOO⁻)

Ejemplo 8g

Ácido (3S)-3-[5-[2-(2-fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il]-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]carbonil)amino]propanoico



La mezcla obtenida en el ejemplo 8f, que contiene 71 mg (0,11 mmoles) de ácido 3-(((3R)-1-[3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil]piperidin-3-il]carbonil)amino)-3-[5-[2-(2-fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il]propanoico, se disolvió en 6,6 ml de dioxano. Se añadieron 0,81 ml (3,25 mmoles) de ácido clorhídrico 4 N. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadieron 0,136 ml (0,54 mmoles) de ácido clorhídrico 4 N. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadieron 6,0 ml de dioxano y 0,136 ml (0,54 mmoles) de ácido clorhídrico 4 N. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, y después se concentró. Al residuo se añadió una pequeña cantidad de agua y de disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio para obtener un pH = 6. La mezcla se concentró y se extrajo con acetato de etilo/etanol 9:1 y con diclorometano/metanol 9:1. Las disoluciones orgánicas se filtraron, se combinaron y se concentraron para dar 76 mg, que se purificaron mediante HPLC:

Sistema:	Sistema de autopurificación Waters: Bomba 254, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001		
Columna:	XBrigde C18 5 µm 100 x 30 mm		
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH		
	B = Metanol		
Gradiente:	0-1 min. 15% de B, 1-8 min. 15-60% de B		
Caudal:	50 ml/min.		
Temperatura:	RT		
Disolución:	76 mg/2,1 ml de DMSO/MeOH 1:1		
Inyección:	3 x 0,7 ml		
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm		
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z		
	ELSD		
Fracciones:	Rt. en min	DAD TAC	Cantidad
11	6,0 - 6,6	83,0%	10 mg
12	6,6 - 7,0	61,5%	4 mg
13	7,0 - 7,8	98,2%	11 mg
	Las fracciones se concentraron.		

La fracción 13 contenía el isómero deseado.

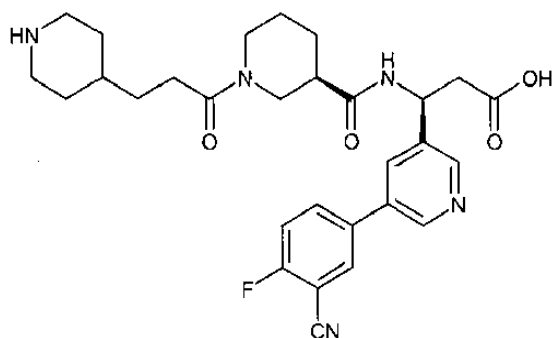
UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 0,88 min.

MS (ES⁺): m/e = 555,08 (M + H⁺)

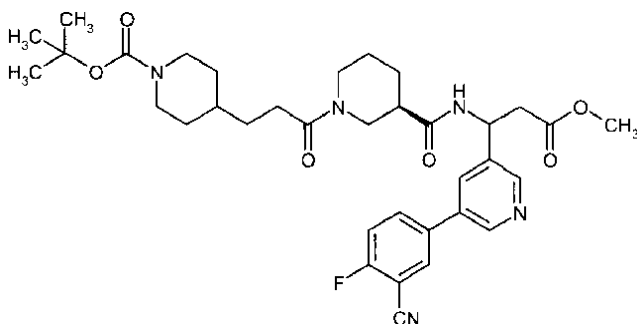
MS (ES⁻): m/e = 553,18 (M - H)

Ejemplo 9

5 Ácido (3S)-3-[5-(3-ciano-4-fluorofenil)piridin-3-il]-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico

**Ejemplo 9a**

10 4-{3-[(3R)-3-((1-[5-(3-Ciano-4-fluorofenil)piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



15 A 300,0 mg (0,49 mmoles) de 4-{3-[(3R)-3-[[1-(5-bromopiridin-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (ejemplo 8c) en 12 ml de tolueno se añadieron 11,4 mg (0,01 mmoles) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), 97,4 mg (0,59 mmoles) de ácido (3-ciano-4-fluoro-fenil)borónico en 3,0 ml de etanol, y 88,7 mg (1,53 mmoles) de fluoruro de potasio en 3,0 ml de agua. La mezcla se agitó a 100°C durante 3
 20 horas, se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. La cromatografía sobre 10 g de gel de sílice (diclorometano/etanol 100/0-95/5-90/10) dio 206 mg (58%) de 4-{3-[(3R)-3-((1-[5-(3-ciano-4-fluorofenil)piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

25 UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,23 min.

MS (ES⁺): m/e = 652,3 (M + H⁺)

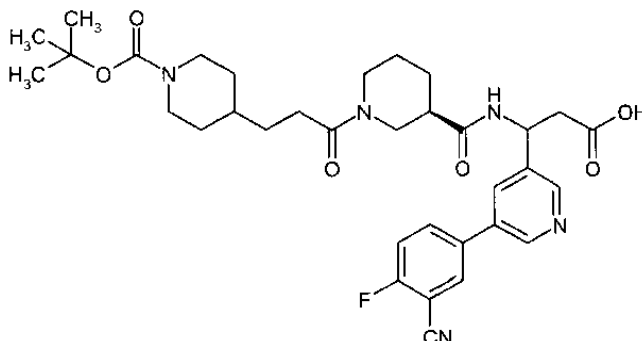
MS (ES⁻): m/e = 648,5 (M - H), 694,5 (M + HCOO⁻)

30

Ejemplo 9b

Ácido 3-(((3*R*)-1-{3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-il]carbonil)amino)-3-[5-(3-ciano-4-fluorofenil)piridin-3-il]propanoico

5



10 Se disolvieron 100 mg (0,15 mmoles) de 4-{3-[(3*R*)-3-((1-[5-(3-ciano-4-fluorofenil)piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en 5 ml de tetrahidrofurano, y se trataron con 2,5 ml de disolución 0,1N de hidróxido de sodio. La mezcla se agitó durante 15 minutos y se concentró para dar 97 mg (99%).

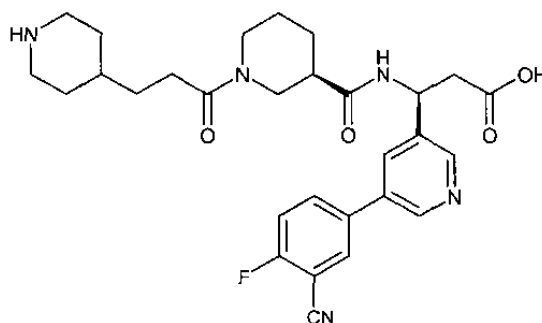
UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,13 min.

15 MS (ES⁺): m/e = 636,5 (M + H⁺)

MS (ES⁻): m/e = 634,5 (M - H)

Ejemplo 9c

20 Ácido (3*S*)-3-[5-(3-ciano-4-fluorofenil)piridin-3-il]-3-(((3*R*)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]carbonil)amino]propanoico



25 La mezcla obtenida en el ejemplo 9b, que contiene 97 mg (0,15 mmoles) de ácido 3-(((3*R*)-1-{3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-il]carbonil)amino)-3-[5-(3-ciano-4-fluorofenil)piridin-3-il]propanoico, se disolvió en 9,6 ml de dioxano. Se añadieron 0,39 ml (1,57 mmoles) de ácido clorhídrico 4 N. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, y después se concentró. Al residuo se añadió una pequeña cantidad de agua y de disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio para obtener un pH = 6. La mezcla se concentró y se extrajo con diclorometano/2-propanol 8:2. Las disoluciones orgánicas se filtraron y se concentraron para dar 44 mg, que se purificaron mediante HPLC:

30

Sistema:	Sistema de autopurificación Waters: Bomba 254, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 μm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,2% de NH ₃ B = Metanol
Gradiente	0-1 min. 15% de B, 1-12 min. 15-55% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	41 mg/2,2 ml de DMF/MeOH 1:1
Inyección:	2 x 1,1 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm

MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z			
ELSD			
Fraciones:	Rt. en min	DAD TAC	Cantidad
11	5,52-5,82	78%	7 mg
12	6,00-6,34	91%	7,5 mg
Las fracciones se concentraron, se mezclaron con <i>terc.</i> -butanol y se liofilizaron.			

La fracción 12 contenía el isómero deseado.

UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 0,95 min.

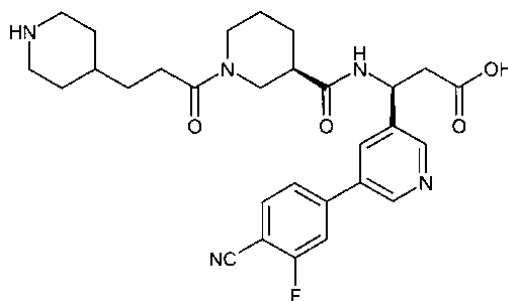
5

MS (ES⁺): m/e = 536,11 (M + H⁺)

MS (ES⁻): m/e = 534,11 (M - H)

10 Ejemplo 10

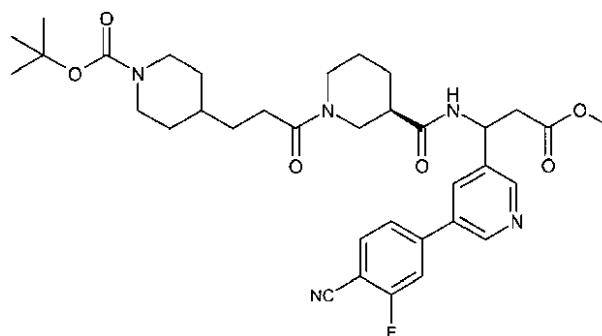
Ácido (3S)-3-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)piridin-3-il]-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico



15

Ejemplo 10a

20 4-{3-[(3R)-3-((1-[5-(4-Ciano-3-fluorofenil)piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



25 A 300,0 mg (0,49 mmoles) de 4-{3-[(3R)-3-[[1-(5-bromopiridin-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 8c) en 12 ml de tolueno se añadieron 11,4 mg (0,01 mmoles) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), 97,4 mg (0,59 mmoles) de ácido (4-ciano-3-fluoro-fenil)borónico en 3,0 ml de etanol, y 57,2 mg (0,98 mmoles) de fluoruro de potasio en 3,0 ml de agua. La mezcla se agitó a 100°C durante 10 horas y a 60°C durante 20 horas, se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo y disolución de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. La

30 cromatografía sobre 10 g de gel de sílice (diclorometano/etanol 100/0-95/5-90/10) dio 157 mg (44%) de 4-{3-[(3R)-3-((1-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

35 UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,23 min.

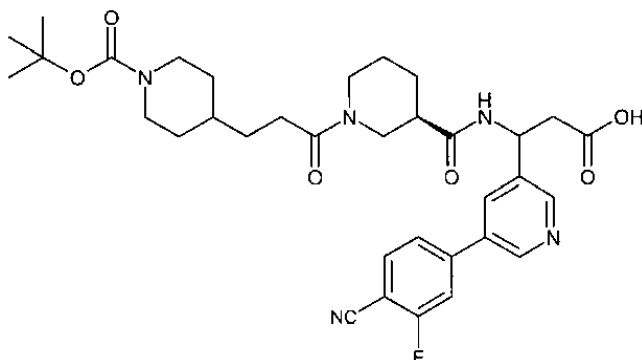
MS (ES⁺): m/e = 652,3 (M + H⁺)

MS (ES⁻): m/e = 648,5 (M - H), 694,6 (M + HCOO⁻)

Ejemplo 10b

Ácido 3-(((3*R*)-1-{3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-il]carbonil)amino)-3-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)piridin-3-il]propanoico

5



Se disolvieron 220 mg (0,34 mmoles) de 4-{3-[(3*R*)-3-({1-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil}carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en 11 ml de tetrahidrofurano y se trataron con 4,1 ml de disolución 0,1N de hidróxido de sodio. La mezcla se agitó durante 15 minutos y se concentró para dar 215 mg (100%).

10

UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,14 min.

MS (ES⁺): m/e = 638,2 (M + H⁺)

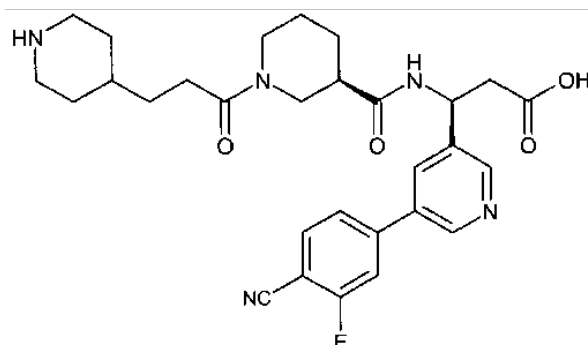
15

MS (ES⁻): m/e = 634,5 (M - H)

Ejemplo 10c

20

Ácido (3*S*)-3-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)piridin-3-il]-3-(((3*R*)-1-{3-(piperidin-4-il)propanoil}piperidin-3-il]carbonil)amino]propanoico



25

La mezcla obtenida en el ejemplo 10b, que contiene 215 mg (0,34 mmoles) de ácido 3-(((3*R*)-1-{3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-il]carbonil)amino)-3-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)piridin-3-il]propanoico, se disolvió en 20,6 ml de dioxano. Se añadieron 0,85 ml (3,4 mmoles) de ácido clorhídrico 4 N. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y después se concentró. Al residuo se añadió una pequeña cantidad de agua y de disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio para obtener un pH = 6. La mezcla se concentró y se extrajo con diclorometano/2-propanol 8:2. Las disoluciones orgánicas se filtraron y se concentraron para dar 205 mg, 203 mg de los cuales se purificaron mediante HPLC:

30

Sistema:	Dionex: Bomba P 580, Gilson: Manipulador de líquidos 215, Knauer: Detector de UV K-2501		
Columna:	Chiralcel OZ-H 5 μm 250 x 30 mm		
Disolvente:	Etanol/Metanol 50:50		
Caudal:	30 ml/min.		
Temperatura:	RT		
Disolución:	203 mg/7,6 ml de EtOH/MeOH 1:1		
Inyección:	4 x 1,9 ml		
Detección:	UV 254 nm		
Fracciones:	Rt. en min	DAD TAC	Cantidad

11	5,4 - 7,1	> 99,9%	60 mg
12	10,4 - 12,2	98,9%	29 mg
Las fracciones se concentraron y se secaron a alto vacío.			

La fracción 12 contenía el isómero deseado.

UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 0,79 min.

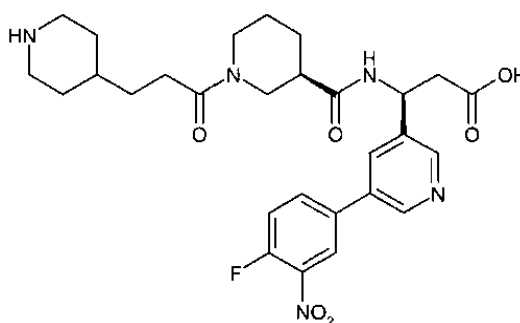
5

MS (ES⁺): m/e = 536,4 (M + H⁺)

MS (ES⁻): m/e = 534,4 (M - H), 680,4 (M + HCOO⁻)

10 Ejemplo 11

Ácido (3S)-3-[5-(4-fluoro-3-nitrofenil)piridin-3-il]-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]carbonil]amino]propanoico

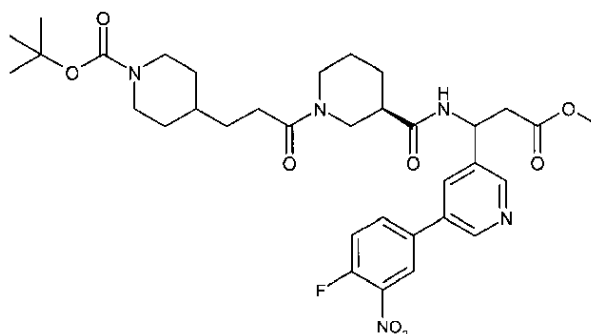


15

Ejemplo 11a

4-{3-[[[(3R)-3-[[1-[5-(4-fluoro-3-nitrofenil)piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

20



25

A 300,0 mg (0,49 mmoles) de 4-{3-[[[(3R)-3-[[1-[5-(4-fluoro-3-nitrofenil)piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (ejemplo 8c) en 12 ml de tolueno se añadieron 11,4 mg (0,01 mmoles) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), 109,2 mg (0,59 mmoles) de ácido (4-fluoro-3-nitro-fenil)borónico en 3,0 ml de etanol, y 88,7 mg (1,53 mmoles) de fluoruro de potasio en 3,0 ml de agua. La mezcla se agitó a 100°C durante 9 horas y a 60°C durante 20 horas, se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. La cromatografía sobre 10 g de gel de sílice (diclorometano/etanol 100/0-95/5-90/10) dio 147 mg (40%) de 4-{3-[[[(3R)-3-[[1-[5-(4-fluoro-3-nitrofenil)piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

30

UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,23 min.

35

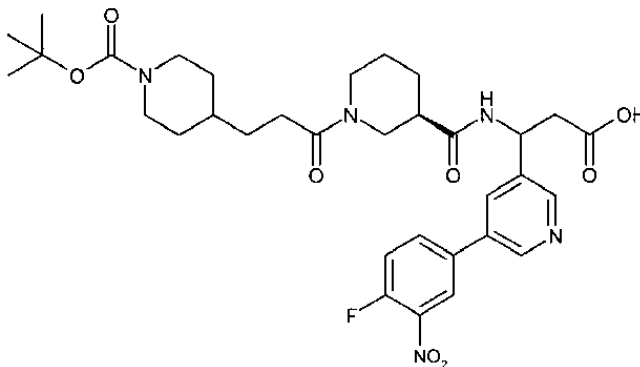
MS (ES⁺): m/e = 670,3 (M + H⁺)

MS (ES⁻): m/e = 668,5 (M - H), 714,6 (M + HCOO⁻)

Ejemplo 11b

Ácido 3-(((3*R*)-1-(3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil)piperidin-3-il]carbonil)amino)-3-[5-(4-fluoro-3-nitrofenil)piridin-3-il]propanoico

5



Se disolvieron 225 mg (0,34 mmoles) de 4-{3-[(3*R*)-3-((1-[5-(4-fluoro-3-nitrofenil)piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en 11 ml de tetrahidrofurano y se trataron con 4,0 ml de disolución 0,1N de hidróxido de sodio. La mezcla se agitó durante 15 minutos y se concentró para dar 220 mg (100%).

10

UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,15 min.

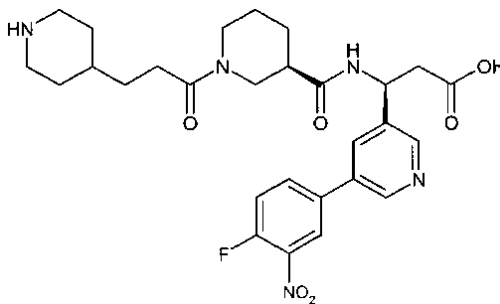
15 MS (ES⁺): m/e = 656,4 (M + H⁺)

MS (ES⁻): m/e = 654,5 (M - H)

Ejemplo 11c

20

Ácido (3*S*)-3-[5-(4-fluoro-3-nitrofenil)piridin-3-il]-3-(((3*R*)-1-(3-(piperidin-4-il)propanoil)piperidin-3-il]carbonil)amino]propanoico



25

La mezcla obtenida en el ejemplo 11b, que contiene 220 mg (0,34 mmoles) de ácido 3-(((3*R*)-1-(3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil)piperidin-3-il]carbonil)amino)-3-[5-(4-fluoro-3-nitrofenil)piridin-3-il]propanoico, se disolvió en 20,5 ml de dioxano. Se añadieron 0,84 ml (3,4 mmoles) de ácido clorhídrico 4N. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y después se concentró. Al residuo se añadió una pequeña cantidad de agua y de disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio para obtener un pH = 6. La mezcla se concentró y se extrajo con diclorometano/2-propanol 8:2. Las disoluciones orgánicas se filtraron y se concentraron para dar 213 mg, 211 mg de los cuales se purificaron mediante HPLC:

30

Sistema:	Dionex: Bomba P 580, Gilson: Manipulador de líquidos 215, Knauer: Detector de UV K-2501		
Columna:	Chiralcel OZ-H 5 μm 250 x 30 mm		
Disolvente:	etanol/metanol 50:50		
Caudal:	30 ml/min.		
Temperatura:	RT		
Disolución:	211 mg/3 ml de EtOH/MeOH 1:1		
Inyección:	4 x 0,75 ml		
Detección:	UV 254 nm		
Fracciones:	Rt. en min	DAD TAC	Cantidad
11	5,4 - 7,1	83,6%	65 mg

12	10,4 - 12,2	90,8%	35 mg
Las fracciones se concentraron y se secaron a alto vacío.			

La fracción 12 contenía el isómero deseado.

UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 0,78 min.

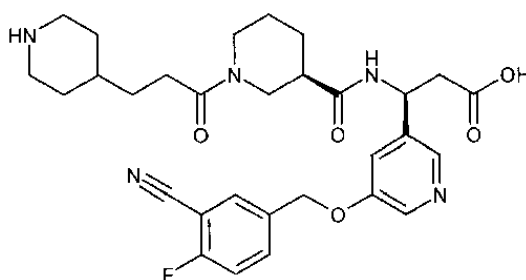
5

MS (ES⁺): m/e = 556,4 (M + H⁺)

MS (ES⁻): m/e = 554,4 (M - H)

10 Ejemplo 12

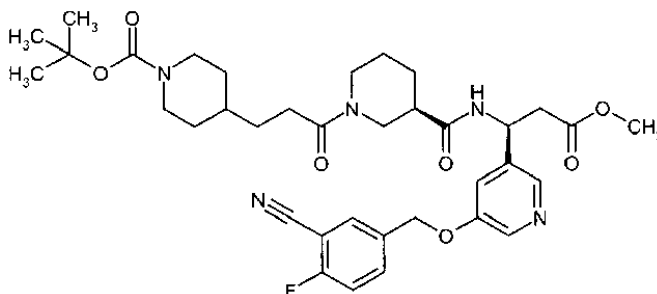
Ácido (3R)-3-{5-[(3-ciano-4-fluorobencil)oxi]piridin-3-il}-3-[[[(3S)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]carbonil]amino]propanoico



15

Ejemplo 12a

20 4-{3-[(3R)-3-[[[(1S)-1-(5-[(3-ciano-4-fluorobencil)oxi]piridin-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



25 Se agitaron trifetilfosfina unida a polímero (30 mg) y 4-{3-[(3R)-3-[[[(1S)-1-(5-hidroxipiridin-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (ejemplo 5e, 30 mg, 60 μmoles) en diclorometano durante 30 minutos. Se añadió 2-fluoro-5-(hidroximetil)benzonitrilo (26 mg, 0,17 mmoles) en THF, y la mezcla se enfrió hasta 0°C. Se añadió diazeno-1,2-dicarboxilato de dipropan-2-ilo (20 μl, 0,11 mmoles), la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y después se almacenó durante 16 horas a 5°C. Tras filtrar, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (acetato de etilo al 100%) para producir 3,2 mg de 4-{3-[(3R)-3-[[[(1S)-1-(5-[(3-ciano-4-fluorobencil)oxi]piridin-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

35 UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,24 min.

MS (ES⁺): m/e = 680,4 (M + H⁺)

MS (ES⁻): m/e = 724,5 (M + HCOO⁻).

40 Ejemplo 12b

Ácido (3R)-3-{5-[(3-ciano-4-fluorobencil)oxi]piridin-3-il}-3-[[[(3S)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]carbonil]amino]propanoico

45 Se disolvió 4-{3-[(3R)-3-[[[(1S)-1-(5-[(3-ciano-4-fluorobencil)oxi]piridin-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-

- 5 il]-3-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,2 mg, 10 μ moles) en *terc*-butanol (0,15 ml) y metanol (0,13 ml), y se añadió hidróxido de bario octahidratado (7,4 mg, 20 μ moles). Tras agitar durante 45 minutos a temperatura ambiente, el disolvente se separó por destilación a 0°C mediante alto vacío. El residuo se disolvió en agua (0,3 ml), y se acidificó mediante ácido fórmico (0,9 ml). Después de 3 horas a temperatura ambiente, el disolvente se separó por destilación a 0°C mediante alto vacío, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para producir 0,8 mg de ácido (3*R*)-3-{5-[(3-ciano-4-fluorobencil)oxi]piridin-3-il}-3-[[{(3*S*)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il}carbonil)amino]propanoico.

Columna:	C18 Chromatorex 10 μ m 30 x 125 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH B = acetonitrilo
Gradiente	0-0,5 min. 5% de B, 0,5-6 min. 5-40% de B,
Caudal:	150 ml/min.
Temperatura:	RT
Detección:	284 nm
Rt.:	368 -4,04 min

- 10 UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 0,70 min.

MS (ES⁺): m/e = 567,3 (M + H⁺)

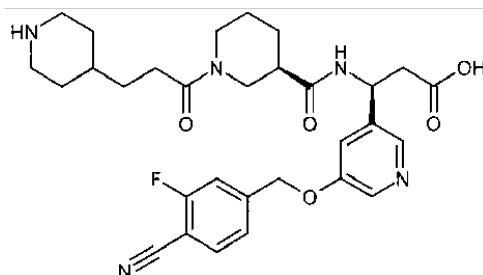
MS (ES⁻): m/e = 565,3 (M - H).

15

Ejemplo 13

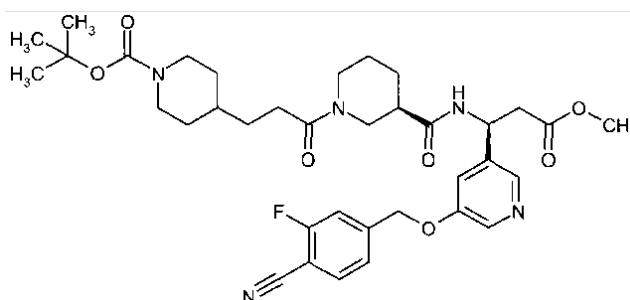
Ácido (3*S*)-3-{5-[(4-ciano-3-fluorobencil)oxi]piridin-3-il}-3-[[{(3*R*)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il}carbonil)amino]propanoico

20



Ejemplo 13a

- 25 4-{3-[(3*R*)-3-[(1*S*)-1-{5-[(4-ciano-3-fluorobencil)oxi]piridin-3-il}-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il}-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



- 30 A 4-{3-[(3*R*)-3-[(1*S*)-1-(5-hidroxipiridin-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il}-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 5e, 200 mg, 0,37 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió hidruro de sodio (60%, 9,6 mg, 0,24 mmoles), y la mezcla se enfrió hasta 0°C. Se añadió 4-(bromometil)-2-fluorobenzonitrilo (70,5 mg, 0,33 mmoles) en DMF (3 ml) mientras se agita, y la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente. Después de una hora, se añadieron agua, salmuera y acetato de etilo. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para producir 10 mg de 4-{3-[(3*R*)-3-[(1*S*)-1-{5-[(4-ciano-3-fluorobencil)oxi]piridin-3-il}-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il}-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

35

Columna:	C18 Chromatorex 10 µm 30 x 125 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH B = acetonitrilo
Gradiente:	0 - 0,5 min. 30% de B, 0,5 - 7 min. 30 - 70% de B,
Caudal:	120 ml/min.
Temperatura:	RT
Detección:	280 nm
Rt.:	4,61 - 5,04 min

UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,22 min.

MS (ES⁺): m/e = 680,4 (M + H⁺)

5

MS (ES⁻): m/e = 678,6 (M - H), 724,5 (M + HCOO⁻).

Ejemplo 13b

10 Ácido (3S)-3-{5-[(4-ciano-3-fluorobencil)oxi]piridin-3-il}-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]carbonil]amino]propanoico

Se disolvió 4-{3-[(3R)-3-[[[(1S)-1-(5-(4-ciano-3-fluorobencil)oxi)piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (10 mg, 15 µmoles) en *tert*-butanol (0,6 ml) y metanol (0,6 ml), y se añadió hidróxido de bario octahidratado (23 mg, 74 µmoles). Tras agitar durante 45 minutos a temperatura ambiente, el disolvente se separó por destilación a 0°C mediante alto vacío. El residuo se acidificó con ácido fórmico (1 ml). Después de 18 horas a 5°C, el disolvente se separó por destilación a 0°C mediante alto vacío, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para producir 4 mg de ácido (3R)-3-{5-[(4-ciano-3-fluorobencil)oxi]piridin-3-il}-3-[[[(3S)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]carbonil]amino]propanoico.

20

Columna:	C18 Chromatorex 10 µm 30 x 125 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH B = acetonitrilo
Gradiente:	0 - 0,5 min. 10% de B, 0,5 - 7 min. 10 - 50% de B,
Caudal:	150 ml/min.
Temperatura:	RT
Detección:	280 nm
Rt.:	2,87 -3,15 min

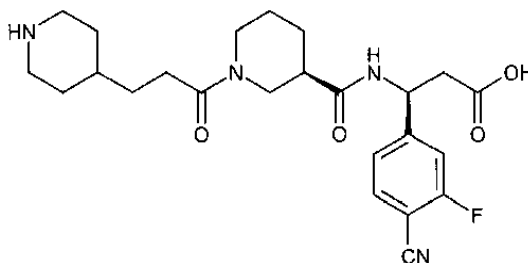
UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 0,71 min.

MS (ES⁺): m/e = 566,4 (M + H⁺)

25

Ejemplo 14

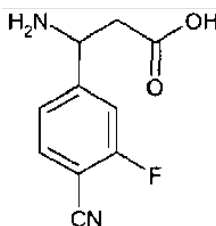
Ácido (3S)-3-(4-ciano-3-fluorofenil)-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]carbonil]amino]propanoico



30

Ejemplo 14a

Ácido 3-amino-3-(4-ciano-3-fluorofenil)propiónico



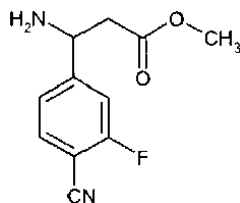
5

Se suspendieron 500 mg (3,35 mmoles) de 2-fluoro-4-formilbenzonitrilo en 2 ml de etanol. Se añadieron 349 mg (3,35 mmoles) de ácido propanodioico y 0,54 g (7,04 mmoles) de acetato de amonio. La mezcla se puso a reflujo durante 6 horas, y, tras enfriar, se filtró. El residuo se lavó con etanol y se secó a vacío para dar 360 mg (52%) de ácido 3-amino-3-(4-ciano-3-fluorofenil)propiónico.

10

Ejemplo 14b

Éster metílico del ácido 3-amino-3-(4-ciano-3-fluorofenil)propiónico



15

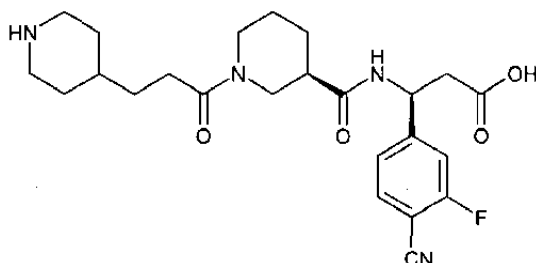
Se suspendieron 436 mg (2,09 mmoles) de ácido 3-amino-3-(4-ciano-3-fluorofenil)propiónico en 8,5 ml de metanol, y la mezcla se enfrió hasta 0°C. Se añadieron lentamente 0,23 ml (3,14 mmoles) de cloruro de tionilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y se concentró. El residuo se trató con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo con diclorometano. La parte orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/etanol 100/0-97/3-94/6) dio 245 mg (47%) de éster metílico del ácido 3-amino-3-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-propiónico.

20

25 UPLC (ACN-NH₃): Rt. = 0,77 min.MS (ES⁺): m/e = 222,74 (M + H⁺)**Ejemplo 14c**

30

Ácido (3S)-3-(4-ciano-3-fluorofenil)-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]carbonil]amino]propanoico



35 Se produjo de forma análoga a los ejemplos 2b - 2e partiendo del ejemplo 17b para dar 254 mg, que se purificaron mediante HPLC:

Sistema:	Sistema de autopurificación Waters: Bomba 254, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	Kromasil C18 5 μm 150 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH B = metanol
Gradiente:	0-1 min. 10% de B, 1-12 min. 10-50% de B
Caudal:	50 ml/min.

Temperatura:	RT		
Disolución:	268 mg/3 ml de DMSO/MeOH 1:1		
Inyección:	4 x 0,75 ml		
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm		
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z		
	ELSD		
Fracciones:	Rt. en min	DAD TAC	Cantidad
-21	6,6-7,4	96,7%	38 mg
-23	8,2-9,8	95,4%	43 mg
	Las fracciones se concentraron.		

La fracción 23 contenía el isómero deseado.

UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 0,63 min.

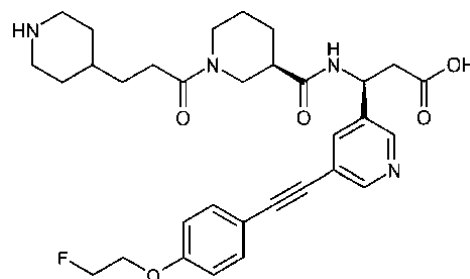
5

MS (ES⁺): m/e = 459,1 (M + H⁺)

MS (ES⁻): m/e = 457,3 (M - H)

10 Ejemplo 15

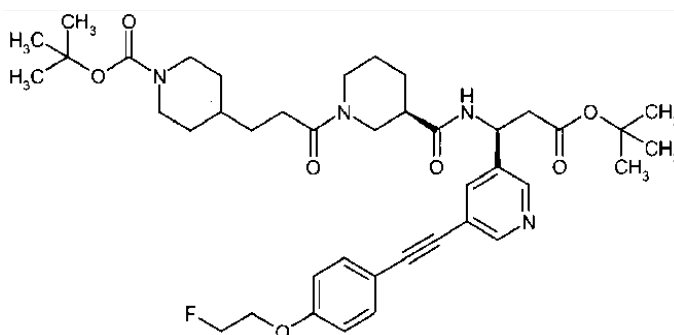
Ácido (3S)-3-(5-([4-(2-fluoroetoxi)fenil]etnil)piridin-3-il)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico



15

Ejemplo 15a

20 4-{3-[(3R)-3-(((1S)-3-Terc-butoxi-1-(5-([4-(2-fluoroetoxi)fenil]etnil)piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



25

A una disolución desgasificada de 4-[3-((3R)-3-(((1S)-1-(5-bromopiridin-3-il)-3-*tert*-butoxi-3-oxopropil]carbamoil)piperidin-1-il)-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (ejemplo 27c, 100 mg, 150 μmoles), yoduro de cobre (3,5 mg, 20 μmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (17,7 mg, 20 μmoles) y {[4-(2-fluoroetoxi)fenil]etnil}(trimetil)silano (73 mg, 310 μmoles) en 1,2-dimetoxietano (0,9 ml) y *n*-butilamina (0,23 ml) se añadió una disolución 1 M de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio en THF (200 μl) durante 15 minutos a 80°C. Después de 20 minutos adicionales a 80°C, se añadió (36 mg, mmoles), la mezcla se diluyó con agua después de 20 minutos, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para producir 43 mg de 4-{3-[(3R)-3-(((1S)-3-*tert*-butoxi-1-([4-(2-fluoroetoxi)fenil]etnil)piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

30

Columna:	C18 Chromatorex 10 μm 30 x 125 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH

	B = acetonitrilo
Gradiente:	0 - 0,5 min. 65% de B, 0,5 - 7 min. 65 - 85% de B,
Caudal:	120 ml/min.
Temperatura:	RT
Detección:	273 nm
Rt.:	2,50 -2,98 min

UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,43 min.

MS (ES⁺): m/e = 735,5 (M + H⁺)

5

MS (ES⁻): m/e = 779,7 (M + HCOO⁻)

Ejemplo 15b

10 Ácido (3S)-3-(5-([4-(2-fluoroetoxi)fenil]etnil)piridin-3-yl)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico

15 4-{3-[(3R)-3-[(1S)-3-terc-butoxi-1-([4-(2-fluoroetoxi)fenil]etnil)piridin-3-il]3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il}-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (15,7 mg, 20 μmoles) se calentó hasta 60°C en ácido fórmico durante 40 minutos. Después, la disolución se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para producir 8,9 mg de ácido (3S)-3-(5-([4-(2-fluoroetoxi)fenil]etnil)piridin-3-il)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico.

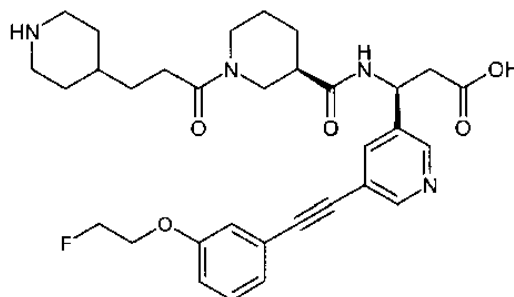
Columna:	C18 Chromatorex 10 μm 30 x 125 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH
	B = acetonitrilo
Gradiente:	0 - 0,5 min. 20% de B, 0,5 - 7 min. 20 - 40% de B,
Caudal:	95 ml/min.
Temperatura:	RT
Detección:	271 nm
Rt.:	2,78 - 4,62 min

20 UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 0,83 min.

MS (ES⁺): m/e = 579,3 (M + H⁺)

Ejemplo 16

25 Ácido (3S)-3-(5-([3-(2-fluoroetoxi)fenil]etnil)piridin-3-il)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico

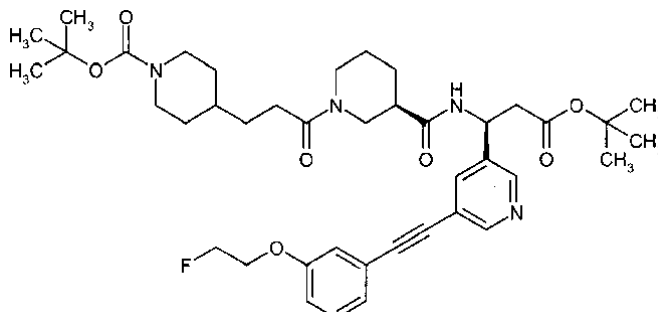


30

Ejemplo 16a

4-{3-[(3R)-3-[(1S)-3-terc-butoxi-1-(5-{3-(2-fluoroetoxi)fenil]etinil}piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

5



A una disolución desgasificada de 4-[3-((3R)-3-[(1S)-1-(5-bromopiridin-3-il)-3-terc-butoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il)-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 27c, 100 mg, 15 mmoles), yoduro de cobre (4,4 mg, 23 μ moles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (18 mg, 15 μ moles) en DMF (0,4 ml) y *n*-butilamina (0,23 ml) se añadió una disolución de 1-etinil-3-(2-fluoroetoxi)benzeno (50 mg, 0,31 mmoles) en DMF (0,6 ml) durante 60 minutos a 100°C. Después de 20 minutos adicionales a 100°C, la mezcla se diluyó con DMSO y se purificó mediante HPLC preparativa para producir 90 mg de 4-{3-[(3R)-3-[(1S)-3-terc-butoxi-1-(5-{3-(2-fluoroetoxi)fenil]etinil}piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

10

15

Columna:	C18 Chromatorex 10 μ m 30 x 125 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH B = acetonitrilo
Gradiente:	0 - 0,5 min. 65% de B, 0,5 - 7 min. 65-90% de B,
Caudal:	120 ml/min.
Temperatura:	RT
Detección:	277 nm
Rt.:	2,95-3,50 min

UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,45 min.

MS (ES⁺): m/e = 735,5 (M + H⁺)

20

MS (ES⁻): m/e = 779,5 (M + HCOO⁻)

Ejemplo 16b

25 Ácido (3S)-3-(5-{3-(2-fluoroetoxi)fenil]etinil}piridin-3-il)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico

4-{3-[(3R)-3-[(1S)-3-terc-butoxi-1-(5-{3-(2-fluoroetoxi)fenil]etinil}piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (15,7 mg, 20 μ moles) se calentó hasta 60°C en ácido fórmico (1,5 ml) durante 40 minutos. Después, la disolución se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para producir 9,6 mg de ácido (3S)-3-(5-{3-(2-fluoroetoxi)fenil]etinil}piridin-3-il)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico.

30

Columna:	C18 Chromatorex 10 μ m 30x125 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH B = acetonitrilo
Gradiente:	0 - 0,5 min. 10% de B, 0,5 - 7 min. 10 - 50% de B,
Caudal:	120 ml/min.
Temperatura:	RT
Detección:	271 nm
Rt.:	4,09 - 4,38 min

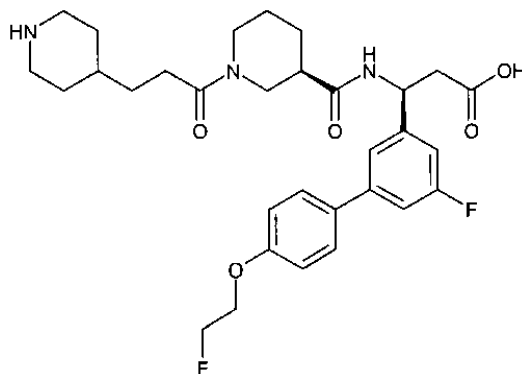
35 UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 0,91 min.

MS (ES⁺): m/e = 579,4 (M + H⁺)

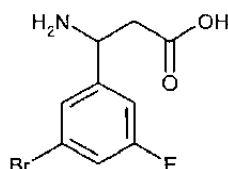
MS (ES⁻): m/e = 577,4 (M - H)

Ejemplo 17

5 Ácido (3S)-3-[5-fluoro-4'-(2-fluoroetoxi)bifenil-3-il]-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]carbonil]amino]propanoico

**Ejemplo 17a**

10 Acido 3-amino-3-(3-bromo-5-fluorofenil)propiónico



15 Se suspendieron 4,72 g (23,25 mmoles) de 3-bromo-5-fluorobenzaldehído en 10 ml de etanol. Se añadieron 2,42 g (23,25 mmoles) de ácido propanodioico y 3,76 g (48,82 mmoles) de acetato de amonio. La mezcla se puso a refluxo durante 5 horas, y, tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se filtró. El residuo se lavó con etanol frío y se secó a vacío a 30°C para dar 880 mg (13%) de ácido 3-amino-3-(3-bromo-5-fluorofenil)propiónico. El filtrado se concentró y se cristalizó en etanol para dar 706 mg (12%) adicionales de ácido 3-amino-3-(3-bromo-5-fluorofenil)propiónico.

20 UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 0,58 min.

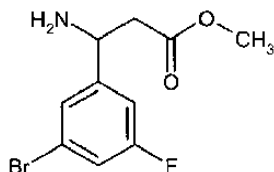
MS (ES⁺): m/e = 264,1 (M + H⁺)

25 MS (ES⁻): m/e = 262,1 (M - H)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,43 (d, 2H), 4,25 (t, 1 H), 7,31 (d, 1H), 7,43 (dt, 1 H), 7,50 (s, 1 H) ppm.

Ejemplo 17b

30 Éster metílico del ácido 3-amino-3-(3-bromo-5-fluorofenil)propiónico



35 Se suspendieron 1,59 g (6,05 mmoles) de ácido 3-amino-3-(3-bromo-5-fluorofenil)propiónico en 24,5 ml de metanol, y la mezcla se enfrió hasta 0°C. Se añadieron lentamente 0,66 ml (9,08 mmoles) de cloruro de tionilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y se concentró. El residuo se trató con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo con diclorometano. La parte orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró. La cromatografía sobre 10 g de gel de sílice (diclorometano/etanol 100/0-95/5-90/10) dio 1,55 g (93%) de éster metílico del ácido 3-amino-3-(3-bromo-5-fluorofenil)propiónico.

40

UPLC (ACN-NH₃): Rt. = 1,02 min.

MS (ES⁺): m/e = 278,1 (M + H⁺)

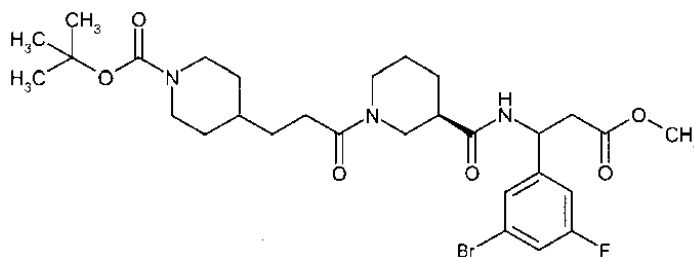
RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d): δ = 2,55 - 2,71 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,40 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,33 (s, 1 H) ppm.

5

Ejemplo 17c

4-{3-[(3R)-3-[[1-(3-Bromo-5-fluorofenil)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

10



Se disolvieron 587,2 mg (2,13 mmoles) de éster metílico del ácido 3-amino-3-(3-bromo-5-fluoro-fenil)-propiónico en 8,2 ml de *N,N*-dimetilformamida y se enfriaron hasta 0°C. A esta disolución se añadió una disolución de 1100 mg (2,36 mmoles) de 4-{3-[(3R)-3-[[2,5-dioxopirrolidin-1-il]oxi]carbonil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (ejemplo 5c) y 0,89 ml (6,38 mmoles) de trietilamina en 8,2 ml de diclorometano. La mezcla se mantuvo a 6°C durante 20 horas. Se añadió una disolución saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para dar 1,66 g (125%) de 4-{3-[(3R)-3-[[1-(3-bromo-5-fluorofenil)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo con 80% de pureza.

15

20

UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,35 min.

MS (ES⁺): m/e = 628,5 (M + H⁺)

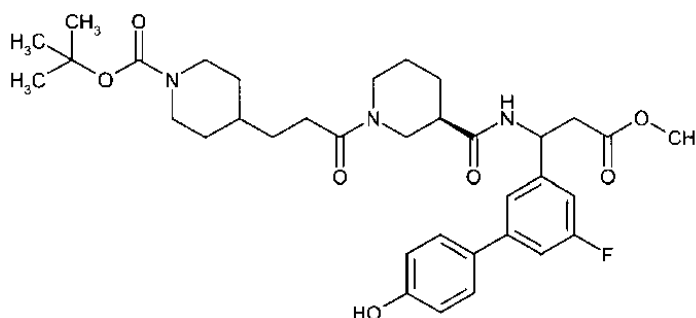
25

MS (ES⁻): m/e = 626,4 (M - H), 672,4 (M + HCOO⁻)

Ejemplo 17d

4-{3-[(3R)-3-[[1-(5-Fluoro-4'-hidroxibifenil-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

30



35

A 558,0 mg (0,71 mmoles) de 4-{3-[(3R)-3-[[1-(3-bromo-5-fluorofenil)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en 17,4 ml de tolueno se añadieron 16,5 mg (0,01 mmoles) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), 117,9 mg (0,85 mmoles) de ácido (4-hidroxifenil)borónico en 4,3 ml de etanol, y 82,8 mg (1,43 mmoles) de fluoruro potasio en 4,4 ml de agua. La mezcla se agitó a 100°C durante 4 horas, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. La cromatografía sobre 10 g de gel de sílice (diclorometano/etanol 100/0-95/5-90/10) dio 417 mg (92%) de 4-{3-[(3R)-3-[[1-(5-fluoro-4'-hidroxibifenil-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

40

45

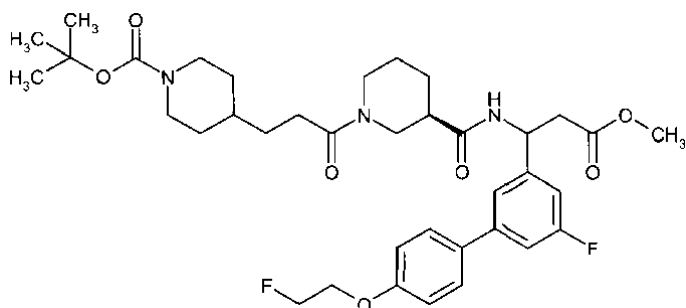
UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,24 min.

MS (ES⁺): m/e = 640,5 (M + H⁺)

MS (ES⁻): m/e = 638,5 (M - H), 684,5 (M + HCOO⁻)

Ejemplo 17e

- 5 4-{3-[(3R)-3-({1-[5-Fluoro-4'-(2-fluoroetoxi)bifenil-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil}carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



- 10 Se disolvieron 234 mg (0,37 mmoles) de 4-{3-[(3R)-3-({1-(5-fluoro-4'-hidroxibifenil-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil}carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en 4,0 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron 238 mg (0,73 mmoles) de carbonato de cesio y 120,9 mg (0,70 mmoles) de 1-yodo-2-fluoroetano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadieron 120,9 mg (0,70 mmoles) de 1-yodo-2-fluoroetano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 70 horas, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. La cromatografía sobre 10 g de gel de sílice (diclorometano/etanol 100/0-90/10) dio 225 mg (90%) de 4-{3-[(3R)-3-({1-[5-fluoro-4'-(2-fluoroetoxi)bifenil-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil}carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

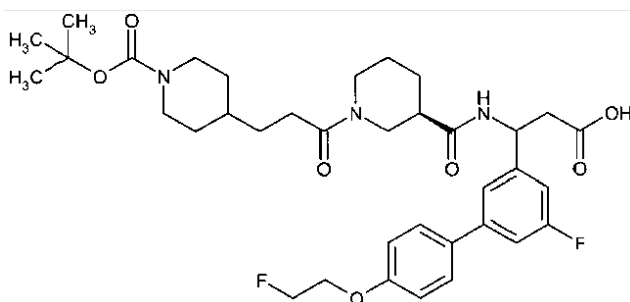
UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,38 min.

- 20 MS (ES⁺): m/e = 686,2 (M + H⁺)

MS (ES⁻): m/e = 730,5 (M + HCOO⁻)

25 Ejemplo 17f

Ácido 3-(((3R)-1-{3-[1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-il]carbonil)amino)-3-[5-fluoro-4'-(2-fluoroetoxi)bifenil-3-il]propanoico



- 30 Se disolvieron 220 mg (0,32 mmoles) de 4-{3-[(3R)-3-({1-[5-fluoro-4'-(2-fluoroetoxi)bifenil-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil}carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en 10,4 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron 3,85 ml (0,39 mmoles) de disolución 0,1N de hidróxido de sodio. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, se diluyó con agua y con una pequeña cantidad de disolución 1N de hidróxido de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se llevó hasta pH = 4,5 con disolución acuosa de ácido cítrico al 10% y se extrajo con diclorometano y diclorometano/2-propanol 8/2. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para dar 150 mg (70%) de ácido 3-(((3R)-1-{3-[1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-il]carbonil)amino)-3-[5-fluoro-4'-(2-fluoroetoxi)bifenil-3-il]propanoico.

- 40 UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,32 min.

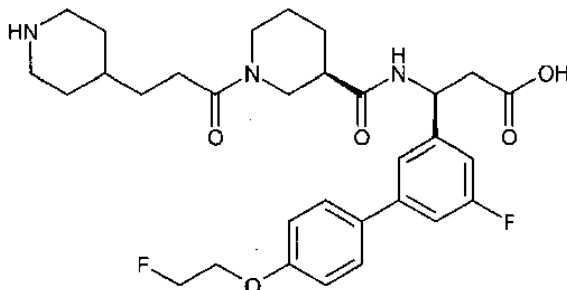
MS (ES⁺): m/e = 672,3 (M + H⁺)

- 45 MS (ES⁻): m/e = 670,4 (M - H)

Ejemplo 17g

Ácido (3S)-3-[5-fluoro-4'-(2-fluoroetoxi)bifenil-3-il]-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico

5



10

Se suspendieron 148 mg (0,22 mmoles) de ácido 3-(((3R)-1-[3-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino)-3-[5-fluoro-4'-(2-fluoroetoxi)bifenil-3-il]propanoico en 13,4 ml de dioxano. Se añadieron 0,55 ml (2,20 mmoles) de ácido clorhídrico 4 N. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y después se concentró para dar 150 mg, que se purificaron mediante HPLC:

Sistema:	Sistema de autopurificación Waters: Bomba 254, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001		
Columna:	XBrigde C18 5 µm 100 x 30 mm		
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,2% de NH ₃		
	B = Metanol		
Gradiente:	0-1 min. 10% de B, 1-12 min. 10-80% de B		
Caudal:	50 ml/min.		
Temperatura:	RT		
Disolución:	150 mg/3 ml de DMSO/MeOH 1:1		
Inyección:	3 x 1 ml		
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm		
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z		
	ELSD		
Fracciones:	Rt. en min	DAD TAC	Cantidad
11	8,4-8,8	>99%	41 mg
12	9,3-9,8	98,3%	18 mg
	Las fracciones se concentraron, se mezclaron con <i>tert</i> -butanol y se liofilizaron.		

15

La fracción 12 contenía el isómero deseado.

UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,12 min.

MS (ES⁺): m/e = 572,19 (M + H⁺)

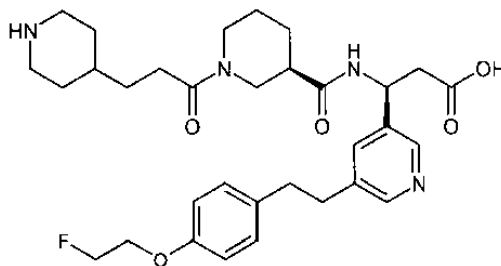
20

MS (ES⁻): m/e = 570,16 (M - H)

Ejemplo 18

25

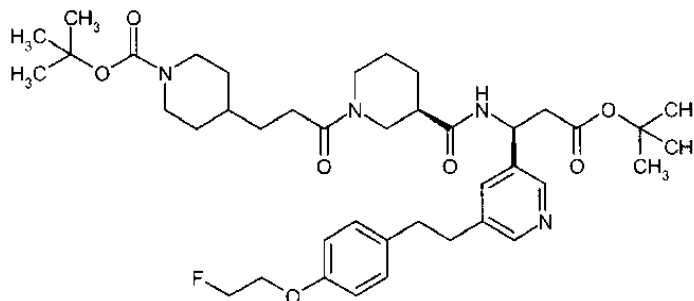
Ácido (3S)-3-(5-{2-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]etil}piridin-3-il)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico



Ejemplo 18a

4-{3-[(3*R*)-3-[(1*S*)-3-*tert*-butoxi-1-(5-{2-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]etil}piridin-3-il)3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

5



Se agitó 4-{3-[(3*R*)-3-[(1*S*)-3-*tert*-butoxi-1-(5-{2-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]etil}piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (20 mg, 30 μ moles) en acetato de etilo (0,8 ml) y metanol (0,13 ml) durante 4,45 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno en presencia de paladio sobre carbón (10%, 19 mg). La suspensión se filtró a través de celita, que se lavó concienzudamente con metanol. La disolución se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC preparativa para producir 13,9 mg de 4-{3-[(3*R*)-3-[(1*S*)-3-*tert*-butoxi-1-(5-{2-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]etil}piridin-3-il)3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

15

Columna:	C18 Chromatorex 10 μ m 125 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH B = acetonitrilo
Gradiente:	0 - 0,5 min. 40% de B, 0,5 - 7 min. 40-80% de B,
Caudal:	120 ml/min.
Temperatura:	RT
Detección:	271 nm
Rt.:	3,48 - 4,35 min

UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,31 min.

MS (ES⁺): m/e = 739,5 (M + H⁺)

20

MS (ES⁻): m/e = 783,4 (M + HCOO⁻)

Ejemplo 18b

25 Ácido (3*S*)-3-(5-{2-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]etil}piridin-3-il)-3-[[[(3*R*)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]carbonil]amino]propanoico

4-{3-[(3*R*)-3-[(1*S*)-3-*tert*-butoxi-1-([4-(2-fluoroetoxi)fenil]etil)piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (12,5 mg, 20 μ moles) se calentó hasta 60°C en ácido fórmico durante 30 minutos. Después, la disolución se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para producir 9,2 mg de ácido (3*S*)-3-(5-{2-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]etil}piridin-3-il)-3-[[[(3*R*)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]carbonil]amino]propanoico.

30

Columna:	C18 Chromatorex 10 μ m 30x125 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH B = acetonitrilo
Gradiente:	0 - 0,5 min. 10% de B, 0,5 - 7 min. 10 - 40% de B,
Caudal:	120 ml/min.
Temperatura:	RT
Detección:	269 nm
Rt.:	2,31 - 3,41 min

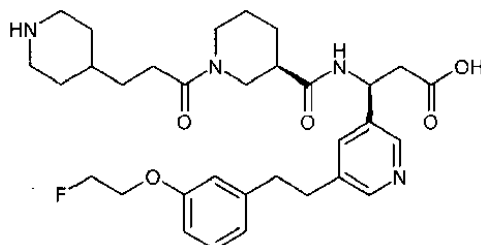
35 UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 0,69 min.

MS (ES⁺): m/e = 583,5 (M + H⁺)

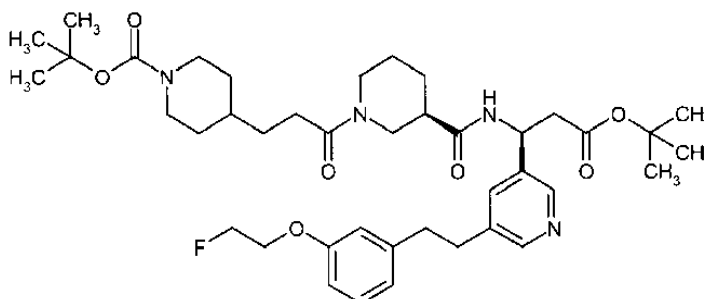
Ejemplo 19

Ácido (3S)-3-(5-{2-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]etil}piridin-3-il)-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]carbonil]amino]propanoico

5

**Ejemplo 19a**

10 4-{3-[(3R)-3-[[[(1S)-3-*tert*-butoxi-1-(5-{2-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]etil}piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



15 Se agitó 4-{3-[(3R)-3-[[[(1S)-3-*tert*-butoxi-1-(5-{2-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]etil}piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (30 mg, 40 μmoles) en acetato de etilo (1,2 ml) y metanol (0,2 ml) durante 2,5 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno en presencia de paladio sobre carbón (10%, 3 mg). La suspensión se filtró a través de celita, que se lavó concienzudamente con metanol. La disolución se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC preparativa para producir 21,9 mg de 4-{3-[(3R)-3-[[[(1S)-3-*tert*-butoxi-1-(5-{2-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]etil}piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

20

Columna:	C18 Chromatorex 10 μm 125 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH
	B = acetonitrilo
Gradiente:	0 - 0,5 min. 40% de B, 0,5 - 7 min. 40-80% de B,
Caudal:	120 ml/min.
Temperatura:	RT
Detección:	271 nm
Rt.:	3,48-4,35 min

UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,31 min.

25

MS (ES⁺): m/e = 739,5 (M + H⁺)

y 2,4 mg de una mezcla E/Z de 4-{3-[(3R)-3-[[[(1S)-3-*tert*-butoxi-1-(5-{2-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]etil}piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

30

UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,38 min.

MS (ES⁺): m/e = 737,5 (M + H⁺)

Ejemplo 19b

Ácido (3S)-3-(5-{2-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]etil}piridin-3-il)-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]carbonil]amino]propanoico

40 4-{3-[(3R)-3-[[[(1S)-3-*tert*-butoxi-1-(5-{2-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]etil}piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-

oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (20 mg, 30 μ moles) se calentó hasta 60°C en ácido fórmico durante 50 minutos. Después, la disolución se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para producir 12 mg de ácido (3*S*)-3-(5-{2-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]etenil}piridin-3-il)-3-(((3*R*)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico.

5

Columna:	C18 Chromatorex 10 μ m 30x125 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH B = acetonitrilo
Gradiente:	0 - 0,5 min. 10% de B, 0,5 - 7 min. 10 - 40% de B,
Caudal:	120 ml/min.
Temperatura:	RT
Detección:	269 nm
Rt.:	2,27 - 3,48 min

UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 0,69 min.

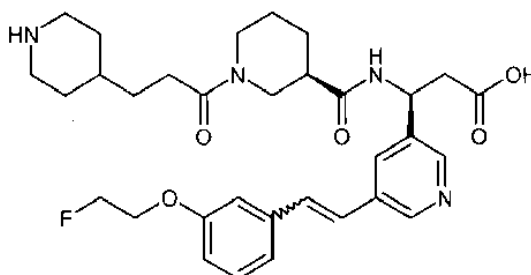
MS (ES⁺): m/e =583,3 (M + H⁺)

10

Ejemplo 20

Ácido (*E/Z*)(3*S*)-3-(5-{2-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]etenil}piridin-3-il)-3-(((3*R*)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico

15



4-{3-[(3*R*)-3-(((1*S*)-3-*tert*-butoxi-1-((3-(2-fluoroetoxi)fenil]etenil)piridin-3-il)-3-oxopropil)carbamoil]piperidin-1-il}-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,4 mg, 3,2 μ moles) se calentó hasta 60°C en ácido fórmico durante 40 minutos. Después, la disolución se concentró a vacío para producir 1,6 mg de ácido (*E/Z*)(3*S*)-3-(5-{2-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]etenil}piridin-3-il)-3-(((3*R*)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico.

20

UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 0,75/0,77 min.

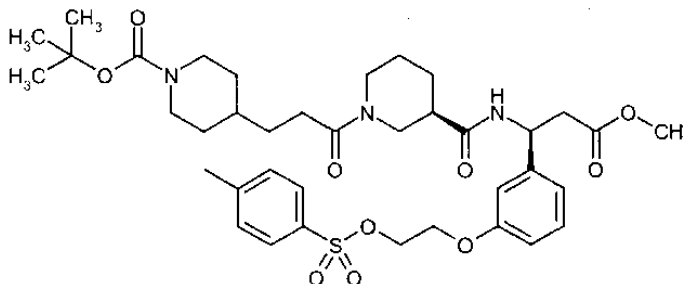
MS (ES⁺): m/e =581,5 (M + H⁺)

25

Ejemplo 21

4-{3-[(3*R*)-3-(((1*S*)-3-Metoxi-1-[3-(2-((4-metilfenil)sulfonyloxi)etoxi)fenil]-3-oxopropil)carbamoil]piperidin-1-il}-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

30



Se disolvió 4-{3-[(3*R*)-3-(((1*S*)-1-(5-hidroxipiridin-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil]piperidin-1-il}-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (ejemplo 4e, 80 mg, 0,15 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml). Se añadieron carbonato de cesio (120 mg, 0,37 mmoles) y bis-*p*-toluenosulfonato de etilenglicol (81 mg, 0,22 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se paralizó mediante adición de disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La disolución se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó

35

mediante cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (acetato de etilo en diclorometano al 60%) para producir 67 mg de 4-{3-[(3R)-3-((1S)-3-metoxi-1-[3-(2-[(4-metilfenil)sulfonil]oxi)etoxi]fenil)-3-oxopropil]carbamoil}piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

5 UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,39 min.

MS (ES⁺): m/e = 744,60 (M + H⁺)

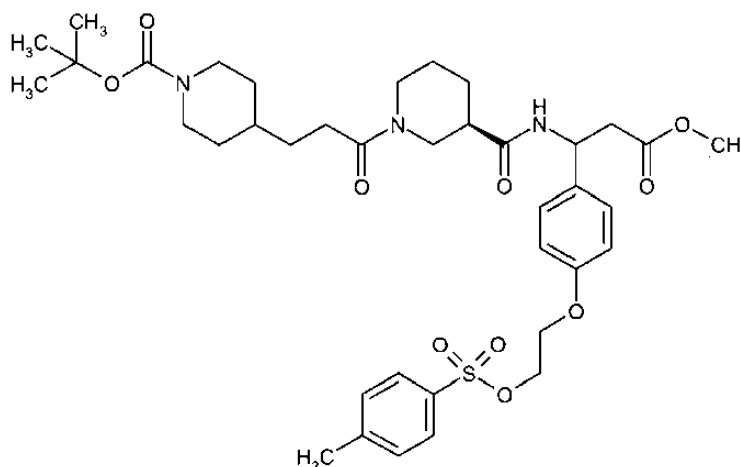
MS (ES⁻): m/e = 788,52 (M + HCOO⁻)

10

Ejemplo 22

4-{3-[(3R)-3-((3-Metoxi-1-[4-(2-[(4-metilfenil)sulfonil]oxi)etoxi]fenil)-3-oxopropil]carbamoil}piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

15



20

Se disolvieron 100 mg (0,18 mmoles) de 4-[3-((3R)-3-[[1-(4-hidroxifenil)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil}piperidin-1-il)-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 2b) en 7 ml de *N,N*-dimetilformamida. Se añadieron 179 mg (0,55 mmoles) de carbonato de cesio y 102 mg (0,28 mmoles) de bis-*p*-toluenosulfonato de etilenglicol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y se concentró. El resto se recogió con disolución saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con 3 x 20 ml de acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron para producir 195 mg. La cromatografía sobre 5 g de gel de sílice (diclorometano/etanol 100/0-95/5) dio 95 mg (63%) de 4-{3-[(3R)-3-((3-metoxi-1-[4-(2-[(4-metilfenil)sulfonil]oxi)etoxi]fenil)-3-oxopropil]carbamoil}piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

25

UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,37 - 1,38 min.

MS (ES⁺): m/e = 744,37 (M + H⁺)

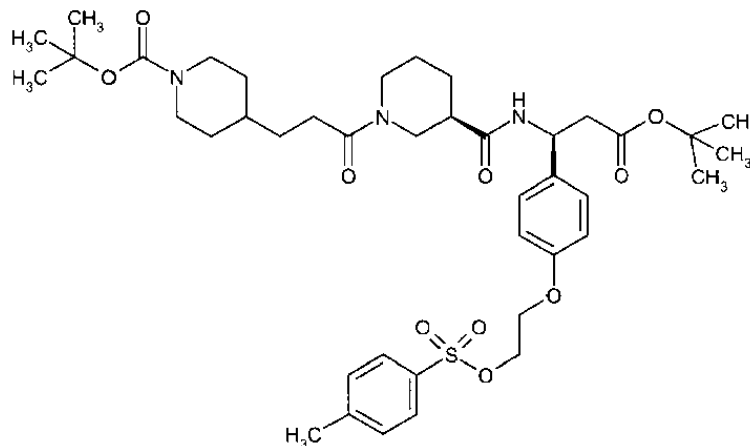
30

MS (ES⁻): m/e = 788,34 (M + HCOO⁻)

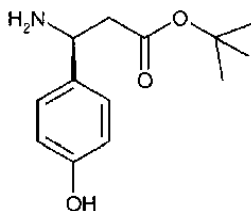
Ejemplo 23

4-{3-[(3R)-3-((1S)-3-Terc-butoxi-1-[4-(2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi)etoxi]fenil)-3-oxopropil]carbamoyl]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

5

**Ejemplo 23a**

10 Éster *tert*-butílico del ácido (S)-3-amino-3-(4-hidroxifenil)propiónico



15

Se suspendió 1,00 g (5,52 mmoles) de ácido 3-amino-3-(4-hidroxifenil)-propiónico comercial en 20 ml de acetato de *tert*-butilo, y la mezcla se enfrió hasta 15°C. Se añadieron lentamente 0,90 ml (11,10 mmoles) de ácido perclórico, y la mezcla se agitó a 20°C durante 1,5 horas. La disolución se extrajo con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa acuosa se llevó hasta pH = 8 con carbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. Las partes orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para producir 1,0 g (60%) de éster *tert*-butílico del ácido 3-amino-3-(4-hidroxifenil)-propiónico racémico. Éste se separó en los enantiómeros mediante HPLC:

20

Sistema:	2x Labomatic Bombae HD-3000, Labomatic AS-3000, Knauer DAD 2600, Labomatic Labcol Vario 4000 Plus		
Columna:	Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 50 mm		
Disolvente:	hexano/IPA 90:10+ 0,1% de dietilamina		
Caudal:	100 ml/min.		
Temperatura:	RT		
Disolución:	1000 mg /10 ml de EtOH		
Inyección:	4 x 2,5 ml		
Detección:	UV 230 nm		
Fracciones:	Rt. en min	%	Cantidad
11	8,98	98,7	232,6 mg
12	11,07	96,4	232,7 mg
Las fracciones se concentraron.			

La fracción 12 contenía el isómero deseado.

25

UPLC (ACN-NH₃): Rt. = 0,81 min.

MS (ES⁺): m/e = 239,18 (M + H⁺)

MS (ES⁻): m/e = 236,18 (M - H), 282,18 (M + HCOO⁻)

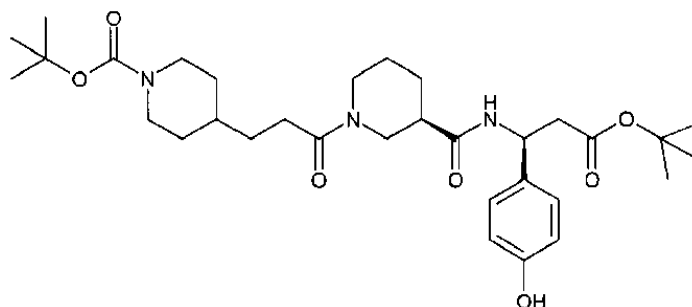
30

Rotación óptica (P2000 Polarimeter, CHCl₃): [α]_D = -13,6° +/- 0,11°

Bibliografía: $[\alpha]_D = -8,5^\circ$ (Tetrahedron: Asymmetry 18 (2007) 1554-1566, 3.6.72 Compound (S)-46)

Ejemplo 23b

5 Éster *tert*-butilico del ácido 4-(3-((R)-3-[(S)-2-*tert*-butoxicarbonil-1-(4-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-piperidin-1-il)-3-oxo-propil)-piperidin-1-carboxílico



10 Se disolvieron 214,0 mg (0,90 mmoles) de éster *tert*-butilico del ácido (S)-3-amino-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico en 3,5 ml de *N,N*-dimetilformamida y se enfriaron hasta 0°C. A esta disolución se añadió una disolución de 466,4 mg (1,00 mmoles) de 4-{3-[(3*R*)-3-[[2,5-dioxopirrolidin-1-il]oxi]carbonil]piperidin-1-il}-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (ejemplo 5c) y 0,38 ml (2,71 mmoles) de trietilamina en 3,5 ml de diclorometano. La mezcla se mantuvo a 6°C durante 20 horas. Se añadió disolución saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para dar 820 mg. La cromatografía sobre 5 g de gel de sílice (diclorometano/etanol 100/0-95/5-90/10) dio 539 mg (102%) de éster *tert*-butilico del ácido 4-(3-((R)-3-[(S)-2-*tert*-butoxicarbonil-1-(4-hidroxifenil)-etilcarbamoil]-piperidin-1-il)-3-oxo-propil)-piperidin-1-carboxílico.

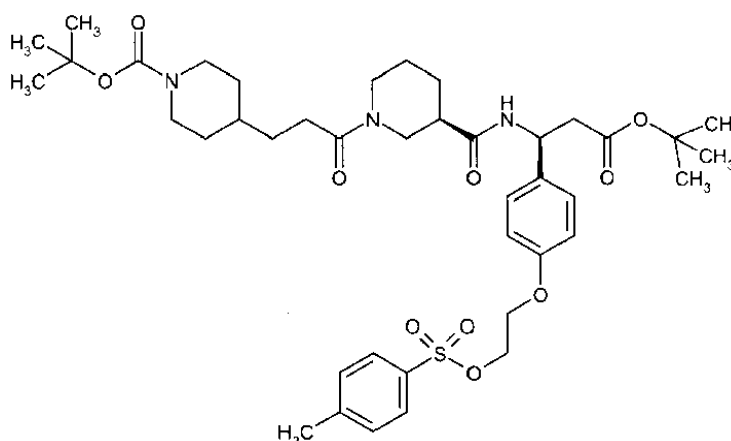
20 UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,24 min.

MS (ES⁺): m/e = 588,5 (M + H⁺)

25 MS (ES⁻): m/e = 586,6 (M - H), 632,6 (M + HCOO⁻)

Ejemplo 23c

30 4-{3-[(3*R*)-3-((1*S*)-3-*Tert*-butoxi-1-[4-(2-[[4-(*tert*-metilfenil)sulfonyl]oxi)etoxi]fenil)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



35 Se disolvieron 270,0 mg (0,46 mmoles) de éster *tert*-butilico del ácido 4-(3-((R)-3-[(S)-2-*tert*-butoxicarbonil-1-(4-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-piperidin-1-il)-3-oxo-propil)-piperidin-1-carboxílico en 17,7 ml de *N,N*-dimetilformamida. Se añadieron 449 mg (1,38 mmoles) de carbonato de cesio y 255,3 mg (0,69 mmoles) de bis-*p*-toluenosulfonato de etilenglicol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y se concentró. El resto se recogió con disolución saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con 3 x 20 ml de acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía sobre 10 g de gel de sílice (diclorometano/etanol 100/0-90/10) dio 227 mg (63%) de 4-{3-[(3*R*)-3-((1*S*)-3-*tert*-butoxi-1-[4-(2-[[4-(*tert*-metilfenil)sulfonyl]oxi)etoxi]fenil)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il}-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,

que se purificaron mediante HPLC:

Sistema:	Sistema de autopurificación Waters: Bomba 254, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001		
Columna:	XBripde C18 5 µm 100 x 30 mm		
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH B = acetonitrilo		
Gradiente:	0-1 min. 30% de B, 1-8 min. 30-100% de B		
Caudal:	50 ml/min.		
Temperatura:	RT		
Disolución:	227 mg/2 ml de DMSO/MeOH 1:1		
Inyección:	2 x 1 ml		
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z ELSD		
Fracciones:	Rt. en min	%	Cantidad
11	6,6-7,0	>99	125 mg
Las fracciones se concentraron, se mezclaron con <i>tert.</i> -butanol y se liofilizaron.			

UPLC (ACN-NH₃): Rt. = 1,48 min.

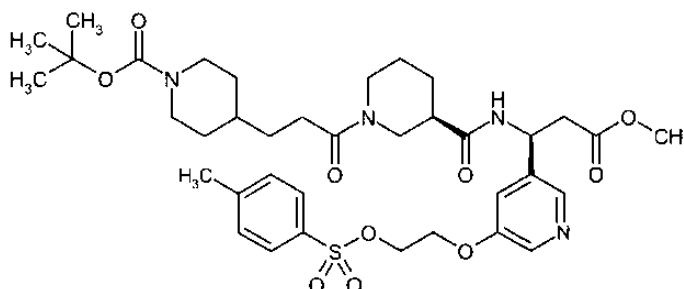
5

MS (ES⁺): m/e = 787,8 (M + H⁺)

MS (ES⁻): m/e = 784,6 (M - H), 830,6 (M + HCOO⁻)

10 Ejemplo 24

4-{3-[(3*R*)-3-((1*S*)-3-Metoxi-1-[5-(2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi)etoxi]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



15

4-{3-[(3*R*)-3-((1*S*)-1-[5-(*bencil*oxi)piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (ejemplo 5e, 200 mg, 0,37 mmoles) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (25,3 ml). Se añadieron carbonato de cesio (298 mg, 0,92 mmoles) y bis-*p*-toluenosulfonato de etilenglicol (203 mg, 0,55 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se almacenó a 5°C durante 17 horas. La mezcla se paralizó mediante adición de disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La disolución se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa sobre gel de sílice (acetato de etilo al 100%) para producir 109 mg de 4-{3-[(3*R*)-3-((1*S*)-3-metoxi-1-[5-(2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi)etoxi]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

20

25

UPLC (ACN-NH₃): Rt. = 1,26 min.

30

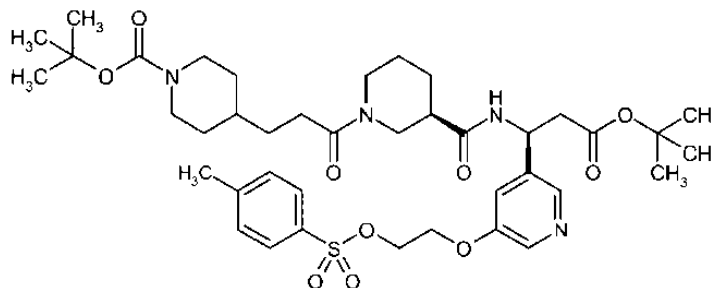
MS (ES⁺): m/e = 745,6 (M + H⁺)

MS (ES⁻): m/e = 789,5 (M + HCOO⁻)

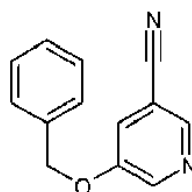
Ejemplo 25

4-{3-[(3*R*)-3-(((1*S*)-3-*Terc*-butoxi-1-[5-(2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi)etoxi)piridin-3-il]-3-oxopropil)carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

5

**Ejemplo 25a**

10 5-(Benciloxi)piridin-3-carbonitrilo

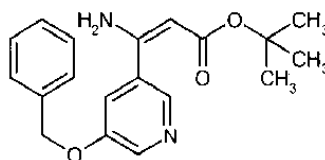


15 Se agitó 3-(benciloxi)-5-bromopiridina (5,38 g, 20,4 mmoles, Harrowven et al. Tetrahedron, 2001, 57, 4447-4454) en DMF (33 ml) con cianuro de cobre (2,9 g, 32,6 mmoles) a 160°C durante 7 horas. Se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo, y la suspensión formada se agitó a 50°C durante 15 minutos. Tras filtrar, las fases líquidas se separaron. El precipitado se trituroó con DMF al 10% en acetato de etilo (500 ml) y con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml) a 50°C, y se llevaron a cabo la filtración y la separación de fases. El tratamiento del precipitado con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y DMF al 10% en acetato de etilo se repitió dos veces, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La disolución se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano, 0 hasta 65%) para producir 3,13 g de 5-(benciloxi)piridin-3-carbonitrilo.

25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 5,16 (s, 2 H), 7,35 - 7,55 (m, 6 H), 8,50 (d, 1 H), 8,58 (d, 1 H) ppm.

Ejemplo 25 b

30 3-Amino-3-[5-(benciloxi)piridin-3-il]prop-2-enoato de *terc*-butilo

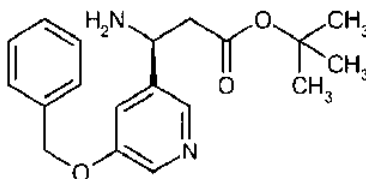


35 Se añadió diisopropilamina (12,8 ml, 91 mmoles) a 0°C a una disolución 3M de bromuro de etilmagnesio en éter dietílico (15 ml, 45 mmoles) y éter dietílico adicional (40 ml). Después de una hora a 0°C, se añadió acetato de *t*-butilo, y la agitación se continuó durante 30 minutos. Se añadió 5-(benciloxi)piridin-3-carbonitrilo (2,9 g, 13,8 mmoles) en éter dietílico (40 ml) a 0°C. Después de 2,5 horas a 0°C, se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La disolución se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano, 0 hasta 45%) para producir 1,95 g de 3-amino-3-[5-(benciloxi)piridin-3-il]prop-2-enoato de *terc*-butilo.

40

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,53 (s, 9 H), 4,89 (s, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 7,33 - 7,48 (m, 6 H), 8,42 (m, 2 H) ppm.

Ejemplo 25c

(3S)-3-Amino-3-[5-(benciloxi)piridin-3-il]propanoato de *tert*-butilo

5

A dímero de cloro(1,5-ciclooctadien)rodio(I) (29 mg, 60 μ moles) y (R)-(-)-1-[(S)-2-di-*tert*-butil-fosfino]ferrocenil]etilidil-(4-trifluorometilfenil)fosfina (81 mg, 120 μ moles) en una atmósfera de argón se añadió 2,2,2-trifluoroetanol (4 ml), y la disolución se agitó durante 40 minutos. A 3-amino-3-[5-(benciloxi)piridin-3-il]prop-2-enoato de *tert*-butilo (1,95 g 5,97 mmoles) en 2,2,2-trifluoroetanol desgasificado (10 ml) en una vasija de presión se añadió la disolución de catalizador de rodio, y la disolución se agitó durante 22 horas a 50°C bajo una presión de hidrógeno de 10 bares. Se repitió la adición de una disolución de catalizador de rodio preparada idénticamente en 2,2,2-trifluoroetanol (4 ml), y la agitación se continuó durante 16 horas adicionales bajo una presión de hidrógeno de 10 bares a 50°C. La disolución se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano, 12 hasta 100%, seguido de metanol en acetato de etilo 0 hasta 15%) para producir 1,16 g de (3S)-3-amino-3-[5-(benciloxi)piridin-3-il]propanoato de *tert*-butilo enantioméricamente enriquecido.

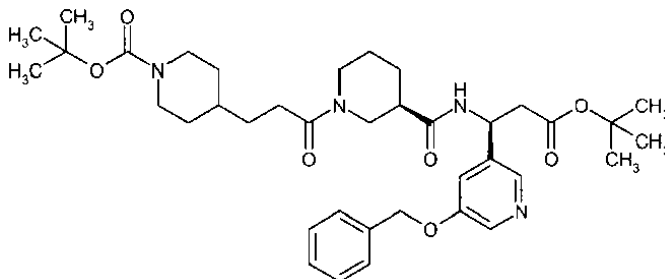
RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,43 (s, 9 H), 2,59 (d, 2 H), 4,42 (t, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 7,32 - 7,50 (m, 6 H), 8,23 (s, 1 H), 8,29 (m, 1 H) ppm.

20

Rotación óptica (P2000 Polarimeter, CHCl₃): $[\alpha]_D = -15,5^\circ$ (c = 1,0 g/100 ml de CHCl₃)

Ejemplo 25d

4-{3-[(3R)-3-((1S)-1-[5-(Benciloxi)piridin-3-il]-3-*tert*-butoxi-3-oxopropil)carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



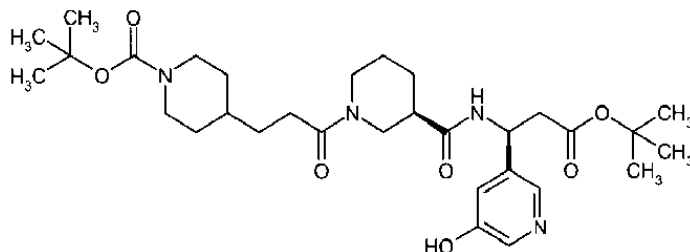
A (3S)-3-amino-3-[5-(benciloxi)piridin-3-il]propanoato de *tert*-butilo (1,15 g, 3,5 mmoles) en DMF (13,4 ml) se añadió 4-{3-[(3R)-3-((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxil)carbonil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y trietilamina (1,46 ml, 10,5 mmoles) en diclorometano (13,5 ml) a 0°C. Después de 3 horas, la mezcla se paralizó mediante adición de disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 20 hasta 100%, seguido de metanol en acetato de etilo 0 hasta 20%) para producir 1,76 g de 4-{3-[(3R)-3-((1S)-1-[5-(benciloxi)piridin-3-il]-3-*tert*-butoxi-3-oxopropil)carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, RMN 1 H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0,79 - 1,08 (m, 3 H), 1,38 (s, 9 H), 1,35 (s, 9 H), 1,49-1,75 (m, 9 H), 2,29 (m, 3 H), 2,59 - 2,77 (m, 5 H), 2,89 - 3,13 (m, 1 H), 3,68 - 3,83 (m, 1 H), 3,83 - 3,97 (m, 2 H), 5,07 - 5,27 (m, 1 H), 5,17 (s, 2H), 7,28 - 7,51 (m, 6 H), 8,12 (br. s, 1 H), 8,24 (br. s, 1 H), 8,39 - 8,55 (m, 1 H)

40

Ejemplo 25e

4-{3-[(3R)-3-[(1S)-3-Terc-butoxi-1-(5-hidroxipiridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

5



4-{3-[(3R)-3-[(1S)-1-[5-(benciloxi)piridin-3-il]-3-terc-butoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,69 g, 2,49 mmoles) en acetato de etilo (73 ml) y metanol (12 ml) se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno en presencia de paladio sobre carbón (10%, 170 mg). La suspensión se filtró a través de celita, que se lavó concienzudamente con metanol. La disolución se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (metanol en acetato de etilo 0 hasta 15%) para producir 1,37 g de 4-{3-[(3R)-3-[(1S)-3-terc-butoxi-1-(5-hidroxipiridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO_{d6}, 80°C): δ = 0,85 - 1,09 (m, 2 H), 1,36 (s, 9 H), 1,41 (s, 9 H), 1,30 - 1,47 (m, 5 H), 1,55 - 1,72 (m, 4 H), 1,77 - 1,89 (m, 1 H), 2,29 (m, 3 H), 2,59 - 2,77 (m, 5 H), 2,89 - 3,13 (m, 1 H), 3,83 - 3,97 (m, 3 H), 5,03 - 5,25 (m, 1 H), 7,09 (t, 1 H), 7,88 - 8,09 (m, 2 H), 8,14 (d, 1 H), 9,55 (br., 1 H) ppm.

Ejemplo 25f

4-{3-[(3R)-3-[(1S)-3-Terc-butoxi-1-[5-(2-[(4-metilfenil)sulfonyl]oxi)etoxi]piridin-3-il]-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se disolvió 4-{3-[(3R)-3-[(1S)-3-terc-butoxi-1-(5-hidroxipiridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato (200 mg, 0,34 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (39 ml). Se añadieron carbonato de cesio (277 mg, 0,85 mmoles) y bis-*p*-toluenosulfonato de etilenglicol (188 mg, 0,51 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se repitió la adición de carbonato de cesio (277 mg, 0,85 mmoles) y bis-*p*-toluenosulfonato de etilenglicol (188 mg, 0,51 mmoles), y la agitación se continuó a 5°C durante 17 horas. La mezcla se paralizó mediante adición de disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo con éter dietílico y acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La disolución se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 20% hasta 100%, seguido de dioxano en acetato de etilo 0 hasta 60%) para producir 207 mg de 4-{3-[(3R)-3-[(1S)-3-terc-butoxi-1-[5-(2-[(4-metilfenil)sulfonyl]oxi)etoxi]piridin-3-il]-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

35

UPLC (ACN-NH₂): Rt. = 1,37 min.

MS (ES⁺): m/e = 787,5 (M + H⁺)

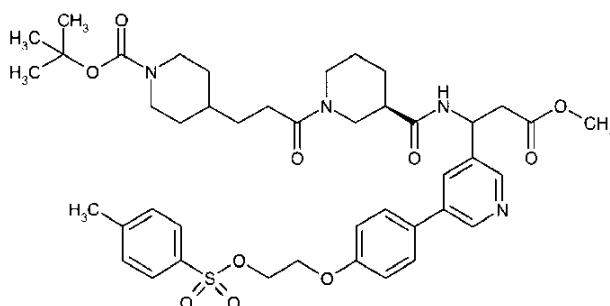
40

MS (ES⁻): m/e = 785,5 (M - H), 831,5 (M + HCOO⁻)

Ejemplo 26

4-{3-[(3R)-3-[(3-Metoxi-1-[5-[4-(2-[(4-metilfenil)sulfonyl]oxi)etoxi]fenil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

45



Se disolvieron 82,0 mg (0,13 mmoles) de 4-{3-[(3*R*)-3-{{1-[5-(4-hidroxifenil)piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil}piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (ejemplo 7a) en 5,1 ml de *N,N*-dimetilformamida. Se añadieron 129 mg (0,40 mmoles) de carbonato de cesio y 73,2 mg (0,20 mmoles) de bis-*p*-toluenosulfonato de etilenglicol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y se concentró. El resto se recogió con disolución saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con 3 x 20 ml de acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía sobre 10 g de gel de sílice (diclorometano/etanol 100/0-90/10) dio 64 mg (59%) de 4-{3-[(3*R*)-3-{{3-metoxi-1-{5-[4-(2-{{(4-metilfenil)sulfonil]oxi}etoxi)fenil]piridin-3-il]-3-oxopropil]carbamoil}piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

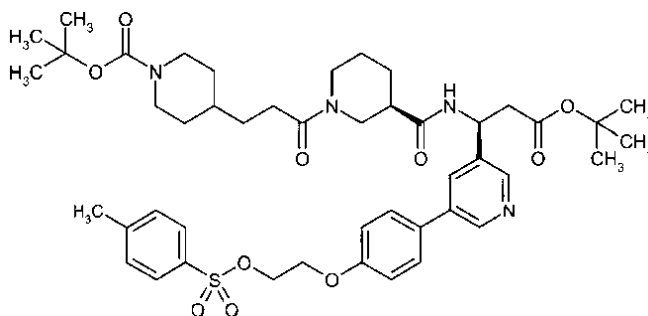
UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,30 min.

MS (ES⁺): m/e = 821,4 (M + H⁺)

MS (ES⁻): m/e = 819,6 (M - H), 865,5 (M + HCOO⁻)

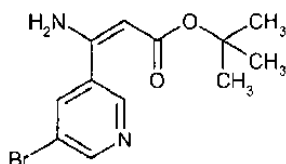
Ejemplo 27

4-{3-[(3*R*)-3-{{(1*S*)-3-*Terc*-butoxi-1-{5-[4-(2-{{(4-metilfenil)sulfonil]oxi}etoxi)fenil]piridin-3-il]-3-oxopropil]carbamoil}piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



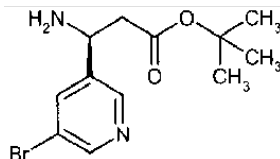
Ejemplo 27a

3-Amino-3-[5-bromopiridin-3-il]prop-2-enoato de *tert*-butilo



Se añadió diisopropilamina (9,2 ml, 65 mmoles) a 0°C a una disolución 3M de bromuro de etilmagnesio en éter dietílico (10,9 ml, 32,7 mmoles) y éter dietílico adicional (20 ml). Después de una hora a 0°C, se añadió acetato de *tert*-butilo (4,3 ml, 32,7 mmoles), y la agitación se continuó durante 30 minutos. Se añadió 5-bromopiridin-3-carbonitrilo (2,0 g, 10,9 mmoles) en éter dietílico (42 ml) a 0°C. Después de dos horas a 0°C, se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La disolución se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano, 0 hasta 60%) para producir 1,12 g de 3-amino-3-(5-bromopiridin-3-il)prop-2-enoato de *tert*-butilo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,44 (s, 9 H), 4,77 (s, 1 H), 7,15 (br., 2 H), 8,22 (t, 1 H), 8,75 (d, 1 H), 8,76 (d, 1 H) ppm.

Ejemplo 27b(3S)-3-Amino-3-(5-bromopiridin-3-il)propanoato de *tert*-butilo

5

A dímero de cloro(1,5-ciclooctadien)rodio(I) (39 mg, 80 μ moles) y (*R*)-(-)-1-[(*S*)-2-di-*tert*-butil-fosfino]ferrocenil]etil-di-(4-trifluorometilfenil)fosfina (108 mg, 160 μ moles) en una atmósfera de argón se añadió 2,2,2-trifluoroetanol (5,8 ml), y la disolución se agitó durante 40 minutos. A 3-amino-3-(5-bromopiridin-3-il)prop-2-enoato de *tert*-butilo (1,59 g, 5,32 mmoles) en 2,2,2-trifluoroetanol desgasificado (11,6 ml) en una vasija de presión se añadió la disolución de catalizador de rodio, y la disolución se agitó durante 22 horas a 50°C bajo una presión de hidrógeno de 11 bares. La disolución se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano, 12 hasta 100%, seguido de metanol en acetato de etilo 0 hasta 15%) para producir 1,16 g de (3*S*)-3-amino-3-[5-(benciloxi)piridin-3-il]propanoato de *tert*-butilo enantioméricamente enriquecido.

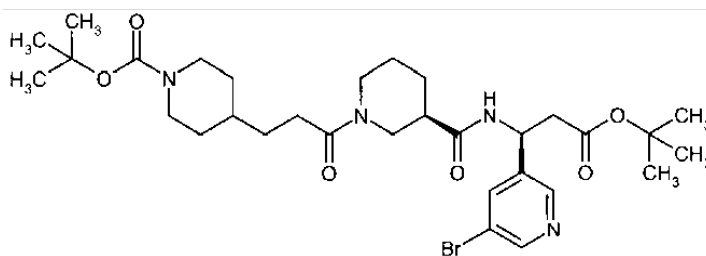
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,43 (s, 9 H), 2,59 (d, 2 H), 4,42 (t, 1 H), 7,92 (t, 1 H), 8,58 (d, 1 H), 8,53 (d, 1 H) ppm.

α = -17,6° (c = 1,0g /100ml, CHCl_3)

20

Ejemplo 27c4-{3-[(3*R*)-3-[(1*S*)-1-[5-Bromopiridin-3-il]-3-*tert*-butoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

25



A (3*S*)-3-amino-3-(5-bromopiridin-3-il)propanoato de *tert*-butilo (1,33 g, 4,42 mmoles) en DMF (17 ml) se añadió 4-{3-[(3*R*)-3-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi]carbonil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (ejemplo 25c 2,54 g, 4,91 mmoles) y trietilamina (1,85 ml, 13,2 mmoles) en diclorometano (17 ml) a 0°C. Después de 3 horas, la mezcla se paralizó mediante adición de disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano, 12 hasta 100%, seguido de metanol en acetato de etilo 0 hasta 15%) para producir 2,1 g de 4-{3-[(3*R*)-3-[(1*S*)-1-(5-bromopiridin-3-il)-3-*tert*-butoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,35 min.

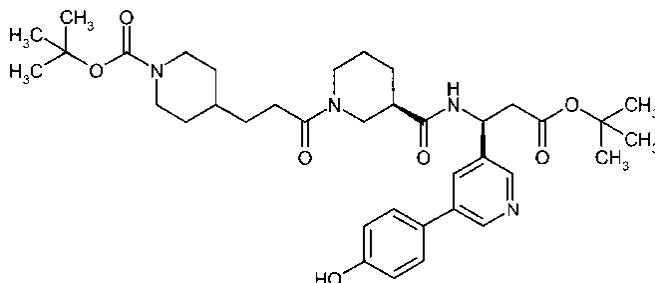
MS (ES^+): m/e = 651,4/653,4 (M + H^+)

40

Ejemplo 27d

4-{3-[(3*R*)-3-[(1*S*)-3-terc-butoxi-1-{5-[4-(2-[[4-hidroxifenil]piridin-3-il]-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

5



A 4-[3-((3*R*)-3-[(1*S*)-1-(5-bromopiridin-3-il)-3-terc-butoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il)-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 307 μ moles) en tolueno (7,5 ml) se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (14 mg, 0,01 mmoles), ácido (4-hidroxifenil)borónico (55 mg, 399 μ moles) en etanol (1,87 ml), y fluoruro de potasio (55 mg, 0,61 mmoles) en agua (1,87 ml). La mezcla se agitó a 100°C durante 4 horas, se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano, 12 hasta 100%, seguido de metanol en acetato de etilo 0 hasta 15%) para producir 156 mg de 4-{3-[(3*R*)-3-[(1*S*)-3-terc-butoxi-1-{5-[4-(2-[[4-hidroxifenil]piridin-3-il]-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

15

UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,17 min.

MS (ES⁺): m/e = 665,5 (M + H⁺)

20

MS (ES⁻): m/e = 663,5 (M - H), 709,5 (M + HCOO⁻)

Ejemplo 27e

25

4-{3-[(3*R*)-3-[(1*S*)-3-terc-butoxi-1-{5-[4-(2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi)etoxi]fenil]piridin-3-il]-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se disolvió 4-[3-[(3*R*)-3-[(1*S*)-3-terc-butoxi-1-{5-[4-(2-[[4-hidroxifenil]piridin-3-il]-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,15 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (17,4 ml). Se añadieron carbonato de cesio (122 mg, 0,38 mmoles) y bis-*p*-toluenosulfonato de etilenglicol (84 mg, 0,23 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se repitió la adición de carbonato de cesio (122 mg, 0,38 mmoles) y bis-*p*-toluenosulfonato de etilenglicol (84 mg, 0,23 mmoles), y la agitación se continuó a 5°C durante 17 horas. La mezcla se paralizó mediante adición de disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo con éter dietílico y acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La disolución se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 20 hasta 100%, seguido de dioxano en acetato de etilo 0 hasta 60%) para producir 85 mg de 4-{3-[(3*R*)-3-[(1*S*)-3-terc-butoxi-1-{5-[4-(2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi)etoxi]fenil]piridin-3-il]-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

30

35

40

UPLC (ACN-NH₃): Rt. = 1,44 min.

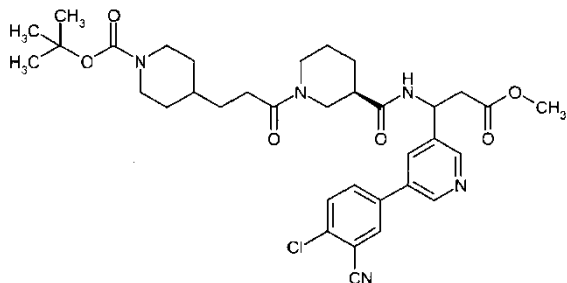
MS (ES⁺): m/e = 863,6 (M + H⁺)

45

MS (ES⁻): m/e = 861,5 (M - H).

Ejemplo 28

5 4-{3-[(3R)-3-((1-[5-(4-Cloro-3-cianofenil)piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



10 A 100,0 mg (0,16 mmoles) de 4-{3-[(3R)-3-[[1-(5-bromopiridin-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil}piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 8c) en 4 ml de tolueno se añadieron 3,8 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), 35,7 mg (0,20 mmoles) de ácido (4-cloro-3-ciano-fenil)borónico en 1,0 ml de etanol, y 29,6 mg (0,51 mmoles) de fluoruro de potasio en 1,0 ml de agua. La mezcla se agitó a 100°C durante 6 horas, se diluyó con agua y con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. La cromatografía sobre 10 g de gel de sílice (diclorometano/etanol 100/0-95/5-90/10) dio 44 mg (36%) de 4-{3-[(3R)-3-((1-[5-(4-cloro-3-cianofenil)piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

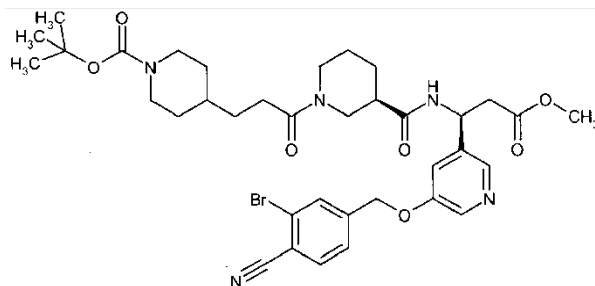
UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,27 min.

MS (ES⁺): m/e = 668,6 (M + H⁺)

MS (ES⁻): m/e = 664,5 (M - H), 710,5 (M + HCOO⁻)

Ejemplo 29

25 4-{3-[(3R)-3-((1S)-1-{5-[(3-Bromo-4-cianobencil)oxi]piridin-3-il}-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil}piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



30 A 4-{3-[(3R)-3-((1S)-1-(5-hidroxipiridin-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil}piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,18 mmoles) en DMF (3 ml) se añadió hidruro de sodio (8 mg, 60%, 0,2 mmoles). La disolución se enfrió hasta 0°C y se añadió 2-bromo-4-(bromometil)benzonitrilo (55 mg, 0,2 mmoles) mientras se agita. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y, después de 45 minutos, se paralizó mediante adición de agua y acetato de etilo. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a vacío, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para producir 46 mg de 4-{3-[(3R)-3-((1S)-1-{5-[(3-bromo-4-cianobencil)oxi]piridin-3-il}-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil}piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

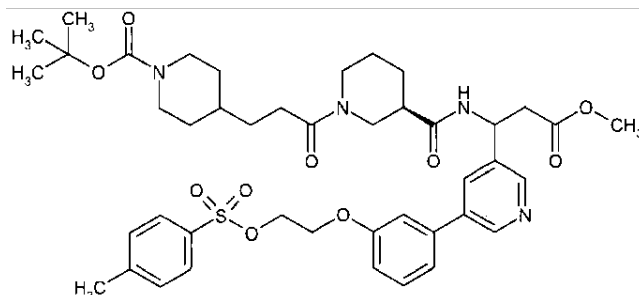
Columna:	C18 Chromatorex 10 µm 30 x 125 mm
Disolvente:	A = H2O + 0,1% de HCOOH B = acetonitrilo
Gradiente:	00,5 min. 30% de B, 0,5 - 7 min. 30 - 70% de B
Caudal:	120 ml/min.
Temperatura:	RT
Detección:	276 nm
Rt.:	5,31 - 5,70 min

UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,27 min.

MS (ES⁺): m/e = 740,3/742,3 (M + H⁺)

5 Ejemplo 30

4-{3-[(3*R*)-3-[[3-Metoxi-1-{5-[3-(2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi)etoxi]fenil]piridin-3-il]-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



10 Se disolvieron 98,0 mg (0,16 mmoles) de 4-{3-[(3*R*)-3-[[1-[5-(3-hidroxifenil)piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 6a) en 6,1 ml de *N,N*-dimetilformamida. Se añadieron 154 mg (0,47 mmoles) de carbonato de cesio y 87,4 mg (0,24 mmoles) de bis-*p*-toluenosulfonato de etilenglicol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 68 horas y se concentró. El resto se recogió con disolución saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con 3 x 20 ml de acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía sobre 10 g de gel de sílice (diclorometano/etanol 100/0-90/10) dio 70 mg (49%) de 4-{3-[(3*R*)-3-[[3-metoxi-1-{5-[3-(2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi)etoxi]fenil]piridin-3-il]-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

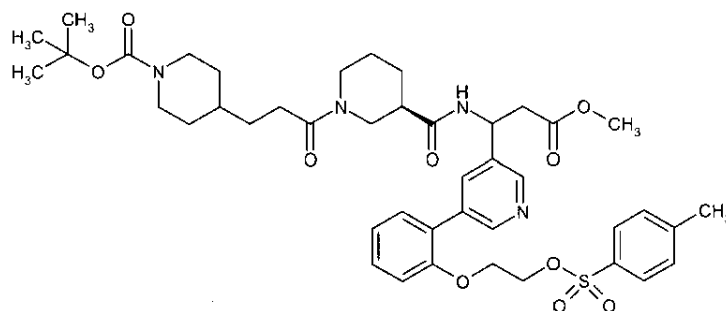
UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,33 min.

MS (ES⁺): m/e = 821,3 (M + H⁺)

MS (ES⁻): m/e = 865,5 (M + HCOO⁻)

Ejemplo 31

30 4-{3-[(3*R*)-3-[[3-Metoxi-1-{5-[2-(2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi)etoxi]fenil]piridin-3-il]-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



35 Se disolvieron 108,0 mg (0,17 mmoles) de 4-{3-[(3*R*)-3-[[1-[5-(2-hidroxifenil)piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 8d) en 6,7 ml de *N,N*-dimetilformamida. Se añadieron 170 mg (0,52 mmoles) de carbonato de cesio y 96,4 mg (0,26 mmoles) de bis-*p*-toluenosulfonato de etilenglicol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 68 horas y se concentró. El resto se recogió con disolución saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con 3 x 20 ml de acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía sobre 10 g de gel de sílice (diclorometano/etanol 100/0-90/10) dio 55 mg (37%) de 4-{3-[(3*R*)-3-[[3-metoxi-1-{5-[2-(2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi)etoxi]fenil]piridin-3-il]-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

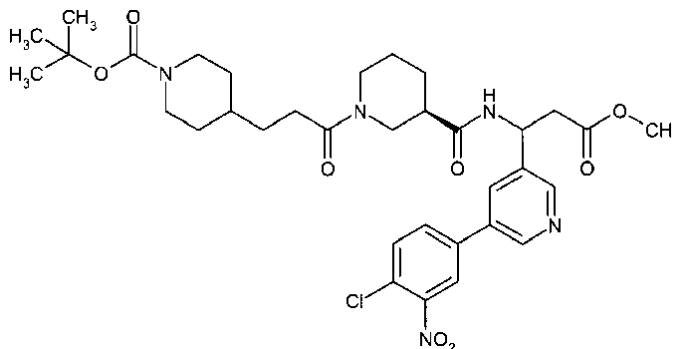
45 UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,30 min.

MS (ES⁺): m/e = 821,3 (M + H⁺)

MS (ES⁻): m/e = 865,5 (M + HCOO⁻)

5 Ejemplo 32

4-{3-[(3R)-3-({1-[5-(4-Cloro-3-nitrofenil)piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil}carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



10 A 171,5 mg (0,28 mmoles) de 4-{3-[(3R)-3-({1-[5-(5-bromopiridin-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil}carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (ejemplo 8c) en 7 ml de tolueno se añadieron 6,5 mg (0,01 mmoles) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), 68,0 mg (0,34 mmoles) de ácido (4-cloro-3-nitro-fenil)borónico en 1,7 ml de etanol, y 50,7 mg (0,87 mmoles) de fluoruro en potasio 1,7 ml de agua. La mezcla se agitó a 100°C durante 60
15 horas, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. La cromatografía sobre 10 g de gel de sílice (diclorometano/etanol 100/0-95/5-90/10) dio 100 mg (47%) de 4-{3-[(3R)-3-({1-[5-(4-cloro-3-nitrofenil)piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil}carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

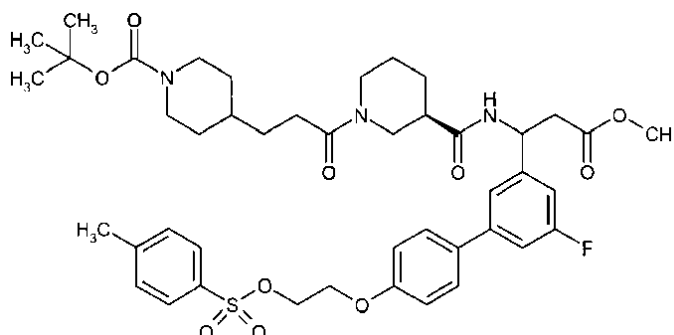
20 UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,30 min.

MS (ES⁺): m/e = 686,2 (M + H⁺)

25 MS (ES⁻): m/e = 730,4 (M + HCOO⁻)

Ejemplo 33

30 4-{3-[(3R)-3-({1-[5-Fluoro-4'-(2-[(4-metilfenil)sulfonyl]oxi)etoxi]bifenil-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil}carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



35 Se disolvieron 178,0 mg (0,28 mmoles) de éster *tert*-butílico del ácido 4-{3-[(R)-3-[1-(5-fluoro-4'-hidroxi-bifenil-3-il)-2-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-piperidin-1-il]-3-oxo-propil}-piperidin-1-carboxílico (ejemplo 17d) en 10,7 ml de *N,N*-dimetilformamida. Se añadieron 272 mg (0,84 mmoles) de carbonato de cesio y 154,6 mg (0,42 mmoles) de bis-*p*-toluenosulfonato de etilenglicol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 70 horas y se concentró. El resto se recogió con disolución saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con 3 x
40 10 g de gel de sílice (diclorometano/etanol 100/0-95/5) dio 167 mg, que se purificaron posteriormente mediante HPLC para producir 27 mg (11%) de 4-{3-[(3R)-3-({1-[5-fluoro-4'-(2-[(4-metilfenil)sulfonyl]oxi)etoxi]bifenil-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil}carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

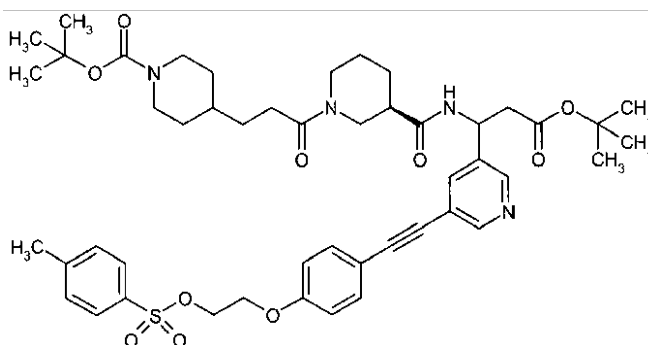
UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,47 min.

MS (ES⁺): m/e = 838,4 (M + H⁺)

5 MS (ES⁻): m/e = 882,4 (M + HCOO⁻)

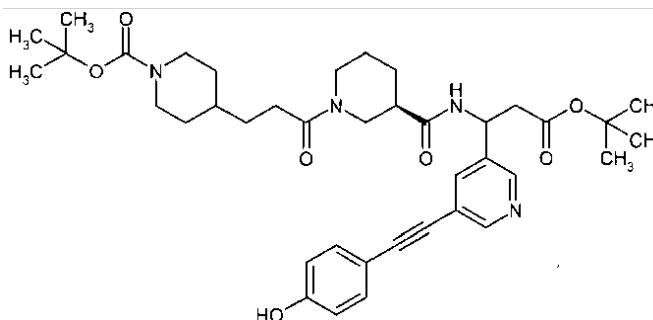
Ejemplo 34

10 4-{3-[(3R)-3-[(1S)-3-Terc-butoxi-1-(5-{[4-(2-[(4-metilfenil)sulfonil]oxi)etoxi]fenil]etinil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Ejemplo 34a

15 4-{3-[(3R)-3-[(1S)-3-Terc-butoxi-1-(5-{[4-(4-hidroxifenil]etinil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



20 A una disolución desgasificada de 4-[3-((3R)-3-[(1S)-1-(5-bromopiridin-3-il)-3-*terc*-butoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il)-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 0,61 moles), yoduro de cobre (14 mg, 70 μmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (71 mg, 60 μmoles) y 4-[(trimetilsilil]etinil]fenol (234 mg, 1,23 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (3,5 ml) y *n*-butilamina (0,91 ml) se añadió una disolución 1 M de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio en THF (800 μl, 0,8 mmoles) durante 60 minutos a 80°C. Después de 10 minutos adicionales a 80°C, la mezcla se diluyó con agua tras enfriar hasta la temperatura ambiente, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para producir 338 mg de 4-{3-[(3R)-3-[(1S)-3-*terc*-butoxi-1-(5-{[4-(4-hidroxifenil]etinil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

30

Columna:	C18 YMC-ODS AQ 10 μm 51 x 200 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH B = acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min. 65% de B, 1-10 min. 65-85% de B,
Caudal:	150 ml/min.
Temperatura:	RT
Detección:	276 nm
Rt.:	7,36-8,67 min.

UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,31 min.

MS (ES⁺): m/e = 689,5 (M + H⁺)

35

Ejemplo 34b

4-{3-[(3*R*)-3-[(1*S*)-3-*Terc*-butoxi-1-(5-[[4-(2-[[4-metilfenil]sulfonyl]oxi)etoxi]fenil]etinil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

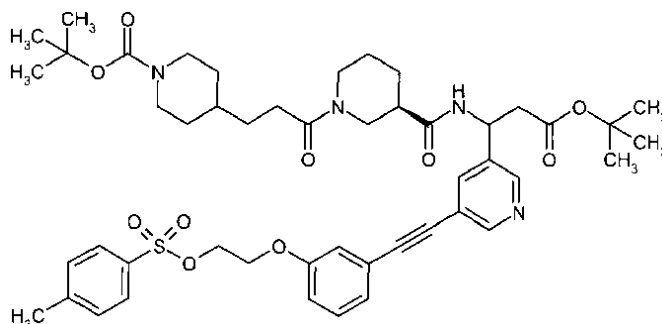
Se disolvió 4-{3-[(3*R*)-3-[(1*S*)-3-*terc*-butoxi-1-(5-[[4-(2-[[4-metilfenil]sulfonyl]oxi)etoxi]fenil]etinil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (60 mg, 0,09 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml). Se añadieron carbonato de cesio (71 mg, 0,22 mmoles) y bis(4-metilbencenosulfonato de etano-1,2-diilo (48 mg, 0,13 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 horas mientras se repitió la adición de carbonato de cesio (71 mg, 0,22 mmoles) y bis(4-metilbencenosulfonato de etano-1,2-diilo (48 mg, 0,13 mmoles) después de 4 y 6 horas. La mezcla se paralizó mediante adición de disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo con éter dietílico y acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La disolución se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 20% hasta 100%, seguido de dioxano en acetato de etilo 0 hasta 50%) para producir 48 mg de 4-{3-[(3*R*)-3-[(1*S*)-3-*terc*-butoxi-1-(5-[[4-(2-[[4-metilfenil]sulfonyl]oxi)etoxi]fenil]etinil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,51 min.

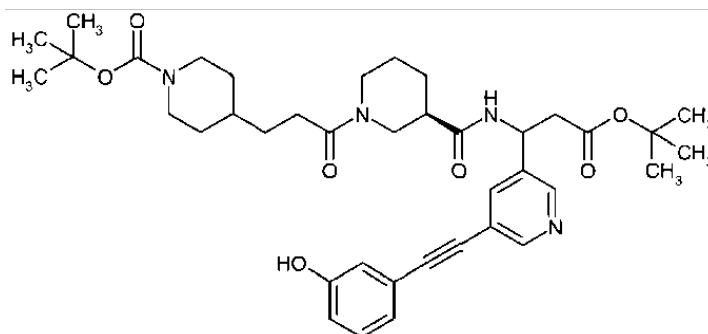
MS (ES⁺): m/e = 887,7 (M + H⁺)

Ejemplo 35

4-{3-[(3*R*)-3-[(1*S*)-3-*Terc*-butoxi-1-(5-[[3-(2-[[4-metilfenil]sulfonyl]oxi)etoxi]fenil]etinil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

**Ejemplo 35a**

4-{3-[(3*R*)-3-[(1*S*)-3-*Terc*-butoxi-1-(5-[[3-(2-[[4-metilfenil]sulfonyl]oxi)etoxi]fenil]etinil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una disolución desgasificada de 4-{3-[(3*R*)-3-[(1*S*)-1-(5-bromopiridin-3-il)-3-*terc*-butoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 27c, 300 mg, 0,46 mmoles), yoduro de cobre (13 mg, 70 μmoles) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0) (53 mg, 50 μmoles) en DMF (1,5 ml) y *n*-butilamina (0,68 ml) se añadió una disolución de 3-etinilfenol (103 mg, 0,88 mmoles) en DMF (1,0 ml) durante 35 minutos a 100°C. Después de 5 minutos adicionales a 100°C, la mezcla se diluyó con DMSO y se purificó mediante HPLC preparativa para producir 289 mg de 4-{3-[(3*R*)-3-[(1*S*)-3-*terc*-butoxi-1-(5-[[3-(2-[[4-metilfenil]sulfonyl]oxi)etoxi]fenil]etinil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Columna:	C18 YMC-ODS AQ 10 µm 51 x 200 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH
	B = acetonitrilo
Gradiente:	0 - 1 min. 65% de B, 1 -10 min. 65-85% de B,
Caudal:	240 ml/min.
Temperatura:	RT
Detección:	276 nm
Rt.:	7,86 - 9,09 min.

UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,33 min.

MS (ES⁺): m/e = 689,6 (M + H⁺)

5

Ejemplo 35b

4-{3-[(3R)-3-[(1S)-3-Terc-butoxi-1-(5-{[3-(2-[(4-metilfenil)sulfonyloxi]etoxi)fenil]etil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoyl]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

10

Se disolvió 4-{3-[(3R)-3-[(1S)-3-*tert*-butoxi-1-(5-{[3-(2-[(3-hidroxifenil)etil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoyl]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (40 mg, 0,06 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (6,7 ml). Se añadieron carbonato de cesio (47 mg, 0,15 mmoles) y bis(4-metilbencenosulfonato de etano-1,2-diilo (32 mg, 0,09 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se almacenó durante 72 horas a 5°C. Se repitió la adición de carbonato de cesio (47 mg, 0,15 mmoles) y de bis(4-metilbencenosulfonato de etano-1,2-diilo (32 mg, 0,09 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se paralizó mediante adición de disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La disolución se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 20% hasta 100%, seguido de dioxano en acetato de etilo 0 hasta 50%) para producir 24 mg de 4-{3-[(3R)-3-[(1S)-3-*tert*-butoxi-1-(5-{[3-(2-[(4-metilfenil)sulfonyloxi]etoxi)fenil]etil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoyl]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

15

20

UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,50 min.

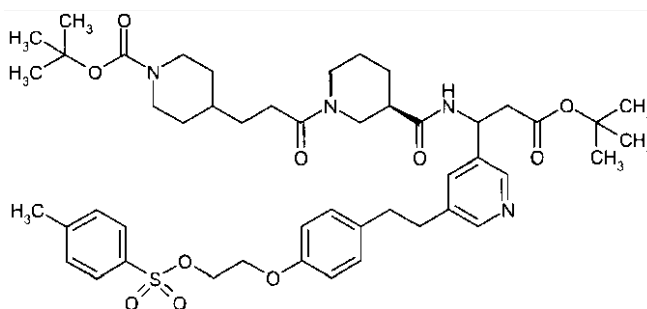
25

MS (ES⁺): m/e = 887,5 (M + H⁺)

Ejemplo 36

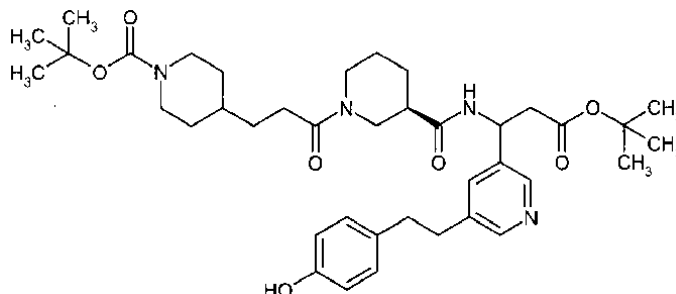
4-{3-[(3R)-3-[(1S)-3-*Terc*-butoxi-1-(5-{2-[4-(2-[(4-metilfenil)sulfonyloxi]etoxi)fenil]etil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoyl]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

30



Ejemplo 36a

4-{3-[(3*R*)-3-[(1*S*)-3-*Terc*-butoxi-1-{5-[2-(4-hidroxifenil)etil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se agitó 4-{3-[(3*R*)-3-[(1*S*)-3-*terc*-butoxi-1-{5-[4-hidroxifenil]etil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (190 mg, 0,28 mmoles) en acetato de etilo (8,1 ml) y metanol (1,34 ml) durante 4,45 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno en presencia de paladio sobre carbón (10%, 19 mg). La suspensión se filtró a través de celita, que se lavó concienzudamente con metanol. La disolución se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC preparativa para producir 89 mg de 4-{3-[(3*R*)-3-[(1*S*)-3-*terc*-butoxi-1-{5-[2-(4-hidroxifenil)etil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Columna:	C18 YMC-ODS AQ 10 µm 51 x 200 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH
	B = acetonitrilo
Gradiente:	0 - 1 min. 40% de B, 1 -10 min. 40-80% de B,
Caudal:	240 ml/min.
Temperatura:	RT
Detección:	276 nm
Rt.:	4,40 - 4,74 min.

UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,18 min.

MS (ES⁺): m/e = 693,6 (M + H⁺)

Ejemplo 36b

4-{3-[(3*R*)-3-[(1*S*)-3-*Terc*-butoxi-1-(5-{2-[4-(2-[(4-metilfenil)sulfonil]oxi)etoxi]fenil]etil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se disolvió 4-{3-[(3*R*)-3-[(1*S*)-3-*terc*-butoxi-1-{5-[4-hidroxifenil]etil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (67 mg, 0,10 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (9,7 ml). Se añadieron carbonato de cesio (79 mg, 0,24 mmoles) y bis(4-metilbencenosulfonato) de etano-1,2-diilo (54 mg, 0,15 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se paralizó mediante adición de disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La disolución se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 20% hasta 100%, seguido de dioxano en acetato de etilo 0 hasta 60%) para producir 64 mg de 4-{3-[(3*R*)-3-[(1*S*)-3-*terc*-butoxi-1-(5-{2-[4-(2-[(4-metilfenil)sulfonil]oxi)etoxi]fenil]etil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

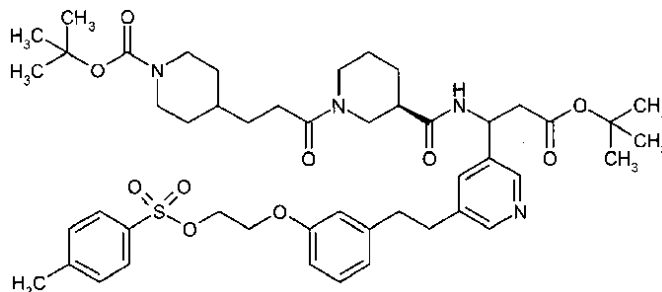
UPLC (ACN-NH₃): Rt. = 1,48 min.

MS (ES⁺): m/e = 891,6 (M + H⁺)

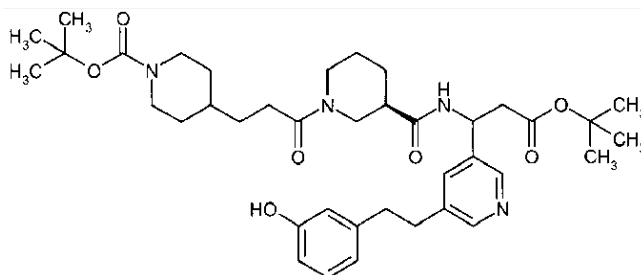
Ejemplo 37

4-{3-[(3*R*)-3-[(1*S*)-3-*tert*-butoxi-1-(5-{2-[3-(2-[(4-metilfenil)sulfonyloxi]etoxi)fenil]etil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

5

**Ejemplo 37a**

10 4-{3-[(3*R*)-3-[(1*S*)-3-*tert*-butoxi-1-(5-{3-(3-hidroxifenil)etil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



15 Se agitó 4-{3-[(3*R*)-3-[(1*S*)-3-*tert*-butoxi-1-(5-{3-(3-hidroxifenil)etil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,29 mmoles) en acetato de etilo (8,5 ml) y metanol (1,4 ml) durante 7 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno en presencia de paladio sobre carbón (10%, 20 mg), mientras que se repitió la adición de paladio sobre carbón (10%, 20 mg) después de 4 horas. La suspensión se filtró a través de celita, que se lavó concienzudamente con metanol. La disolución se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para producir 125 mg de 4-{3-[(3*R*)-3-[(1*S*)-3-*tert*-butoxi-1-(5-{2-(3-hidroxifenil)etil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

20

Columna:	C18 Chromatorex 10 µm 125 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH B = acetonitrilo
Gradiente:	0 - 0,5 min. 45% de B, 0,5 - 6 min. 45 - 70% de B,
Caudal:	150 ml/min.
Temperatura:	RT
Detección:	228 nm
Rt.:	1,52 - 2,49 min.

25 UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,19 min.

MS (ES⁺): m/e = 693,5 (M + H⁺)

Ejemplo 37b

30

4-{3-[(3*R*)-3-[(1*S*)-3-*tert*-butoxi-1-(5-{2-[3-(2-[(4-metilfenil)sulfonyloxi]etoxi)fenil]etil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

35

Se disolvió 4-{3-[(3*R*)-3-[(1*S*)-3-*tert*-butoxi-1-(5-{3-(3-hidroxifenil)etil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (67 mg, 0,10 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (9,7 ml). Se añadieron carbonato de cesio (79 mg, 0,24 mmoles) y bis(4-metilbencenosulfonato de etano-1,2-diilo (54 mg, 0,15 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se paralizó mediante adición de disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La disolución se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante

cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexano 20% hasta 100%, seguido de dioxano en acetato de etilo 0 hasta 50%) para producir 49 mg de 4-{3-[(3*R*)-3-[[[(1*S*)-3-*tert*-butoxi-1-(5-{2-[3-(2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi)etoxi]fenil]etil]piperidin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

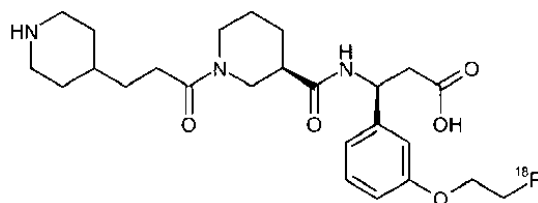
5

UPLC (ACN-HCOOH): Rt. = 1,43 min.

MS (ES⁺): m/e = 891,5 (M + H⁺)

10 Ejemplo 38

Ácido (3*S*)-3-[3-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]-3-[[[(3*R*)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]carbonil]amino]propanoico



15

Radiosíntesis vía marcaje directo:

El [¹⁸F]fluoruro se produjo mediante una reacción nuclear de ¹⁸O (p, n) ¹⁸F mediante bombardeo de una diana de agua enriquecida al 98% con ¹⁸O con un haz de protones de 11MeV en el ciclotrón RDS111. La disolución acuosa de [¹⁸F]fluoruro se atrapó en un pequeño cartucho de intercambio aniónico Sep-PakTM Plus QMA (Waters) preacondicionado con 5 ml de una disolución de K₂CO₃ 0,5 M y 10 ml de agua). La radioactividad se eluyó con una mezcla de disoluciones (1,0 mg de K₂CO₃ en 0,5 ml de agua, y 5,27 mg de K₂₂₂ en 1,5 ml de MeCN) desde el cartucho de QMA a un vial Wheaton cónico de 5 ml. El disolvente se evaporó bajo una corriente de nitrógeno a 110°C. El secado azeotrópico se repitió tres veces con porciones de 1,0 ml de acetonitrilo. Después, la mezcla diastereomérica de 4-{3-[(3*R*)-3-[[[(1*S*)-3-*tert*-butoxi-1-(5-{2-[3-(2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi)etoxi]fenil]-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (ejemplo 21, 2,0 mg, 2,69 μmoles) en MeCN seco (300 μl) se añadió al [¹⁸F]KF-K₂₂₂ seco. Tras calentar a 100°C durante 10 min. en un vial cerrado herméticamente, la vasija se enfrió, y se añadió NaOH 0,5 M (100 μl). La agitación se continuó durante 10 min. a 25°C antes de que se añadiese HCl 1 M (200 μl). El vial, que se volvió a cerrar herméticamente, se calentó entonces nuevamente durante 10 min. a 100°C. Tras enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con 4 ml de agua y se aplicó en una HPLC semipreparativa (Zorbax Bonus RP 5 μm C18-HL (9,4 x 250 mm), 17/83/0,1 - acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (relación volumen a volumen a volumen), 4 ml/min., tiempo de retención de ácido (3*S*)-3-[3-(2-[¹⁸F]fluoro-etoxi)fenil]-3-[[[(3*R*)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]carbonil]amino]propanoico: 18,3-19,5 min.; tiempo de retención de ácido (3*R*)-3-[3-(2-[¹⁸F]fluoro-etoxi)fenil]-3-[[[(3*R*)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]-carbonil]amino]propanoico: 12,8-14,0 min.). La fracción recogida se diluyó con 20 ml de agua y se aplicó en un cartucho preacondicionado Sep-PakTM Light C18 (preacondicionado con 5 ml de EtOH y 10 ml de agua). El cartucho se lavó con 5 ml de agua, y después la actividad se eluyó con 1,5 ml de EtOH. Tras la evaporación total del EtOH bajo una corriente de nitrógeno a 90°C, el trazador final se recogió en agua (300 μl) para obtener ácido (3*S*)-3-[3-(2-[¹⁸F]fluoro-etoxi)fenil]-3-[[[(3*R*)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]-carbonil]amino]propanoico de 73 a 297 MBq (rendimiento radioquímico: 14 ± 5,4% d.c.; tiempo de síntesis: 116 ± 9,6 min.). La pureza radioquímica fue >99%. El producto marcado con F-18 se confirmó mediante coinyección con el patrón frío de F-19 (ejemplo 1) en una HPLC analítica (columna: ACE, C18 RP, 50 x 4,6 mm, 3 μ, 2 ml/min. (Agilent), disolvente A: H₂O + 0,1% de TFA, disolvente B: MeCN + 0,1% de TFA, gradiente: 5% de B hasta 40% de B en 7 min.).

45 Radiosíntesis vía marcaje indirecto:

El [¹⁸F]fluoruro se produjo mediante una reacción nuclear de ¹⁸O (p,n) ¹⁸F mediante bombardeo de una diana de agua enriquecida al a 98% con ¹⁸O con un haz de protones de 11MeV en el ciclotrón RDS111. La disolución acuosa de [¹⁸F]fluoruro se atrapó en un pequeño cartucho de intercambio aniónico Sep-PakTM Plus QMA (Waters) (preacondicionado con 5 ml de una disolución de K₂CO₃ 0,5 M y 10 ml de agua). La radioactividad se eluyó con una mezcla de disoluciones (1,0 mg de K₂CO₃ en 0,5 ml de agua y 5,27 mg de K₂₂₂ en 1,5 ml de MeCN) desde el cartucho de QMA a un vial Wheaton cónico de 5 ml. El disolvente se evaporó bajo una corriente de nitrógeno a 110°C. El secado azeotrópico se repitió tres veces con porciones de 1,0 ml de acetonitrilo. Se añadieron 500 μl de *o*-diclorobenceno (*o*-DCB) al [¹⁸F]KF-K₂₂₂ seco. Tras calentar a 100°C durante 2 min. en un vial cerrado herméticamente, la vasija se enfrió, y después se añadió éster 2-bromo-etílico del ácido 4-nitro-bencenosulfónico (10 mg, 32,24 μmoles). El vial, que se volvió a cerrar herméticamente, se calentó nuevamente durante 10 min. a 130°C. Después, la mezcla de reacción se enfrió nuevamente y se pegaron dos agujas con tubos a través del vial de reacción sellado con una membrana de Teflón. Un tubo se conecta a un regulador de caudal de nitrógeno, y el otro tubo a un segundo vial equipado con 400 μl de DMF. Usando un caudal pequeño constante de gas nitrógeno a

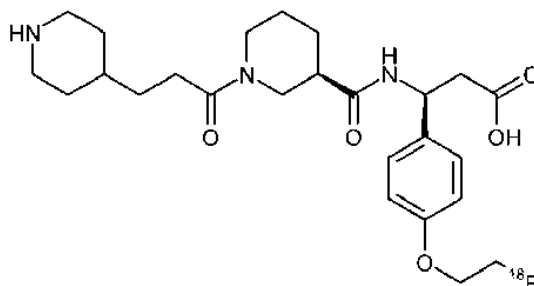
55

través de la mezcla de reacción, esta mezcla se calentó durante 20 min. adicionales a 100°C, mientras se conduce esta corriente de nitrógeno al segundo vial, en el que la corriente de nitrógeno burbujea constantemente a través de los 400 µl de DMF. Con el calentamiento y la corriente de nitrógeno, el 2-[¹⁸F]fluoro-1-bromo-etano formado en el vial 1 se lleva constantemente al vial 2. Después de 20 min., la destilación se detiene debido a que no se pudo detectar ningún incremento adicional de radioactividad en el vial 2.

En un vial separado, se disolvió 4-{3-[(3*R*)-3-[[1-(5-hidroxipiridin-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (ejemplo 4e, 2,50 mg, 4,58 µmoles) en 100 µl de DMF. Después se añadió una disolución 2 M de NaOH (20 µl, 40,0 µmoles), y, tras dejar reposar durante 1 min. a 25°C, esta mezcla se añadió al vial 2 que contiene el 2-[¹⁸F]fluoro-1-bromo-etano en 400 µl de DMSO. El vial 2 cerrado herméticamente se calentó durante 25 min. a 100°C. Tras enfriar, se añadieron 100 µl adicionales de NaOH 2 M a la mezcla de reacción, y la agitación se continuó durante 15 min. a 25°C. La disolución se acidificó con 200 µl de HCl 4 M, y se calentó durante 10 min. a 100°C en el vial cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se neutralizó con NaOH 4 M, se diluyó con 3 ml de agua, y se aplicó en una HPLC semiprep (Zorbax Bonus RP 5 µm C18-HL (9,4 x 250 mm), 17/83/0,1 - acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (relación volumen a volumen a volumen), 4 ml/min., tiempo de retención del ácido (3*S*)-3-[3-(2-[¹⁸F]fluoro-etoxi)fenil]-3-[[[(3*R*)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]carbonil]amino]propanoico: 13,4-14,7 min.; tiempo de retención de ácido (3*R*)-3-[3-(2-[¹⁸F]fluoro-etoxi)fenil]-3-[[[(3*R*)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]carbonil]amino]propanoico: 8,6-9,7 min.). La fracción recogida se diluyó con 20 ml de agua y se aplicó en un cartucho preacondicionado Sep-Pak™ Light C18 (preacondicionado con 5 ml de EtOH y 10 ml). El cartucho se lavó con 5 ml de agua, y después la actividad se eluyó con 1,5 ml de EtOH. Tras la evaporación total del EtOH bajo una corriente de nitrógeno a 90°C, el trazador final se recogió en agua (100 µl) para obtener ácido (3*S*)-3-[3-(2-[¹⁸F]fluoro-etoxi)-fenil]-3-[[[(3*R*)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]carbonil]amino]propanoico de 10 hasta 15 MBq (rendimiento radioquímico: 3 ± 1,7% d.c.; tiempo de síntesis: 195 ± 14,3 min.). La pureza radioquímica fue >99%. El producto marcado con F-18 se confirmó mediante coinyección con el patrón frío de F-19 (ejemplo 1) en una HPLC analítica (columna: ACE, C18 RP, 50 x 4,6 mm, 3 µ, 2 ml/min. (Agilent), disolvente A: H₂O + 0,1% de TFA, disolvente B: MeCN + 0,1% de TFA, gradiente: 5% de B hasta 40% de B en 7 min.).

Ejemplo 39

Ácido (3*S*)-3-[4-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]-3-[[[(3*R*)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]carbonil]amino]propanoico

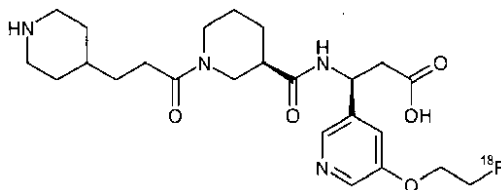


El [¹⁸F]fluoruro se produjo mediante una reacción nuclear de ¹⁸O (p,n) ¹⁸F mediante bombardeo de una diana de agua enriquecida al 98% con ¹⁸O con un haz de protones de 11MeV en el ciclotrón RDS111. La disolución acuosa de [¹⁸F]fluoruro se atrapó en un pequeño cartucho de intercambio aniónico Sep-Pak™ Plus QMA (Waters) (preacondicionado con 5 ml de una disolución de K₂CO₃ 0,5 M y 10 ml de agua). La radioactividad se eluyó con una mezcla de disoluciones (1,0 mg de K₂CO₃ en 0,5 ml de agua y 5,27 mg de K₂₂₂ en 1,5 ml de MeCN) desde el cartucho de QMA a un vial Wheaton cónico de 5 ml. El disolvente se evaporó bajo una corriente de nitrógeno a 110°C. El secado azeotrópico se repitió tres veces con porciones de 1,0 ml de acetonitrilo. Después, la mezcla diastereomérica de 4-{3-[(3*R*)-3-({3-metoxi-1-[4-(2-[[4-metilfenil]sulfonyl]oxi)etoxi]fenil]-3-oxopropil)carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (ejemplo 22, 2,0 mg, 2,69 µmoles) en MeCN seco (300 µl) se añadió al [¹⁸F]KF-K₂₂₂ seco. Tras calentar a 100°C durante 10 min. en un vial cerrado herméticamente, la vasija se enfrió, y se añadió NaOH 0,5 M (100 µl). La agitación se continuó durante 10 min. a 25°C antes de que se añadiese HCl 1 M (200 µl). El vial, que se volvió a cerrar herméticamente, se calentó entonces nuevamente durante 10 min. a 100°C. Tras enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con 4 ml de agua y se aplicó en una HPLC semipreparativa (Zorbax Bonus RP 5 µm C18-HL (9,4 x 250 mm), 19/81/0,1 - acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (relación volumen a volumen a volumen), 4 ml/min., tiempo de retención de ácido (3*S*)-3-[4-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]-3-[[[(3*R*)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]carbonil]amino]propanoico: 10,3-12,4 min.; tiempo de retención de ácido (3*R*)-3-[4-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]-3-[[[(3*R*)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]carbonil]amino]propanoico: 8,3-10,3 min.). La fracción recogida se diluyó con 20 ml de agua y se aplicó en un cartucho preacondicionado Sep-Pak™ Light C18 (preacondicionado con 5 ml de EtOH y 10 ml). El cartucho se lavó con 5 ml de agua, y después la actividad se eluyó con 1,5 ml de EtOH. Tras la evaporación total del EtOH bajo una corriente de nitrógeno a 90°C, el trazador final se recogió en agua (300 µl) y se filtró de forma estéril para obtener

ácido (3S)-3-[4-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico de 115 hasta 151 MBq (rendimiento radioquímico: 11 ± 4,0% d.c.; tiempo de síntesis: 108 ± 10,5min). La pureza radioquímica fue >99%. El producto marcado con F-18 se confirmó mediante coinyección con el patrón frío de F-19 (ejemplo 2) en una HPLC analítica (columna: ACE, C18 RP, 50 x 4,6 mm, 3 μ, 2 ml/min. (Agilent), disolvente A: H2O + 0,1% de TFA, disolvente B: MeCN + 0,1% de TFA, gradiente: 5% de B hasta 50% de B en 7 min.).

Ejemplo 40

Ácido (3S)-3-[5-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)piridin-3-il]-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico



Marcaje de 4-{3-[(3R)-3-((3-metoxi-1-[5-(2-[(4-metilfenil)sulfonil]oxi)etoxi]piridin-3-il)-3-oxopropil)carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

El [¹⁸F]fluoruro se produjo mediante una reacción nuclear de ¹⁸O (p, n) ¹⁸F mediante bombardeo de una diana de agua enriquecida al 98% con ¹⁸O con un haz de protones de 11MeV en el ciclotrón RDS111. La disolución acuosa de [¹⁸F]fluoruro se atrapó en un pequeño cartucho de intercambio aniónico Sep-Pak™ Plus QMA (Waters) (preacondicionado con 5 ml de una disolución de K₂CO₃ 0,5 M y 10 ml de agua). La radioactividad se eluyó con una mezcla de disoluciones (1,0 mg de K₂CO₃ en 0,5 ml de agua y 5,27 mg de K₂₂₂ en 1,5 ml de MeCN) desde el cartucho de QMA a un vial Wheaton cónico de 5 ml. El disolvente se evaporó bajo una corriente de nitrógeno a 110°C. El secado azeotrópico se repitió tres veces con porciones de 1,0 ml de acetonitrilo. Después, la mezcla diastereomérica de 4-{3-[(3R)-3-((3-metoxi-1-[5-(2-[(4-metilfenil)sulfonil]oxi)etoxi]piridin-3-il)-3-oxopropil)carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (ejemplo 24, 2,0 mg, 2,68 μmoles) en MeCN seco (300 μl) se añadió al [¹⁸F]KF-K₂₂₂ seco. Tras calentar a 100°C durante 10 min. en un vial cerrado herméticamente, la vasija se enfrió, y se añadió NaOH 0,5 M (100 μl). La agitación se continuó durante 10 min. a 25°C antes de que se añadiese HCl 1 M (200 μl). El vial, que se volvió a cerrar herméticamente, se calentó entonces nuevamente durante 10 min. a 100°C. Tras enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con 4 ml de agua y se aplicó en una HPLC semipreparativa (Fenomenex Gemini 5 μm C18 110A (S/N: 337148-3; 10,0 x 250 mm), 10/90/0,1 - acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (relación volumen a volumen a volumen), 4 ml/min., tiempo de retención de ácido (3S)-3-[5-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)piridin-3-il]-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico: 15,1-17,0 min.; tiempo de retención de ácido (3R)-3-[5-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)piridin-3-il]-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico: 8,0-8,4 min.). La fracción recogida se diluyó con 40 ml de agua y se aplicó en un cartucho preacondicionado Sep-Pak™ Plus C18 (preacondicionado con 5 ml de EtOH y 10 ml). El cartucho se lavó con 5 ml de agua, y después la actividad se eluyó con 1,5 ml de EtOH. Tras la evaporación total del EtOH bajo una corriente de nitrógeno a 90°C, el trazador final se recogió en agua (300 μl) para obtener ácido (3S)-3-[5-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)piridin-3-il]-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico de 113 hasta 168 MBq (rendimiento radioquímico: 8,7 ± 1,5% d.c.; tiempo de síntesis: 132 ± 15,4 min.). La pureza radioquímica fue >99%. El producto marcado con F-18 se confirmó mediante coinyección con el patrón frío de F-19 (ejemplo 3) en una HPLC analítica (columna: Fenomenex Gemini, C18 RP, 50 x 4,6 mm, 3 μ, 1,5 ml/min. (Agilent), disolvente A: H2O + 0,1% de TFA, disolvente B: MeCN + 0,1% de TFA, isocrático 12% de B durante 7 min.).

Marcaje de 4-{3-[(3R)-3-((1S)-3-metoxi-1-[5-(2-[(4-metilfenil)sulfonil]oxi)etoxi]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

El [¹⁸F]fluoruro se produjo mediante una reacción nuclear de ¹⁸O (p, n) ¹⁸F mediante bombardeo de una diana de agua enriquecida al 98% con ¹⁸O con un haz de protones de 11MeV en el ciclotrón RDS111. La disolución acuosa de [¹⁸F]fluoruro se atrapó en un pequeño cartucho de intercambio aniónico Sep-Pak™ Plus QMA (Waters) (preacondicionado con 5 ml de una disolución de K₂CO₃ 0,5 M y 10 ml de agua). La radioactividad se eluyó con una mezcla de disoluciones (1,0 mg de K₂CO₃ en 0,5 ml de agua y 5,27 mg de K₂₂₂ en 1,5 ml de MeCN) desde el cartucho de QMA a un vial Wheaton cónico de 5 ml. El disolvente se evaporó bajo una corriente de nitrógeno a 110°C. El secado azeotrópico se repitió tres veces con porciones de 1,0 ml de acetonitrilo. Después, se añadió 4-{3-[(3R)-3-((1S)-3-metoxi-1-[5-(2-[(4-metilfenil)sulfonil]oxi)etoxi]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (ejemplo 24, 2,0 mg, 2,68 μmoles) en MeCN seco (300 μl) al [¹⁸F]KF-K₂₂₂ seco. Tras calentar a 100°C durante 10 min. en un vial cerrado herméticamente, la vasija se enfrió, y se añadió NaOH 0,5 M (100 μl). La agitación se continuó durante 10 min. a 25°C antes de que se añadiese HCl 1 M (200 μl). El vial, que se volvió a cerrar herméticamente, se calentó entonces nuevamente durante 10 min. a 100°C. Tras enfriar,

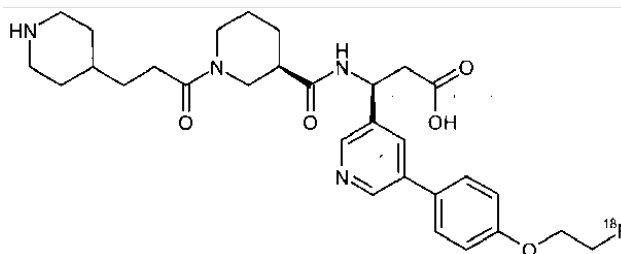
la mezcla de reacción se diluyó con 4 ml de agua y se aplicó en una HPLC semipreparativa (Fenomenex Gemini 5 μm C18 110A (S/N: 337148-3; 10,0 x 250 mm), 10/90/0,1 - acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (relación volumen a volumen a volumen), 4 ml/min., tiempo de retención de ácido (3S)-3-[5-(2-[^{18}F]Fluoroetoxi)piridin-3-il]-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico: 15,4-18,4 min.). La fracción recogida se diluyó con 40 ml de agua y se aplicó en un cartucho preconditionado Sep-Pak™ Plus C18 (preacondicionado con 5 ml de EtOH y 10 ml). El cartucho se lavó con 5 ml de agua, y después la actividad se eluyó con 1,5 ml de EtOH. Tras la evaporación total del EtOH bajo una corriente de nitrógeno a 90°C, el trazador final se recogió en agua (300 μl) para obtener ácido (3S)-3-[5-(2-[^{18}F]Fluoroetoxi)piridin-3-il]-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico de 127 hasta 435 MBq (rendimiento radioquímico: 19,5 \pm 4,6% d.c.; tiempo de síntesis: 117 \pm 10 min.). La pureza radioquímica fue >99%, y la actividad específica estuvo entre 38 y 107 GBq/ μmol . El producto marcado con F-18 se confirmó mediante coinyección con el patrón frío de F-19 (ejemplo 3) en una HPLC analítica (columna: Fenomenex Gemini, C18 RP, 50 x 4,6 mm, 3 μm , 1,5 ml/min. (Agilent), disolvente A: H₂O + 0,1% de TFA, disolvente B: MeCN + 0,1% de TFA, isocrático 12% de B durante 7 min.).

Marcaje de 4-{3-((3R)-3-(((1S)-3-*tert*-butoxi-1-[5-(2-((4-metilfenil)sulfonil)oxi)etoxi)piridin-3-il]-3-oxopropil)carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

El [^{18}F]fluoruro se produjo mediante una reacción nuclear de ^{18}O (p,n) ^{18}F mediante bombardeo de una diana de agua enriquecida al 98% con ^{18}O con un haz de protones de 11MeV en el ciclotrón RDS111. La disolución acuosa de [^{18}F]fluoruro se atrapó en un pequeño cartucho de intercambio aniónico Sep-Pak™ Plus QMA (Waters) (preacondicionado con 5 ml de una disolución de K₂CO₃ 0,5 M y 10 ml de agua). La radioactividad se eluyó con una mezcla de disoluciones (2,28 mg de Cs₂CO₃ en 0,5 ml de agua y 5,27 mg de K₂₂₂ en 1,5 ml de MeCN) desde el cartucho de QMA a un vial Wheaton cónico de 5 ml. El disolvente se evaporó bajo una corriente de nitrógeno a 110°C. El secado azeotrópico se repitió tres veces con porciones de 1,0 ml de acetonitrilo. Después, se añadió 4-{3-((3R)-3-(((1S)-3-*tert*-butoxi-1-[5-(2-((4-metilfenil)sulfonil)oxi)etoxi)piridin-3-il]-3-oxopropil)carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (ejemplo 25, 4,0 mg, 5,08 μmoles) en MeCN seco (400 μl) al [^{18}F]CsF-K₂₂₂ seco. Tras calentar a 100°C durante 20 min. en un vial cerrado herméticamente, la vasija se enfrió, y se añadió HCl 1 M (400 μl). El vial, que se volvió a cerrar herméticamente, se calentó entonces nuevamente durante 12 min. a 100°C. Tras enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con 4 ml de agua y se aplicó en una HPLC semipreparativa (Fenomenex Gemini 5 μm C18 110A (S/N: 337148-3; 10,0 x 250 mm), 9/91/0,1 - acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (relación volumen a volumen a volumen), 4 ml/min., tiempo de retención de ácido (3S)-3-[5-(2-[^{18}F]Fluoroetoxi)piridin-3-il]-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico: 11,0 - 17,2 min.). La fracción recogida se diluyó con 40 ml de agua y se aplicó en un cartucho preconditionado Sep-Pak™ Plus C18 (preacondicionado con 5 ml de EtOH y 10 ml). El cartucho se lavó con 5 ml de agua, y después la actividad se eluyó con 1,0 ml de EtOH. Tras la evaporación total del EtOH bajo una corriente de nitrógeno a 90°C, el trazador final se recogió en agua (300 μl) para obtener ácido (3S)-3-[5-(2-[^{18}F]Fluoroetoxi)piridin-3-il]-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico de 154 hasta 1351 MBq (rendimiento radioquímico: 21,3 \pm 5,9% d.c.; tiempo de síntesis: 126 \pm 20 min.). La pureza radioquímica fue >99%, y la actividad específica estuvo entre 28,5 y 61,2 GBq/ μmol . El producto marcado con F-18 se confirmó mediante coinyección con el patrón frío de F-19 (ejemplo 3) en una HPLC analítica (columna: Fenomenex Gemini, C18 RP, 50 x 4,6 mm, 3 μm , 1,5 ml/min. (Agilent), disolvente A: H₂O + 0,1% de TFA, disolvente B: MeCN + 0,1% de TFA, isocrático 12% de B durante 7 min.).

Ejemplo 41

Ácido (3S)-3-[5-[4-(2-[^{18}F]fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il]-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico



Marcaje de 4-{3-((3R)-3-[[3-metoxi-1-{5-[4-(2-((4-metilfenil)sulfonil)oxi)etoxi)fenil]piridin-3-il]-3-oxopropil]carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

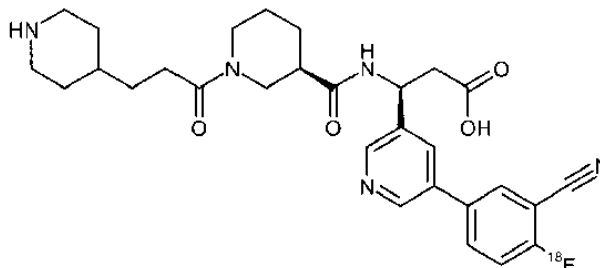
El [^{18}F]fluoruro se produjo mediante una reacción nuclear de ^{18}O (p, n) ^{18}F mediante bombardeo de una diana de agua enriquecida al 98% con ^{18}O con un haz de protones de 11MeV en el ciclotrón RDS111. La disolución acuosa de [^{18}F]fluoruro se atrapó en un pequeño cartucho de intercambio aniónico Sep-Pak™ Plus QMA (Waters) (preacondicionado con 5 ml de una disolución de K₂CO₃ 0,5 M y 10 ml de agua). La radioactividad se eluyó con una

- mezcla de disoluciones (1,0 mg de K₂CO₃ en 0,5 ml de agua y 5,27 mg de K₂₂₂ en 1,5 ml de MeCN) desde el cartucho de QMA a un vial Wheaton cónico de 5 ml. El disolvente se evaporó bajo una corriente de nitrógeno a 110°C. El secado azeotrópico se repitió tres veces con porciones de 1,0 ml de acetonitrilo. Después, la mezcla diastereomérica de 4-{3-[(3R)-3-[[3-metoxi-1-{5-[4-(2-[(4-metilfenil)sulfonil]oxi)etoxi]fenil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il}-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (ejemplo 26, 2,0 mg, 2,44 μmoles) en MeCN seco (300 μl) se añadió al [¹⁸F]KF-K₂₂₂ seco. Tras calentar a 100°C durante 10 min. en un vial cerrado herméticamente, la vasija se enfrió, y se añadió NaOH 0,5 M (100 μl). La agitación se continuó durante 10 min. a 25°C antes de que se añadiese HCl 1 M (200 μl). El vial, que se volvió a cerrar herméticamente, se calentó entonces nuevamente durante 10 min. a 100°C. Tras enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con 4 ml de agua y se aplicó en una HPLC semipreparativa (ACE 5 μm C18 HL (10,0 x 250 mm), gradiente (20 min.): 20/80/0,1 - 35/65/0,1 acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (relación volumen a volumen a volumen), 4 ml/min., tiempo de retención de ácido (3S)-3-{5-[4-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il)-3-[[{(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]carbonil]amino]propanoico: 15,5-16,8 min.; tiempo de retención de ácido (3R)-3-{5-[4-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il)-3-[[{(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]carbonil]amino]propanoico: 13,2-15,4 min.). La fracción recogida se diluyó con 40 ml de agua y se aplicó en un cartucho preconditionado Sep-Pak™ Plus C18 (preacondicionado con 5 ml de EtOH y 10 ml). El cartucho se lavó con 5 ml de agua, y después la actividad se eluyó con 1,5 ml de EtOH. Tras la evaporación total del EtOH bajo una corriente de nitrógeno a 90°C, el trazador final se recogió en agua (300 μl) para obtener ácido (3S)-3-{5-[4-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il)-3-[[{(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]carbonil]amino]propanoico de 65 hasta 163 MBq (rendimiento radioquímico: 9,0 ± 1,0% d.c.; tiempo de síntesis: 128 ± 10,0 min.). La pureza radioquímica fue >99%. El producto marcado con F-18 se confirmó mediante coinyección con el patrón frío de F-19 (ejemplo 7) en una HPLC analítica (columna: ACE, C18 RP, 50 x 4,6 mm, 3 μ, 2 ml/min. (Agilent), disolvente A: H₂O + 0,1% de TFA, disolvente B: MeCN + 0,1% de TFA, isocrático 15% de B en 7 min.).
- 25 Marcaje de 4-{3-[(3R)-3-[(1S)-3-*tert*-butoxi-1-{5-[4-(2-[(4-metilfenil)sulfonil]oxi)etoxi]fenil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il}-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

- El [¹⁸F]fluoruro se produjo mediante una reacción nuclear de ¹⁸O (p,n) ¹⁸F mediante bombardeo de una diana de agua enriquecida al 98% con ¹⁸O con un haz de protones de 11 MeV en el ciclotrón RDS111. La disolución acuosa de [¹⁸F]fluoruro se atrapó en un pequeño cartucho de intercambio aniónico Sep-Pak™ Plus QMA (Waters) (preacondicionado con una disolución de 5 ml de K₂CO₃ 0,5 M y 10 ml de agua). La radioactividad se eluyó con una mezcla de disoluciones (2,28 mg de Cs₂CO₃ en 0,5 ml de agua y 5,27 mg de K₂₂₂ en 1,5 ml de MeCN) desde el cartucho de QMA a un vial Wheaton cónico de 5 ml. El disolvente se evaporó bajo una corriente de nitrógeno a 110°C. El secado azeotrópico se repitió tres veces con porciones de 1,0 ml de acetonitrilo. Después, se añadió 4-{3-[(3R)-3-[(1S)-3-*tert*-butoxi-1-{5-[4-(2-[(4-metilfenil)sulfonil]oxi)etoxi]fenil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il}-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (ejemplo 27, 2,0 mg, 2,31 μmoles) en MeCN seco (300 μl) al [¹⁸F]CsF-K₂₂₂ seco. Tras calentar a 100°C durante 15 min. en un vial cerrado herméticamente, la vasija se enfrió y se añadió HCl 1 M (150 μl). El vial, que se volvió a cerrar herméticamente, se calentó entonces nuevamente durante 10 min. a 100°C. Tras enfriar, la mezcla de reacción se neutralizó con NaOH 1 M (150 μl) y se diluyó con 4 ml de agua y se aplicó en una HPLC semipreparativa (ACE 5 μm C18 HL (10,0 x 250 mm), 21/79/0,1 - acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (relación volumen a volumen a volumen), 4 ml/min., tiempo de retención de ácido (3S)-3-{5-[4-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il)-3-[[{(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]carbonil]amino]propanoico: 13,0 min.). La fracción recogida se diluyó con 30 ml de agua y se aplicó en un cartucho preconditionado Sep-Pak™ Plus C18 (preacondicionado con 5 ml de EtOH y 10 ml). El cartucho se lavó con 5 ml de agua, y después la actividad se eluyó con 1,0 ml de EtOH. Tras la evaporación total del EtOH bajo una corriente de nitrógeno a 90°C, el trazador final se recogió en agua (300 μl) para obtener ácido (3S)-3-{5-[4-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il)-3-[[{(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il]carbonil]amino]propanoico de 226 MBq (rendimiento radioquímico: 11% d.c.; tiempo de síntesis: 113 min.). La pureza radioquímica fue >99%. El producto marcado con F-18 se confirmó mediante coinyección con el patrón frío de F-19 (ejemplo 7) en una HPLC analítica (columna: ACE, C18 RP, 50 x 4,6 mm, 3 μ, 2 ml/min. (Agilent), disolvente A: H₂O + 0,1% de TFA, disolvente B: MeCN + 0,1% de TFA, isocrático 15% de B en 7 min.).

Ejemplo 42

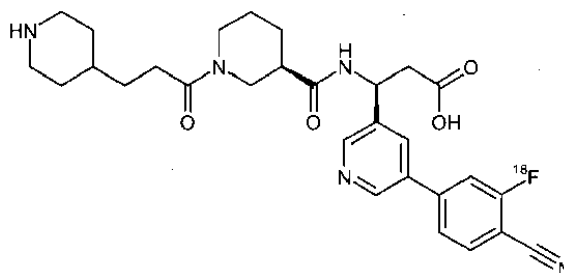
Ácido (3S)-3-[5-(3-ciano-4-[¹⁸F]fluorofenil)piridin-3-il]-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico



El [¹⁸F]fluoruro se produjo mediante una reacción nuclear de ¹⁸O (p, n) ¹⁸F mediante bombardeo de una diana de agua enriquecida al 98% con ¹⁸O con un haz de protones de 11MeV en el ciclotrón RDS111. La disolución acuosa de [¹⁸F]fluoruro se atrapó en un pequeño cartucho de intercambio aniónico Sep-Pak™ Plus QMA (Waters) (preacondicionado con 5 ml de una disolución de K₂CO₃ 0,5 M y 10 ml de agua). La radioactividad se eluyó con una mezcla de disoluciones (2,8 mg de KHCO₃ en 100 µl de agua y 10,4 mg de K₂₂₂ en 1,9 ml de MeCN) desde el cartucho de QMA a un vial Wheaton cónico de 5 ml. El disolvente se evaporó bajo una corriente de nitrógeno a 110°C. El secado azeotrópico se repitió tres veces con porciones de 1,0 ml de acetonitrilo. Después, la mezcla diastereomérica de éster terc-butílico del ácido 4-[3-((R)-3-[1-[5-(4-cloro-3-ciano-fenil)-piridin-3-il]-2-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-piperidin-1-carboxílico (2,0 mg, 3,00 µmoles) en DMSO seco (300 µl) se añadió al [¹⁸F]KHF₂-K₂₂₂ seco. Tras calentar a 160°C durante 10 min. en un vial cerrado herméticamente, la vasija se enfrió, y se añadió NaOH 0,5 M (100 µl). La agitación se continuó durante 5 min. a 25°C antes de que se añadiese HCl 1 M (200 µl). El vial, que se volvió a cerrar herméticamente, se calentó entonces nuevamente durante 5 min. a 70°C. Tras enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con 4 ml de agua y se aplicó en una HPLC semipreparativa (ACE 5 µm C18 HL (10,0 x 250 mm), gradiente (20 min.): 20/80/0,1-30/70/0,1 acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (relación volumen a volumen a volumen), 4 ml/min., tiempo de retención de ácido (3S)-3-[5-(3-ciano-4-[¹⁸F]fluorofenil)piridin-3-il]-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico: 12,0-11,8 min.; tiempo de retención de ácido (3R)-3-[5-(3-ciano-4-[¹⁸F]fluorofenil)piridin-3-il]-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico: 10,0-10,5 min.). La fracción recogida se diluyó con 30 ml de agua y se aplicó en un cartucho preacondicionado Sep-Pak™ Light C18 (preacondicionado con 5 ml de EtOH y 10 ml). El cartucho se lavó con 5 ml de agua, y después la actividad se eluyó con 0,7 ml de EtOH. Tras la evaporación total del EtOH bajo una corriente de nitrógeno a 90°C, el trazador final se recogió en agua (200 µl) para obtener ácido (3S)-3-[5-(3-ciano-4-[¹⁸F]fluorofenil)piridin-3-il]-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico de 12 hasta 111 MBq (rendimiento radioquímico: 4,0 ± 1,0% d.c.; tiempo de síntesis: 125 ± 19,8 min.). La pureza radioquímica fue >99%. La pureza radioquímica fue >99%. El producto marcado con F-18 se confirmó mediante coinyección con el patrón frío de F-19 (ejemplo 9) en una HPLC analítica (columna: ACE, C18 RP, 50 x 4,6 mm, 3 µ, 2 ml/min. (Agilent), disolvente A: H₂O + 0,1% de TFA, disolvente B: MeCN + 0,1% de TFA, isocrático 15% de B en 7 min.).

Ejemplo 43

Ácido (3S)-3-[5-(4-ciano-3-[¹⁸F]fluorofenil)piridin-3-il]-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico

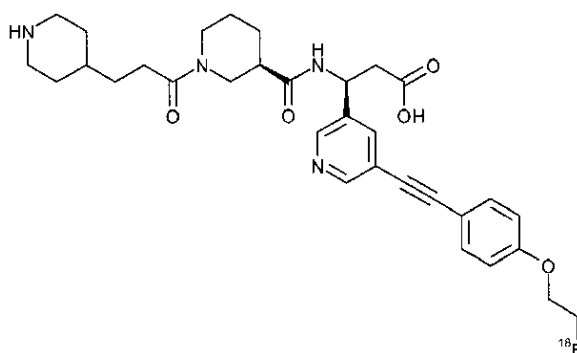


El [¹⁸F]fluoruro se produjo mediante una reacción nuclear de ¹⁸O (p, n) ¹⁸F mediante bombardeo de una diana de agua enriquecida al 98% con ¹⁸O con un haz de protones de 11MeV en el ciclotrón RDS111. La disolución acuosa de [¹⁸F]fluoruro se atrapó en un pequeño cartucho de intercambio aniónico Sep-Pak™ Plus QMA (Waters) (preacondicionado con una disolución de 5 ml de K₂CO₃ 0,5 M y 10 ml de agua). La radioactividad se eluyó con una mezcla de disoluciones (2,8 mg de KHCO₃ en 100 µl de agua y 10,4 mg de K₂₂₂ en 1,9 ml de MeCN) desde el cartucho de QMA a un vial Wheaton cónico de 5 ml. El disolvente se evaporó bajo una corriente de nitrógeno a

110°C. El secado azeotrópico se repitió tres veces con porciones de 1,0 ml de acetonitrilo. Después, la mezcla diastereomérica de 4-{3-[(3*R*)-3-((1-[5-(4-cloro-3-cianofenil)piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (ejemplo 28, 1,0 mg, 1,87 μ moles) en DMSO seco (300 μ l) se añadió al [¹⁸F]KHF₂-K₂₂₂ seco. Tras calentar a 160°C durante 15 min. en un vial cerrado herméticamente, la vasija se enfrió y se añadió NaOH 0,5 M (100 μ l). La agitación se continuó durante 10 min. a 25°C antes de que se añadiese HCl 1 M (200 μ l). El vial, que se volvió a cerrar herméticamente, se calentó entonces nuevamente durante 10 min. a 70°C. Tras enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con 4 ml de agua y se aplicó en una HPLC semipreparativa (ACE 5 μ m C18 HL (10,0 x 250 mm), gradiente (20 min.): 20/80/0,1 - 30/70/0,1 acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (relación volumen a volumen a volumen), 4 ml/min., tiempo de retención de ácido (3*S*)-3-[5-(4-ciano-3-[¹⁸F]fluorofenil)piridin-3-il]-3-(((3*R*)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil) amino]propanoico: 11,5-12,2 min.; tiempo de retención de ácido (3*R*)-3-[5-(4-ciano-3-[¹⁸F]fluorofenil)piridin-3-il]-3-(((3*R*)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil) amino]propanoico: 9,9-10,8 min.). La fracción recogida se diluyó con 15 ml de agua y se aplicó en un cartucho preacondicionado Sep-Pak™ Light C18 (preacondicionado con 5 ml de EtOH y 10 ml). El cartucho se lavó con 5 ml de agua, y después la actividad se eluyó con 1,0 ml de EtOH. Tras la evaporación total del EtOH bajo una corriente de nitrógeno a 90°C, el trazador final se recogió en agua (100 μ l) para obtener ácido (3*S*)-3-[5-(4-ciano-3-[¹⁸F]fluorofenil)piridin-3-il]-3-(((3*R*)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico de 7 hasta 38 MBq (rendimiento radioquímico: 2,4 \pm 1,0% d.c.; tiempo de síntesis: 111 \pm 10,6 min.). La pureza radioquímica fue >99%. El producto marcado con F-18 se confirmó mediante coinyección con el patrón frío de F-19 (ejemplo 10) en una HPLC analítica (columna: ACE, C18 RP, 50 x 4,6 mm, 3 μ , 2 ml/min. (Agilent), disolvente A: H₂O + 0,1% de TFA, disolvente B: MeCN + 0,1% de TFA, isocrático 15% de B en 7 min.).

Ejemplo 44

Ácido (3*S*)-3-(5-([4-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]etinil)piridin-3-il)-3-(((3*R*)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico

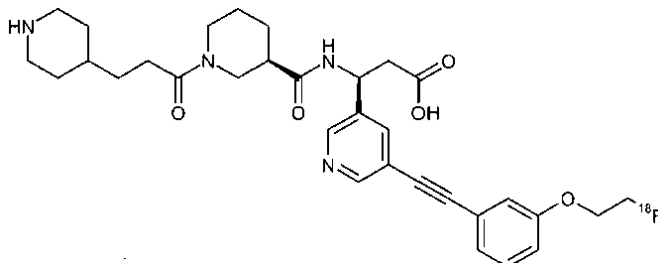


El [¹⁸F]fluoruro se produjo mediante una reacción nuclear de ¹⁸O (p, n) ¹⁸F mediante bombardeo de una diana de agua enriquecida al 98% con ¹⁸O con un haz de protones de 11MeV en el ciclotrón RDS111. La disolución acuosa de [¹⁸F]fluoruro se atrapó en un pequeño cartucho de intercambio aniónico Sep-Pak™ Plus QMA (Waters) (preacondicionado con 5 ml de una disolución de K₂CO₃ 0,5 M y 10 ml de agua). La radioactividad se eluyó con una mezcla de disoluciones (2,28 mg de Cs₂CO₃ en 0,5 ml de agua y 5,25 mg de K₂₂₂ en 1,5 ml de MeCN) desde el cartucho de QMA a un vial Wheaton cónico de 5 ml. El disolvente se evaporó bajo una corriente de nitrógeno a 110°C. El secado azeotrópico se repitió tres veces con porciones de 1,0 ml de acetonitrilo. Después, se añadió 4-{3-[(3*R*)-3-((1*S*)-3-*tert*-butoxi-1-(5-([4-(2-((4-metilfenil)sulfonil)oxi)etoxi)fenil]etinil)piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil)-piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (ejemplo 34, 2,0 mg, 2,25 μ moles) en MeCN seco (300 μ l) al [¹⁸F]CsF-K₂₂₂ seco. Tras calentar a 100°C durante 15 min. en un vial cerrado herméticamente, la vasija se enfrió, y se añadió HCl 1 M (150 μ l). El vial, que se volvió a cerrar herméticamente, se calentó entonces nuevamente durante 12 min. a 100°C. Tras enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con 4 ml de agua y se aplicó en una HPLC semipreparativa (ACE 5 μ m C18 (10,0 x 250 mm), 28/72/0,1 - acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (relación volumen a volumen a volumen), 4 ml/min., tiempo de retención de ácido (3*S*)-3-(5-([4-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]etinil)piridin-3-il)-3-(((3*R*)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico: 17,8 min.). La fracción recogida se diluyó con 15 ml de agua y se aplicó en un cartucho preacondicionado Sep-Pak™ Light C18 (preacondicionado con 5 ml de EtOH y 10 ml). El cartucho se lavó con 5 ml de agua, y después la actividad se eluyó con 1,0 ml de EtOH. Tras la evaporación total del EtOH bajo una corriente de nitrógeno a 90°C, el trazador final se recogió en agua (100 μ l) para obtener ácido (3*S*)-3-(5-([4-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]etinil)piridin-3-il)-3-(((3*R*)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico de 44 MBq (rendimiento radioquímico: 5,0% d.c.; tiempo de síntesis: 139 min.). La pureza radioquímica fue >99%. El producto marcado con F-18 se confirmó mediante coinyección con el patrón frío de F-19 (ejemplo 15) en una HPLC analítica (columna: ACE, C18 RP, 50 x 4,6 mm, 3 μ , 2 ml/min. (Agilent), disolvente A: H₂O + 0,1% de TFA, disolvente B: MeCN + 0,1% de TFA, isocrático 20% de B en 7 min.).

Ejemplo 45

Ácido (3S)-3-(5-([3-(2-¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]etil)piridin-3-il)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico

5

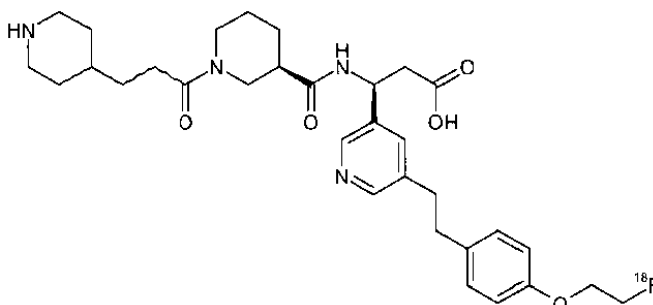


El [¹⁸F]fluoruro se produjo mediante una reacción nuclear de ¹⁸O (p, n) ¹⁸F mediante bombardeo de una diana de agua enriquecida al 98% con ¹⁸O con un haz de protones de 11MeV en el ciclotrón RDS111. La disolución acuosa de [¹⁸F]fluoruro se atrapó en un pequeño cartucho de intercambio aniónico Sep-Pak™ Plus QMA (Waters) (preacondicionado con una disolución de K₂CO₃ 0,5 M y 10 ml de agua). La radioactividad se eluyó con una mezcla de disoluciones (2,28 mg de Cs₂CO₃ en 500 µl de agua y 5,25 mg de K₂₂₂ en 1,5 ml de MeCN) desde el cartucho de QMA a un vial Wheaton cónico de 5 ml. El disolvente se evaporó bajo una corriente de nitrógeno a 110°C. El secado azeotrópico se repitió tres veces con porciones de 1,0 ml de acetonitrilo. Después, se añadió 4-{3-[(3R)-3-[(1S)-3-*tert*-butoxi-1-(5-[[3-(2-[[4-(*tert*-butilfenil)sulfonyloxi]etoxi)fenil]etil)piridin-3-il]-3-oxopropil]carbamoyl]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (ejemplo 35, 2,0 mg, 2,25 µmoles) en MeCN seco (300 µl) al [¹⁸F]CsF-K₂₂₂ seco. Tras calentar a 100°C durante 15 min. en un vial cerrado herméticamente, la vasija se enfrió, y se añadió HCl 1 M (150 µl). El vial, que se volvió a cerrar herméticamente, se calentó entonces nuevamente durante 10 min. a 100°C. Tras enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con 4 ml de agua y se aplicó en una HPLC semipreparativa (ACE 5 µm C18 HL (10,0 x 250 mm), 31/69/0,1 - acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (relación volumen a volumen a volumen), 4 ml/min., tiempo de retención de ácido (3S)-3-(5-([3-(2-¹⁸F]Fluoroetoxi)fenil]etil)piridin-3-il)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico: 14,9 min.). La fracción recogida se diluyó con 15 ml de agua y se aplicó en un cartucho preacondicionado Sep-Pak™ Light C18 (preacondicionado con 5 ml de EtOH y 10 ml). El cartucho se lavó con 5 ml de agua, y después la actividad se eluyó con 0,5 ml de EtOH. Tras la evaporación total del EtOH bajo una corriente de nitrógeno a 90°C, el trazador final se recogió en agua (100 µl) para obtener ácido (3S)-3-(5-([3-(2-¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]etil)piridin-3-il)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico de 63 MBq (rendimiento radioquímico: 5,0% d.c.; tiempo de síntesis: 115 min.). La pureza radioquímica fue >99%. El producto marcado con F-18 se confirmó mediante coinyección con el patrón frío de F-19 (ejemplo 16) en una HPLC analítica (columna: ACE, C18 RP, 50 x 4,6 mm, 3 µ, 2 ml/min. (Agilent), disolvente A: H₂O + 0,1% de TFA, disolvente B: MeCN + 0,1% de TFA, isocrático 23% de B en 7 min.).

Ejemplo 46

Ácido (3S)-3-(5-{2-[4-(2-¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]etil}piridin-3-il)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico

35

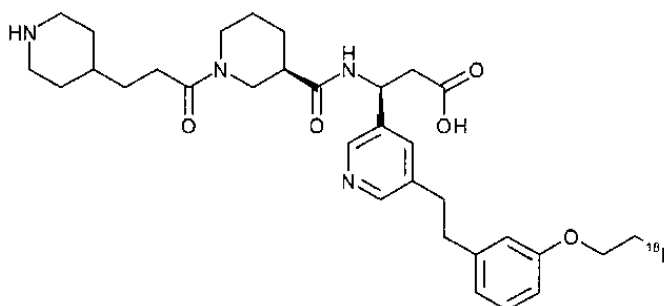


El [¹⁸F]fluoruro se produjo mediante una reacción nuclear de ¹⁸O (p, n) ¹⁸F mediante bombardeo de una diana de agua enriquecida al 98% con ¹⁸O con un haz de protones de 11MeV en el ciclotrón RDS111. La disolución acuosa de [¹⁸F]fluoruro se atrapó en un pequeño cartucho de intercambio aniónico Sep-Pak™ Plus QMA (Waters) (preacondicionado con una disolución de K₂CO₃ 0,5 M y 10 ml de agua). La radioactividad se eluyó con una mezcla de disoluciones (1,0 mg de K₂CO₃ en 0,5 ml de agua y 5,27 mg de K₂₂₂ en 1,5 ml de MeCN) desde el cartucho de QMA a un vial Wheaton cónico de 5 ml. El disolvente se evaporó bajo una corriente de nitrógeno a 110°C. El secado azeotrópico se repitió tres veces con porciones de 1,0 ml de acetonitrilo. Después, se añadió 4-{3-[(3R)-3-[(1S)-3-*tert*-butoxi-1-(5-[[4-(*tert*-butilfenil)sulfonyloxi]etoxi)fenil]etil)piridin-3-il]-3-oxopropil]carbamoyl]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (ejemplo 36, 3,0 mg, 3,37 µmoles) en MeCN seco (300 µl) al [¹⁸F]KF-

K₂₂₂ seco. Tras calentar a 100°C durante 15 min. en un vial cerrado herméticamente, la vasija se enfrió, y se añadió HCl 1 M (150 µl). El vial, que se volvió a cerrar herméticamente, se calentó entonces nuevamente durante 10 min. a 100°C. Tras enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con 4 ml de agua y se aplicó en una HPLC semipreparativa (Fenomenex Synergi Hidro-RP 4 µm (250 x 10 mm), 18/82/0,1 - acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (relación volumen a volumen a volumen), 4 ml/min., tiempo de retención de ácido (3S)-3-(5-{2-[4-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]etil}piridin-3-il)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico: 17,8 min.). La fracción recogida se diluyó con 15 ml de agua y se aplicó en un cartucho preacondicionado Sep-Pak™ Light C18 (preacondicionado con 5 ml de EtOH y 10 ml). El cartucho se lavó con 5 ml de agua, y después la actividad se eluyó con 1,0 ml de EtOH. Tras la evaporación total del EtOH bajo una corriente de nitrógeno a 90°C, el trazador final se recogió en agua (100 µl) y se filtró de forma estéril para obtener ácido (3S)-3-(5-{2-[4-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]etil}piridin-3-il)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico de 52 MBq (rendimiento radioquímico: 5,5% d.c.; tiempo de síntesis: 145 min.). La pureza radioquímica fue >99%. El producto marcado con F-18 se confirmó mediante coinyección con el patrón frío de F-19 en una HPLC analítica (columna: Fenomenex Synergi Hidro, C18 RP, 50 x 4,6 mm, 4 µ, 2 ml/min. (Agilent), disolvente A: H₂O + 0,1% de TFA, disolvente B: MeCN + 0,1% de TFA, isocrático 18% de B en 7 min.).

Ejemplo 47

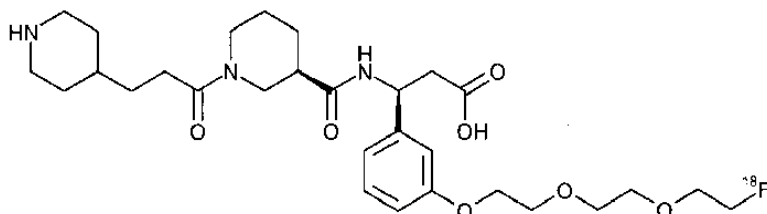
Ácido (3S)-3-(5-{2-[3-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]etil}piridin-3-il)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico



El [¹⁸F]fluoruro se produjo mediante una reacción nuclear de ¹⁸O (p, n) ¹⁸F mediante bombardeo de una diana de agua enriquecida al 98% con ¹⁸O con un haz de protones de 11MeV en el ciclotrón RDS111. La disolución acuosa de [¹⁸F]fluoruro se atrapó en un pequeño cartucho de intercambio aniónico Sep-Pak™ Plus QMA (Waters) (preacondicionado con 5 ml de una disolución de K₂CO₃ 0,5 M y 10 ml de agua). La radioactividad se eluyó con una mezcla de disoluciones (2,28 mg de Cs₂CO₃ en 0,5 ml de agua y 5,27 mg de K₂₂₂ en 1,5 ml de MeCN) desde el cartucho de QMA a un vial Wheaton cónico de 5 ml. El disolvente se evaporó bajo una corriente de nitrógeno a 110°C. El secado azeotrópico se repitió tres veces con porciones de 1,0 ml de acetonitrilo. Después, se añadió 4-{3-[(3R)-3-(((1S)-3-*tert*-butoxi-1-(5-{2-[3-(2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi)etoxi]fenil]etil}piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il)-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (ejemplo 37, 2,5 mg, 2,81 µmoles) en MeCN seco (200 µl) al [¹⁸F]CsF-K₂₂₂ seco. Tras calentar a 100°C durante 10 min. en un vial cerrado herméticamente, la vasija se enfrió, y se añadió HCl 1 M (150 µl). El vial, que se volvió a cerrar herméticamente, se calentó entonces nuevamente durante 8 min. a 100°C. Tras enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con 4 ml de agua y se aplicó en una HPLC semipreparativa (ACE 5 µm C18 HL (10,0 x 250 mm), 25/75/0,1 - acetonitrilo/agua/trifluoroacético ácido (relación volumen a volumen a volumen), 4 ml/min., tiempo de retención de ácido (3S)-3-(5-{2-[3-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]etil}piridin-3-il)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico: 13,2 min.). La fracción recogida se diluyó con 15 ml de agua y se aplicó en un cartucho preacondicionado Sep-Pak™ Light C18 (preacondicionado con 5 ml de EtOH y 10 ml). El cartucho se lavó con 5 ml de agua, y después la actividad se eluyó con 1,0 ml de EtOH. Tras la evaporación total del EtOH bajo una corriente de nitrógeno a 90°C, el trazador final se recogió en agua (200 µl) para obtener ácido (3S)-3-(5-{2-[3-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]etil}piridin-3-il)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico de 290 MBq (rendimiento radioquímico: 19,1% d.c.; tiempo de síntesis: 88 min.). La pureza radioquímica fue >99%. El producto marcado con F-18 se confirmó mediante coinyección con el patrón frío de F-19 (ejemplo 19) en una HPLC analítica (columna: ACE, C18 RP, 50 x 4,6 mm, 3 µ, 2 ml/min. (Agilent), disolvente A: H₂O + 0,1% de TFA, disolvente B: MeCN + 0,1% de TFA, gradiente: 5% de B hasta 50% de B en 7 min.).

Ejemplo 48

Ácido (3S)-3-(3-{2-[2-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)etoxi]etoxi}fenil)-3-[[((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico

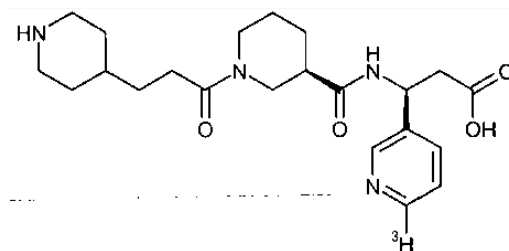


El [¹⁸F]fluoruro se produjo mediante una reacción nuclear de ¹⁸O (p, n) ¹⁸F mediante bombardeo de una diana de agua enriquecida al 98% con ¹⁸O con un haz de protones de 11MeV en el ciclotrón RDS111. La disolución acuosa de [¹⁸F]fluoruro se atrapó en un pequeño cartucho de intercambio aniónico Sep-Pak™ Plus QMA (Waters) (preacondicionado con 5 ml de una disolución de K₂CO₃ 0,5 M y 10 ml de agua). La radioactividad se eluyó con una mezcla de disoluciones (1,0 mg de K₂CO₃ en 0,5 ml de agua y 5,27 mg de K₂₂₂ en 1,5 ml de MeCN) desde el cartucho de QMA a un vial Wheaton cónico de 5 ml. El disolvente se evaporó bajo una corriente de nitrógeno a 110°C. El secado azeotrópico se repitió tres veces con porciones de 1,0 ml de acetonitrilo. Después, se añadió di-p-toluenosulfonato de tri(etilenglicol) (10 mg, 21,81 µmoles) en MeCN seco (500 µl) al [¹⁸F]KF-K₂₂₂ seco. Tras calentar a 100°C durante 10 min. en un vial cerrado herméticamente, la vasija se enfrió, se diluyó con 4 ml de agua y se aplicó en una HPLC semipreparativa ACE 5 µm C18 HL (10,0 x 250 mm), 50/50/0,1-acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (relación volumen a volumen a volumen), 4 ml/min., tiempo de retención de éster 2-[2-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)etoxi]etilico del ácido tolueno-4-sulfónico: 12,5 min.). La fracción recogida se diluyó con 20 ml de agua y se aplicó en un cartucho preacondicionado Sep-Pak™ Light C18 (preacondicionado con 5 ml de EtOH y 10 ml). El cartucho se lavó con 5 ml de agua, y después la actividad se eluyó con 1,0 ml de MeCN. Después el MeCN se evaporó completamente a 90°C bajo una corriente lenta de gas nitrógeno para obtener el grupo prostético éster 2-[2-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)etoxi]etilico del ácido tolueno-4-sulfónico puro (570 MBq).

En un vial separado, se disolvió 4-{3-[[((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico]piperidin-1-il}-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (ejemplo 4e, 2,50 mg, 4,58 µmoles) en 300 µl de DMF. Después, se añadió una disolución de NaOH 2 M (20 µl, 40,0 µmoles) y, tras dejar reposar durante 1 min. a 25°C, esta mezcla se añadió al vial 1 que contiene el éster 2-[2-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)etoxi]etilico del ácido tolueno-4-sulfónico seco. El vial 2 cerrado herméticamente se calentó durante 20 min. a 100°C. Tras enfriar, se añadieron 100 µl adicionales de NaOH 1 M a la mezcla de reacción, y la agitación se continuó durante 10 min. a 25°C. La disolución se acidificó con 200 µl de HCl 2 M, y se calentó durante 10 min. a 100°C en el vial cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se diluyó con 4 ml de una mezcla de agua/MeCN (1:1) y se aplicó en una HPLC semipreparativa ACE 5 µm C18 HL (10,0 x 250 mm), gradiente (20 min.): 15/85/0,1 - 50/50/0,1 acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (relación volumen a volumen a volumen), 4 ml/min., tiempo de retención de ácido (3S)-3-(3-{2-[2-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)etoxi]etoxi}fenil)-3-[[((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico: 28,3 min.; tiempo de retención de ácido (3R)-3-(3-{2-[2-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)etoxi]etoxi}fenil)-3-[[((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico: 29,0 min.). La fracción recogida se diluyó con 20 ml de agua y se aplicó en un cartucho preacondicionado Sep-Pak™ Plus C18 (preacondicionado con 5 ml de EtOH y 10 ml). El cartucho se lavó con 5 ml de agua, y después la actividad se eluyó con 2,0 ml de EtOH. Tras la evaporación total del EtOH bajo una corriente de nitrógeno a 90°C, el trazador final se recogió en agua (100 µl) para obtener ácido (3S)-3-(3-{2-[2-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)etoxi]etoxi}fenil)-3-[[((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico de 34 MBq (rendimiento radioquímico: 4,5% d.c.; tiempo de síntesis: 172 min.). La pureza radioquímica fue >99%. El producto marcado con F-18 se confirmó mediante coinyección con el patrón frío de F-19 (ejemplo 4) en una HPLC analítica (columna: ACE, C18 RP, 50 x 4,6 mm, 3 µ, 2 ml/min. (Agilent), disolvente A: H₂O + 0,1% de TFA, disolvente B: MeCN + 0,1% de TFA, isocrático 20% de B en 7 min.).

Compuesto de referencia

Ácido (3S)-3-[[((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]-3-[6-³H]Piridin-3-il]propanoico



Se disolvió ácido (3S)-3-(6-bromopiridin-3-il)-3-(((3R)-1-(3-piperidin-4-il-propanoil)piperidin-3-carbonil]amino)propanoico (1,85 mg, 3,73 μ moles) en una mezcla de DMF (500 μ l) y Et₃N (25 μ l). A esta disolución se añadió paladio sobre carbón (20%) (6,45 mg), y la mezcla se conectó a un colector de tritio, para tritiar toda la noche con tritio gaseoso. Después, la mezcla de reacción se evaporó criostáticamente 3 veces en el colector. El producto bruto obtenido se purificó en una HPLC semipreparativa (Kromasil 100 C8 5 μ m (250 x 4,6 mm), eluyente: amoníaco 35 mM/metanol, caudal: 1 ml/min.). La fracción recogida contenía ácido (S)-3-{5-³H-piridin-3-il}-3-(((R)-1-(3-piperidin-4-il-propanoil)-piperidin-3-carbonil]-amino)-propanoico de 2061 MBq (rendimiento radioquímico: 12,6%; pureza radioquímica: 98%; actividad específica: 7,81 Ci/mmoles).

Ejemplo 49

Afinidades de antagonistas de GPIIb/IIIa frente a receptores de GPIIb/IIIa humana

Todo el procedimiento del ensayo de GPIIb/IIIa usado se demuestra esquemáticamente en la figura 1. La glicoproteína IIb/IIIa humana purificada (Tris-HCl 20 mM, NaCl 0,1 M, 0,1% de Triton X-100, CaCl₂ 1 mM, 0,05% de NaN₃, 50% de glicerol, pH 7,4) se adquirió de Enzyme Research Laboratories Inc. (South Bend, IN). El receptor GPIIb/IIIa se diluyó en disolución salina amortiguada con fosfato (disolución salina amortiguada con fosfato de Dulbecco (D-PBS (+)) con calcio y magnesio, GIBCO®, Invitrogen) con 0,01% de seroalbúmina bovina (albúmina procedente de polvo liofilizado de suero bovino, \geq 96 %, Sigma).

El receptor de GPIIb/IIIa se inmovilizó al menos 48 horas (100 μ l por pocillo, 48 hasta un máximo de 96 horas) en una placa sólida de 96 pocillos (Immuno Plate MaxiSorp™, Nunc, Roskilde, Dinamarca) a 277 K hasta 280 K y a una concentración de 0,1 μ g por pocillo hasta 1 μ g por pocillo. Como control negativo, una fila de la placa (n = 8) se incubó solamente con 2% de seroalbúmina bovina (200 μ l por pocillo, albúmina procedente de polvo liofilizado de suero bovino, \geq 96%, Sigma, diluida en D-PBS (+)). Tras lavar tres veces con el amortiguador de lavado (230 μ l por pocillo, disolución salina amortiguada con fosfato de Dulbecco (D-PBS (-)) no contiene calcio o magnesio, GIBCO®, Invitrogen), el plástico expuesto residual y los sitios de unión no específica se bloquearon incubando la placa con una disolución de bloqueo especial (200 μ l por pocillo, Roti®-Block, Carl Roth GmbH Co KG, Karlsruhe) que contiene 2% de seroalbúmina bovina (albúmina procedente de polvo liofilizado de suero bovino, \geq 96%, Sigma), 1 hora a temperatura ambiente.

Tras lavar tres veces con el amortiguador de lavado, se añadieron simultáneamente a cada pocillo 50 μ l de compuesto de referencia tritiado (60 nM, compuesto marcado con ³H) y 50 μ l de compuesto nuevo (inhibidor, ¹⁹F), y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se investigaron varias concentraciones de cada nuevo inhibidor (0,1, 1, 2, 5, 10, 20 50, 100, 200, 500, 1000, 2000, 5000, 10000 y 20000 nM). A cada concentración de inhibidor, se llevó a cabo una determinación de cuatro veces. Los resultados para los inhibidores examinados se resumen en la tabla 1.

El valor máximo de compuesto de referencia tritiado se determinó sin la adición de inhibidor (n = 8). Para excluir la unión no específica del compuesto de referencia tritiado con ³H, se usaron pocillos sin receptores de glicoproteína como controles negativos (n = 12, tratados idénticamente justamente sin receptores de GPIIb/IIIa).

Después de una hora, la placa se lavó tres veces con disolución salina amortiguada con fosfato (200 μ l por pocillo, disolución salina amortiguada con fosfato de Dulbecco (D-PBS (+)), GIBCO®, Invitrogen). A continuación, se añadieron a cada pocillo 140 μ l de cóctel de centelleo líquido (MicroScint™ 40 aqueous, Perkin Elmer). Después de 15 min. a temperatura ambiente, las placas se midieron en el contador de centelleo de microplaca (TopCount NXT v2.13, Perkin Elmer, Packard Instrument Company). La figura 1 muestra un diagrama esquemático del ensayo de GPIIb/IIIa. En la primera etapa, la glicoproteína IIb/IIIa humana, que se purifica de plaquetas humanas, se inmovilizó en una placa sólida de 96 pocillos. Después de al menos 48 horas, las placas se lavaron, y los sitios de unión no específica se bloquearon con Roti®-Block. En la etapa siguiente, las placas se incubaron simultáneamente con un compuesto de referencia marcado con tritio y el nuevo compuesto de pequeña molécula (inhibidor). Cuanto mayor es la afinidad del inhibidor, menor es la fracción unida del compuesto de referencia. La fracción de compuesto de referencia tritiado, que no es desplazado por el inhibidor, se midió en un contador de centelleo de microplaca.

Los resultados se resumen en la tabla 1.

Tabla 1: Afinidad de unión de los compuestos frente al receptor de GPIIb/IIIa humana.

Ejemplo	IC ₅₀ humana [nM]
1	101
2	29
3	20
4	84
5	16
6	16
7	11
8	14
9	21
10	15
11	14
12	8
13	7
14	15
15	5
16	6
17	35
18	3
19	3
20	7

5 Cuanto mayor es la afinidad del inhibidor, menor es la fracción unida del compuesto de referencia marcado con tritio. Por medio de este ensayo se pudieron determinar los diastereómeros activos identificados y las afinidades (valores de IC₅₀). Los estudios descritos anteriormente indican que los compuestos de fórmula I son útiles como agentes de contraste para la formación de imágenes de trombos. En el Ejemplo 50 se describe la buena correlación entre los valores de IC₅₀ y la acumulación real de trombo.

10

Ejemplo 50

Caracterización ex vivo

15 Unión a trombos humanos

La unión de los compuestos a los trombos se investigó adicionalmente en un modelo de flujo sanguíneo ex vivo similar al descrito en "Wakhloo, A. K. et al. Thrombus and stroke 2008, *in vitro* models 57-66", pero modificado con respecto al desarrollo del trombo. De forma breve, para la formación del trombo se usó un conjunto de tubos hechos a mano abiertos que consiste en tubos tygon (Tygon R-1000, nº de referencia AAU00007: I.D. 3,2 mm, O.D. 6,4 mm, Saint Gobain Performance Plastics North America), tubos intermedios (conjunto de infusión Intrafix®, B.Braun, Melsungen, Alemania), un depósito abierto (Combitip de 10 ml, Eppendorf), y una cámara hecha de una pieza de tubo de polietileno (tubo de polietileno INTRAMEDIC, Clay Adams, PE160, longitud: 6,5 cm) que contiene un bucle de hilo que se ha hecho rugoso (línea de pesca: Okuma UltraMax, diámetro: 0,14 mm, longitud: 5 cm; papel de lija: designación del grano según CAMI: 600, CP918a, VSM). La conexión entre el tubo intermedio y la cámara del trombo se realizó mediante puntas recortadas (epTIPS, 200 µl, Eppendorff, Hamburgo/Alemania). El depósito y la cámara del trombo se fijaron mediante abrazaderas y soportes. Se usó una bomba peristáltica (Minipuls 3, Gilson, Middleton/USA) para bombear la sangre alrededor, ajustando de ese modo el caudal en el centro de la cámara del trombo a 70-90 cm por segundo, que se monitorizó mediante medida de Doppler de ultrasonidos (Vevo 770 High-Resolution In Vivo Micro-Imaging System, VisualSonics, Toronto/Ontario, Canadá; cabeza de barrido: RMV 704, 40 MHz). El volumen de todo el conjunto de tubos fue 7,5 o 15 ml.

Para cada experimento, se tomó sangre reciente de un voluntario usando tubos de citrato de 10 ml (Sarstedt S-Monovette 02.1067.001, 10 ml, citrato 3,13%), e inmediatamente se depositó sobre el dispositivo de volteo de una incubadora a una temperatura de 37°C (Heraeus miniTherm CTT con dispositivo de rotación y volteo integrados, velocidad de volteo: 19 rotaciones por minuto, Heraeus Instruments GmbH, Hanau/Alemania). Según se necesite, se sacaron dos tubos del dispositivo de volteo, y se transfirieron 15 ml a una jeringuilla de 20 ml (Omnifix®, B. Braun, Melsungen/Alemania), y se mezclaron suavemente con 0,75 ml de disolución de CaCl₂ antes de que se pusiera en marcha la bomba peristáltica, y todo el contenido de la jeringuilla se transfirió al depósito del conjunto de tubos vía un filtro celular (filtro celular BD Falcon™, 40 µm, BD, Franklin Lakes, NJ USA). Después de 7 minutos, se añadió 1 MBq o 0,5 MBq (15 ml o 7,5 ml) del compuesto al depósito por medio de una pipeta, mezclando suavemente de ese modo el contenido con la punta de la pipeta. La sangre se dejó circulando durante otros 3 minutos. Después, la bomba se detuvo, se tomaron alícuotas de la sangre, y el trombo junto con el hilo rugoso se retiró de la cámara del trombo antes de que ambos se pesasen y se midiesen en un contador gamma (Automatic Gamma Counter Wizard²

40

3, Perkin Elmer). Después, el trombo junto con el hilo se incubó en disolución de plasmina (plasmina procedente de plasma humano, Sigma Aldrich, disolución madre: 500 µg en 500 µl de amortiguador de Tris 150 µM (pH 7,8), 20 µl de disolución madre a 230 µl de disolución salina 0,9%) durante 48 horas para separar las plaquetas del hilo y para determinar el peso neto del trombo. Finalmente, se determinó la actividad del compuesto en la sangre y del trombo, así como también la relación entre ambos (cpm/peso [mg]). Los resultados para los compuestos investigados se resumen en la tabla 2.

Tabla 2: Relaciones de coágulo a sangre *in vitro* y valores de IC₅₀ correspondientes

Ejemplo nº ¹⁸ F-compuesto	Relación de coágulo a sangre <i>in vitro</i> *	Ejemplo nº ¹⁹ F-compuesto correspondiente	IC ₅₀ humana [nM]
38	19 ± 1 (n=9)	1	101
39	34 ± 4 (n=4)	2	29
40	71 ± 4 (n=3)	3	20
41	83 ± 14 (n=6)	7	11
42	58 ± 10 (n=6)	9	21
46	191 ± 30 (n=4)	18	3
47	178 ± 48 (n=4)	19	3

* Relación de coágulo a sangre *in vitro* ± error estándar de la media (SEM) 3 minutos después de la inyección del compuesto marcado con ¹⁸F en el modelo de trombo *in vitro* descrito.

Para verificar la especificidad del compuesto, se realizó un experimento de competición en el que se añadió el compuesto frío al depósito junto con el compuesto caliente. La concentración plasmática final del compuesto frío fue 2,8 µM. Los resultados se resumen en la tabla 3.

Tabla 3: Experimentos de competición

Ejemplo nº	Acumulación en el trombo [10 ³ cpm/mg]*	Competición por el trombo [10 ³ cpm/mg]*
38	41 ± 3 (n=5)	10 ± 1 (n=5)
39	86 ± 9 (n=6)	12 ± 1 (n=6)
40	202 ± 11 (n=3)	8 ± 1 (n=3)
41	44 ± 7 (n=6)	5 ± 1 (n=5)
42	39 ± 5 (n=6)	5 ± 1 (n=6)
46	285 ± 76 (n=4)	17 ± 1 (n=4)
47	258 ± 59 (n=4)	14 ± 2 (n=3)

* Valores ± error estándar de la media (SEM) 3 minutos después de la inyección del compuesto marcado con ¹⁸F en el modelo de trombo *in vitro* descrito.

Los experimentos de competición mostraron que la acumulación del trazador se puede desplazar mediante adición del compuesto frío, y verifican que la unión es específica. La fuerte unión específica de los compuestos a los trombos mostrada en la tabla 2 y 3 (relación de coágulo a sangre *in vitro*) se correlaciona bien con los valores de IC₅₀ determinados antes (figura 2 y Ejemplo 49). La acumulación de los compuestos en los trombos, o las relaciones de coágulo a sangre crecen al crecer la afinidad.

Ejemplo 51

Unión a proteínas plasmáticas

La determinación de la unión de los compuestos a proteínas plasmáticas se realizó por medio de una diálisis en equilibrio en una placa HT de 96 pocillos. Se prepararon disoluciones de compuesto de ensayo (0,3 µM y 3 µM) en amortiguador (amortiguador de fosfato 50 mM) y 10% de plasma. Se montó una placa de diálisis HT de 96 pocillos (Teflón), de manera que cada pocillo se dividió en dos compartimentos mediante una membrana de celulosa semipermeable (celulosa regenerada, MWCO 12-14K). La disolución de amortiguador de fosfato (150 µl) se añadió a un lado de la membrana, y la disolución de plasma al otro lado (150 µl). Los compuestos se añadieron al lado de la disolución de plasma, y se incubaron a 37 grados. La fracción no unida del compuesto pudo pasar a través de la membrana, y se pudo alcanzar el equilibrio entre los dos lados (6-8 h, 37°C). Ambas disoluciones se analizaron para cada compuesto (libre de plasma y que contiene plasma) mediante LC-MS. Ambas disoluciones para cada compuesto se diluyeron con amortiguador o con plasma para alcanzar la misma matriz (10% de plasma) para el análisis, y se precipitaron mediante adición de metanol. La fracción no unida (Fu) se calculó como el cociente de las concentraciones en el equilibrio del compuesto en disolución libre de plasma y disolución que contiene plasma.

Los resultados se resumen en la tabla 4. Se ha investigado el grado de unión a proteínas plasmáticas en ser humano y mono. Los ejemplos no mostraron unión significativa a proteínas plasmáticas, con una fracción no unida

(Fu) mayor que 10% en todas las especies investigadas.

Tabla 4: Unión a proteínas plasmáticas en plasma humano y de mono a una concentración de 0,3 μM y 3 μM

Ejemplo nº	Especie	Raza	Concentración (μM)	Fu (Mari) %
1	Humana	Caucásico	3	90
1	Humana	Caucásico	0,3	91
1	Mono	Macaco	3	93
1	Mono	Macaco	0,3	99
3	Humana	Caucásico	3	100
3	Humana	Caucásico	0,3	96
3	Mono	Macaco	3	100
3	Mono	Macaco	0,3	100
7	Humana	Caucásico	3	54
7	Humana	Caucásico	0,3	50
7	Mono	Macaco	3	58
7	Mono	Macaco	0,3	54

5

Ejemplo 52

Estabilidad metabólica *in vitro* en microsomas hepáticos

10 Se usaron microsomas hepáticos humanos en suspensión (contenido proteico 0,5 mg/ml) para estudios de estabilidad metabólica. La concentración de incubación fue 0,3 μM . Todo el volumen de la incubación fue 3,03 ml, en el que 2,4 ml de una suspensión de microsomas en amortiguador de fosfato (pH 7,4) se activaron mediante adición de 0,6 ml de un sistema de regeneración de NADPH (mezcla de cofactores: 1,2 mg de NADP, 3 UI de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, 14,6 mg de glucosa-6-fosfato y 4,9 mg de MgCl_2 en amortiguador de fosfato, pH 7,4). Tras

15 la adición de 30 μl de compuesto de ensayo, se inició el ensayo. El compuesto se disolvió en un disolvente orgánico y se diluyó con el mismo medio de los microsomas hepáticos, a fin de mantener el contenido orgánico por debajo de la concentración recomendada (dimetilsulfóxido (DMSO) < 0,2% y metanol < 1%). La suspensión se incubó a 37 grados durante 60 minutos con agitación continua (Tec Control Shaker RS 485 a 300 UpM). En diferentes puntos de tiempo (2, 8, 16, 30, 45 y 60 min.) se tomaron alícuotas de 250 μl y se mezclaron con metanol frío. Las muestras se

20 congelaron toda la noche a -20°C . Las disoluciones se centrifugaron durante 15 min. a 3000 g. El sobrenadante transparente (100 μl) se usó para determinar la concentración. El análisis se llevó a cabo con un sistema de HPLC Agilent 1200, con un detector de LCMS/MS.

25 La susceptibilidad de los compuestos investigados a la degradación mediante metabolismo oxidativo de fase I se investigó usando microsomas hepáticos procedentes de diferentes especies. El compuesto 1 y 3 revelaron estabilidad metabólica muy elevada en ser humano, mono y rata ($\text{CL}_{\text{sangre}}$ calculado = 0,0001 l/h/kg). La recuperación fue casi 100% para todas las especies investigadas. La extrapolación del aclaramiento *in vitro* a *in vivo* (Clint) sugiere un aclaramiento metabólico muy bajo en ser humano, ratón, rata y mono.

30 Tabla 5: Estabilidad metabólica *in vitro* en microsomas humanos, de mono, de rata y de ratón

Ejemplo nº	Especie	Raza	Sexo	$\text{CL}_{\text{sangre}}$ (l/h/kg)
1	Humana	Caucásico	Mixto	0,0001
1	Mono	Macaco	Hembra	0,0001
1	Rata	Wistar	Varón	0,0001
3	Humana	Caucásico	Mixto	0,0001
3	Mono	Macaco	Hembra	0,0001
3	Rata	Wistar	Varón	0,0001
3	Ratón	NMRI	Hembra	0,0001

Ejemplo 53

35 Farmacocinética en ratones

Se determinó la biodistribución del compuesto descrito en el Ejemplo 41 en ratones atómicos. De forma breve, los ratones recibieron cada uno 185 KBq del compuesto. En diferentes puntos de tiempo (1, 3, 10, 30, 120 minutos p.i., 3 ratones por grupo), los animales se sacrificaron, y los órganos de interés o sus alícuotas se retiraron, se pesaron y

40 finalmente se midieron en un contador gamma (Automatic Gamma Counter Wizard² 3, Perkin Elmer).

El compuesto se eliminó rápidamente de la sangre, y no hubo aumento en la pared del vaso. El compuesto se excretó rápidamente por el riñón y el hígado, y casi no hubo fondo en todo el resto del cuerpo después de 15

minutos p.i. (figura 3).

Ejemplo 54

5 Aclaramiento sanguíneo en un macaco

Se ha determinado el aclaramiento sanguíneo del compuesto descrito en el ejemplo 40 en un macaco. Se anestesió un macaco hembra con una mezcla de xilazina (Rompun®, Bayer HealthCare, Leverkusen, Alemania), 0,12 ml/kg de peso corporal, y ketamina (Ketavet®, Pfizer), 0,12 ml/kg de peso corporal i.m. El mono se colocó dentro del escáner de PET (Inveon PET/CT, Siemens Medical, Erlangen), y se inyectaron i.v. 25 MBq del compuesto mientras que se llevó a cabo de forma continua la formación de imágenes mediante PET desde poco tiempo antes hasta 60 minutos después de la inyección. Se tomaron muestras de sangre venosa a 3, 10, 30 y 60 minutos p.i., y se midieron en un contador gamma (Automatic Gamma Counter Wizard² 3, Perkin Elmer). Adicionalmente, se midió la concentración en sangre del compuesto a partir de la imagen de PET a lo largo de todo el período de la formación de la imagen (figura 4).

Se encontró que el compuesto descrito en el ejemplo 40 se aclaró rápidamente de la sangre. Hubo solamente una señal marginal visible en cualquier otro tejido. El cerebro estaba completamente libre de contraste.

20 Este resultado se correlaciona bien con los resultados del estudio farmacocinético en ratones, y subraya nuevamente el perfil farmacocinético ventajoso del compuesto. Además, muestra que no hay tampoco ninguna reacción cruzada con ninguna otra estructura (por ejemplo integrin) en el endotelio sano.

Ejemplo 55

25 Formación de imágenes de trombo en macacos

Se investigó la capacidad del compuesto descrito en el ejemplo 40 para la formación de imágenes de trombos en un estudio mediante PET con macacos (hembras, 2,8-3,2 kg).

30 Mono 1:

El primer mono se anestesió con una mezcla de xilazina (Rompun®, Bayer HealthCare, Leverkusen, Alemania), 0,12 ml/kg, y ketamina (Ketavet®, Pfizer), 0,12 ml/kg de peso corporal (b.w.), i.m., y adicionalmente se le administró un analgésico mediante una inyección i.m. de 6 µg de buprenorfina por kg. Durante la investigación, se han inyectado i.m. pequeñas cantidades de ketamina si son necesarias. La arteria carótida común izquierda se expuso quirúrgicamente, y se insertó en el vaso un tubo de polietileno (tubo de polietileno (INTRAMEDIC, Clay Adams, PE50), que se había hecho rugoso previamente mediante papel de lija (designación de grano CAMI – 600), se hizo avanzar en la aorta descendente y se dejó allí durante 30 minutos para permitir el desarrollo de un trombo en la superficie rugosa del tubo. Mientras tanto, el mono se colocó dentro de un escáner de PET (Inveon PET/CT, Siemens Medical, Erlangen). Después, el mono recibió 25 MBq del compuesto i.v., y se realizaron barridos de PET desde poco tiempo antes hasta 60 minutos después de la inyección. La imagen reveló una señal brillante dentro de la aorta descendente junto a la parte del tubo que se había hecho rugosa (figura 5), mientras que solamente había una señal dispersa en cualquier tejido alrededor del tubo. Sorprendentemente, solamente hubo una capa visible muy delgada de trombo que cubre la parte rugosa del tubo tras la eliminación del tubo que se había hecho rugoso del animal. El grosor de esta capa estaba muy por debajo de 1 mm (véase también el trombo eliminado del Mono 2, figura 7) y con ello también muy por debajo de la resolución de la imagen, que es aproximadamente 1 mm. Esto también significa que incluso los trombos más pequeños, incluso si su tamaño está muy por debajo de la resolución del dispositivo formador de imágenes, se pueden visualizar debido a la acumulación masiva de compuesto en las plaquetas de los trombos. Al final del experimento, el tubo se retiró cuidadosamente del vaso antes de que se pesase y se midiese en un contador gamma (Automatic Gamma Counter Wizard² 3, Perkin Elmer). Después, el trombo, junto con el tubo, se incubó en disolución de plasmina (plasmina procedente de plasma humano, Sigma Aldrich, disolución madre de plasmina: 500 µg de plasmina en 500 µl de amortiguador de Tris (150 µM, pH 7,8), 20 µl de disolución madre de plasmina a 230 µl de disolución salina 0,9%) durante 48 horas para separar las plaquetas del tubo y determinar el peso neto del trombo. Finalmente, se determinó la actividad del compuesto en la sangre y en el trombo, así como la relación entre las dos (cpm/peso [mg]).

55 Mono 2:

60 Se repitió el experimento con el mismo compuesto en otro mono, con una preparación ligeramente diferente del tubo trombogénico: este tubo se hizo rugoso en solamente dos secciones cortas, con un espacio entremedias. Aparte de eso, el diseño experimental, que incluye la determinación de la relación de coágulo a sangre *in vivo*, fue como se describió anteriormente para el mono 1. A diferencia del trombo del primer mono, ahora se encontraron dos señales fuertes separadas en la imagen de PET, con un espacio entremedias (figura 6). Tras retirar el tubo trombogénico del vaso, se pudieron encontrar dos trombos separados en las partes que se hicieron rugosas del tubo (figura 7), demostrando que las señales derivaron solamente del trombo, y no del tubo solo. Como ya se sabía del mono 1,

estos dos trombos también fueron extremadamente delgados (figura 7).

Mono 3, reducción de la dosis y trombo venoso

5 Se repitió el experimento con el mismo compuesto en otro mono, pero con la dosis reducida de 15 MBq para todo el animal. Además del catéter arterial, este animal también recibió un catéter venoso, también hecho de tubo de catéter de PE50 y que se hizo rugoso en algunas partes con espacios entremedias como se describió anteriormente. Este catéter se insertó en la vena femoral izquierda y se hizo avanzar a la vena cava superior. Ambos catéteres se dejaron en los vasos durante 30 minutos antes de que se inyectase intravenosamente el compuesto. La formación de imágenes mediante PET se llevó a cabo desde poco tiempo antes hasta 60 minutos después de la inyección.

Al igual que en los otros monos, todos los trombos arteriales y venosos mostraron una señal brillante en la imagen (figura 8). Como antes, la mayoría de la señal se desvaneció de la sangre y de otros tejidos alrededor de los trombos en algunos minutos.

Relación de coágulo a sangre *in vivo*:

Se determinó la relación de coágulo a sangre *in vivo* de 5 trombos de los experimentos con monos descritos anteriormente. Como ya se mencionó anteriormente, los trombos se eliminaron de los vasos tras la formación de las imágenes, y se pesaron y midieron en un contador gamma (Automatic Gamma Counter Wizard² 3, Perkin Elmer) junto con muestras de sangre tomadas del animal. Tras incubar los trombos en plasma (plasma procedente de plasma humano, Sigma Aldrich, disolución madre de plasmina: 500 µg de plasmina en 500 µl de amortiguador de Tris (150 µM, pH 7,8), 20 µl de disolución madre de plasmina a 230 µl de disolución salina 0,9%) y retirar los trombos de los tubos de los catéteres, se calculó el peso neto de los trombos, y se calculó la concentración del compuesto en el trombo (coágulo) y en la sangre, así como la relación entre ellas. La relación de coágulo a sangre *in vivo* fue sorprendentemente elevada (126 +/- 52, Tabla 6), y estaba significativamente por encima de la relación descrita en la técnica anterior más parecida (documento US 2007/0189970 A1).

Tabla 6: Relaciones de coágulo a sangre *in vivo* (macacos)

Coágulo [cpm/mg]	Sangre [cpm/mg]	Coágulo/Sangre
25578	130	196
7204	100	72
9545	100	96
9011	90	100
14801	90	164
	media	126
	sd	52

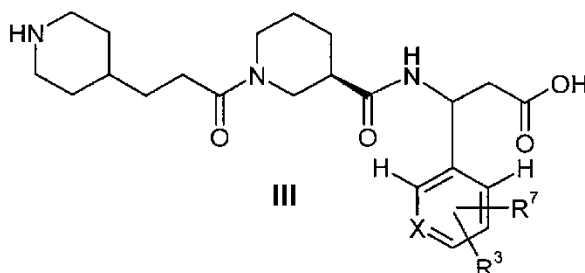
La Tabla 6 muestra la concentración del compuesto en el trombo (coágulo) y en la sangre y la relación de coágulo a sangre *in vivo* resultante determinada a partir de 5 trombos de los experimentos de formación de imágenes con monos descritos anteriormente. Se encontró que era sorprendentemente elevada, y significativamente mayor que la mostrada en la técnica anterior más parecida (documento US 2007/0189970 A1).

Conclusión:

El compuesto descrito en el ejemplo 40 muestra una acumulación sorprendentemente elevada en monos, incluso en los trombos venosos y arteriales más pequeños. Casi no hubo fondo en ningún tejido u órgano circundante en ninguno de los monos investigados. El compuesto permanece casi completamente en el trombo durante un período prolongado (se mostraron 60 minutos). En contraste con la técnica anterior más parecida (documento US 2007/0189970 A1), la dosis dada en los experimentos descritos en la presente memoria fue casi 50 veces menor, y la relación de coágulo a sangre *in vivo* fue al mismo tiempo significativamente mayor.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de Fórmula III:

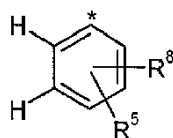


5

en los que

10 R^3 se selecciona de entre el grupo que consiste en H, F, CF_3 , COR^9 , $COOR^{10}$, SOR^{10} , SO_2R^{10} , CN y NO_2 ;
 R^7 se selecciona de entre el grupo que consiste en Y, $-O(CH_2)_n-Y$, $-(OCH_2CH_2)_m-Y$, Z, $-OCH_2-Z$; $-CH_2-CH_2-$
 Z, $-CH=CH-Z$ y $-C\equiv C-Z$;

15 X se selecciona de entre CH o N;
 Y se selecciona de entre ^{18}F o F;
 R^9 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6);
 R^{10} es alquilo (C_1-C_6);
 Z es un grupo



20

en el que * indica el átomo de conexión de Z;
 R^5 se selecciona de entre el grupo que consiste en H, CF_3 , COR^9 , $COOR^{10}$, SOR^{10} , SO_2R^{10} , CN y NO_2 ;
 R^8 se selecciona de entre el grupo que consiste en Y, $-O(CH_2)_n-Y$ y $-(OCH_2CH_2)_m-Y$;
 n es 1-3;
 y m es 2-3;

25

con la condición de que si R^7 presenta el significado de Y, R^3 presente el significado de CF_3 , COR^9 , $COOR^{10}$,
 SOR^{10} , SO_2R^{10} , CN o NO_2 , y
 con la condición de que si R^8 presenta el significado de Y, R^5 presente el significado de CF_3 , COR^9 , $COOR^{10}$,
 SOR^{10} , SO_2R^{10} , CN o NO_2 ;
 incluyendo isómeros E y Z y diastereómeros, mezclas de los mismos, y cualquier sal farmacéuticamente
 aceptable o complejo de los mismos.

30

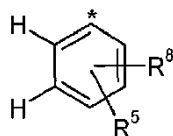
2. Compuestos según la reivindicación 1,

35

en los que

40 R^3 es H, F, CF_3 , CN o NO_2 ;
 R^7 es Y, $-O(CH_2)_n-Y$, $-(OCH_2CH_2)_m-Y$, Z, $-OCH_2-Z$; $-CH_2-CH_2-Z$, $-CH=CH-Z$ o $-C\equiv C-Z$;
 X es CH o N;
 Y es ^{18}F o F;
 Z es un grupo

40



45

en el que * indica el átomo de conexión de Z;
 R^5 es H, CF_3 , CN o NO_2 ;
 R^8 es Y, $-O(CH_2)_n-Y$ o $-(OCH_2CH_2)_m-Y$;
 n es 1-3;

y m es 2-3,

incluyendo isómeros E y Z y diastereómeros, mezclas de los mismos, y cualquier sal farmacéuticamente aceptable o complejo de los mismos.

5

3. Compuestos según la reivindicación 1 o 2, en los que

10 R^3 es H;
 R^7 es $-O(CH_2)_n-Y$;
 X es N;
 Y es ^{18}F o F;
 y n es 1-3;

15 incluyendo isómeros E y Z y diastereómeros, mezclas de los mismos, y cualquier sal farmacéuticamente aceptable o complejo de los mismos.

4. Compuestos de Fórmula III según la reivindicación 1:

20 ácido (3S)-3-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil]amino]propanoico,

ácido (3S)-3-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil]amino]propanoico,

25 ácido (3S)-3-[5-(2-fluoroetoxi)piridin-3-il]-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]-piperidin-3-il)carbonil]amino]propanoico,

ácido (3S)-3-[3-[2-[2-(2-fluoroetoxi)etoxi]etoxi]fenil]-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil]amino]propanoico,

30 ácido (3S)-3-[5-[2-[2-(2-fluoroetoxi)etoxi]etoxi]piridin-3-il]-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil]amino]propanoico,

ácido (3S)-3-[5-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il]-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil]amino]propanoico,

35 ácido (3S)-3-[5-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il]-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil]amino]propanoico,

40 ácido (3S)-3-[5-[2-(2-fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il]-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil]amino]propanoico,

ácido (3S)-3-[5-(3-ciano-4-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil]amino]propanoico,

45 ácido (3S)-3-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)piridin-3-il]-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil]amino]propanoico,

ácido (3S)-3-[5-(4-fluoro-3-nitrofenil)piridin-3-il]-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil]amino]propanoico,

50 ácido (3R)-3-[5-[[3-(3-ciano-4-fluorobencil)oxi]piridin-3-il]-3-[[[(3S)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil]amino]propanoico,

ácido (3S)-3-[5-[[4-(3-ciano-3-fluorobencil)oxi]piridin-3-il]-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil]amino]propanoico,

55 ácido (3S)-3-[4-(3-ciano-3-fluorofenil)-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil]amino]propanoico,

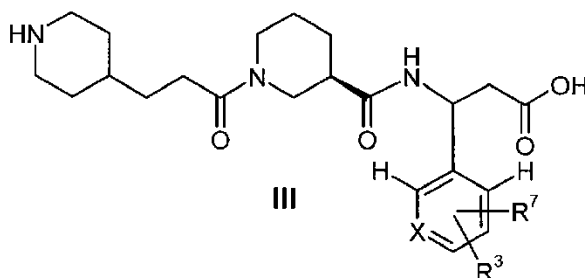
ácido (3S)-3-[5-[[4-(2-fluoroetoxi)fenil]etnil]piridin-3-il]-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil]amino]propanoico,

60 ácido (3S)-3-[5-[[3-(2-fluoroetoxi)fenil]etnil]piridin-3-il]-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil]amino]propanoico,

65 ácido (3S)-3-[5-fluoro-4'-(2-fluoroetoxi)bifenil-3-il]-3-[[[(3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil]amino]propanoico,

- ácido (3S)-3-(5-{2-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]etil}piridin-3-il)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico,
- 5 ácido (3S)-3-(5-{2-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]etil}piridin-3-il)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico,
- ácido (3S)-3-(5-{2-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]etil}piridin-3-il)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico,
- 10 ácido (*E/Z*) (3S)-3-(5-{2-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]etil}piridin-3-il)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico,
- ácido (3S)-3-[3-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)-carbonil)amino]propanoico,
- 15 ácido (3S)-3-[4-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico,
- ácido (3S)-3-[5-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)piridin-3-il]-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico,
- 20 ácido (3S)-3-{5-[4-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il}-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico,
- ácido (3S)-3-[5-(3-ciano-4-[¹⁸F]fluorofenil)piridin-3-il]-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico,
- 25 ácido (3S)-3-[5-(4-ciano-3-[¹⁸F]fluorofenil)piridin-3-il]-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico,
- 30 ácido (3S)-3-(5-{[4-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]etil}piridin-3-il)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico,
- ácido (3S)-3-(5-{[3-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]etil}piridin-3-il)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico,
- 35 ácido (3S)-3-(5-{2-[4-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]etil}piridin-3-il)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico,
- 40 ácido (3S)-3-(5-{2-[3-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]etil}piridin-3-il)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico,
- ácido (3S)-3-(3-{2-[2-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)etoxi]etoxi}fenil)-3-(((3R)-1-[3-(piperidin-4-il)propanoil]piperidin-3-il)carbonil)amino]propanoico.
- 45

5. Procedimiento para elaborar compuestos de Fórmula III

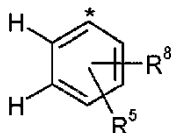


50 en los que

- R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, F, CF₃, COR⁹, COOR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰, CN y NO₂; preferentemente R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, F, CF₃, CN, NO₂;
- 55 R⁷ se selecciona de entre el grupo que consiste en Y, -O(CH₂)_n-Y, -(OCH₂CH₂)_m-Y, Z, -OCH₂-Z; -CH=CH-Z y -C≡C-Z;
- X se selecciona de entre CH o N;
- Y se selecciona de entre ¹⁸F o F;

R⁹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆); preferentemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), más preferentemente hidrógeno, metilo, etilo o *terc*-butilo;
 R¹⁰ es alquilo (C₁-C₆); preferentemente alquilo (C₁-C₄), más preferentemente metilo, etilo o *terc*-butilo;
 Z es un grupo

5



en el que * indica el átomo de conexión de Z;

R⁵ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, CF₃, COR⁹, COOR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰, CN y NO₂;
 preferentemente R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, CF₃, CN, NO₂;
 R⁸ se selecciona de entre el grupo que consiste en Y, -(CH₂)_n-Y y -(OCH₂CH₂)_m-Y;
 n es 1-3;
 y m es 2-3;

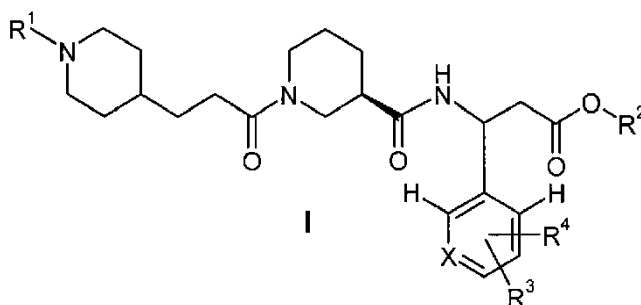
10

con la condición de que si R⁷ presenta el significado de Y, R³ presente el significado de CF₃, COR⁹, COOR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰, CN o NO₂, y
 con la condición de que si R⁸ presenta el significado de Y, R⁵ presente el significado de CF₃, COR⁹, COOR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰, CN o NO₂;

15

partiendo de compuestos de Fórmula I,

20



en los que

R¹ es hidrógeno o un grupo protector de amina;
 R² es hidrógeno o un grupo protector de carboxilo;
 en los que por lo menos uno de R¹ y R² no es H;
 R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, F, CF₃, COR⁹, COOR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰, CN y NO₂;
 preferentemente R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, F, CF₃, CN, y NO₂;
 R⁴ se selecciona de entre el grupo que consiste en OH, halógeno, -NO₂, -N⁺(Me)₃(W), -I⁺R¹¹(W), -(CH₂)_n-LG, -(OCH₂CH₂)_m-LG, Q, -OCH₂-Q; -CH₂-CH₂-Q, -CH=CH-Q y -C=C-Q; preferentemente, R⁴ se selecciona de entre el grupo que consiste en OH, halógeno, -N⁺(Me)₃(W), -O(CH₂)_n-LG, -(OCH₂CH₂)_m-LG, Q, -OCH₂-Q; -CH₂-CH₂-Q, -CH=CH-Q y -C≡C-Q;
 X se selecciona de entre CH o N;
 LG es un grupo saliente;
 R⁹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆); preferentemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), más preferentemente hidrógeno, metilo, etilo o *terc*-butilo;
 R¹⁰ es alquilo (C₁-C₆); preferentemente alquilo (C₁-C₄), más preferentemente metilo, etilo o *terc*-butilo;
 R¹¹ se selecciona de entre el grupo que consiste en fenilo, (4-metil)fenilo, (4-metoxi)fenilo, 2-furanilo y 2-tienilo; preferentemente R¹¹ se selecciona de entre el grupo que consiste en (4-metoxi)fenilo y 2-tienilo;
 W se selecciona de entre el grupo que comprende CF₃(S(O)₂O⁻), anión yoduro, anión bromuro y CF₃C(O)O⁻;
 preferentemente W se selecciona de entre el grupo CF₃(S(O)₂O⁻), anión bromuro y CF₃C(O)O⁻;
 Q es un grupo

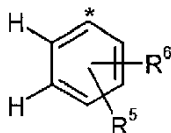
25

30

35

40

45



en el que * indica el átomo de conexión de Q;

R⁵ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, CF₃, COR⁹, COOR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰, CN y NO₂; preferentemente R⁵ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, CF₃, CN, y NO₂

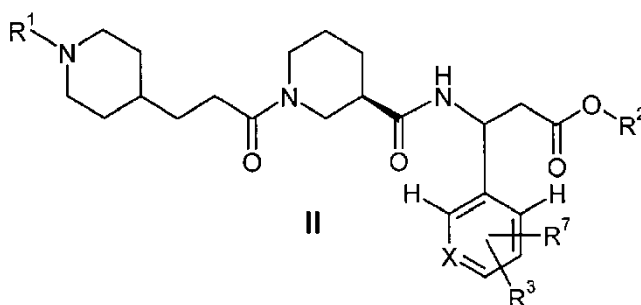
R⁶ se selecciona de entre el grupo que consiste en OH, Halógeno, -NO₂, -N⁺(Me)₃(W), -I⁺R¹¹(W), -O(CH₂)_n-LG y -(OCH₂CH₂)_m-LG; preferentemente R⁶ se selecciona de entre el grupo que consiste en OH, halógeno, -N⁺(Me)₃(W), -O(CH₂)_n-LG y -(OCH₂CH₂)_m-LG;

n es 1-3;

y m es 2-3;

con la condición de que si R⁴ presenta el significado de halógeno, -NO₂, -N⁺(Me)₃(W) o -I⁺R¹¹(W), R³ presente el significado de CF₃, COR⁹, COOR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰, CN o NO₂, y con la condición de que si R⁶ presenta el significado de halógeno, -NO₂, -N⁺(Me)₃(W) o -I⁺R¹¹(W), R⁵ presente el significado de CF₃, COR⁹, COOR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰, CN o NO₂;

y una reacción de fluoración para obtener compuestos de Fórmula II,



en los que

R¹ es hidrógeno o un grupo protector de amina;
R² es hidrógeno o un grupo protector de carboxilo;
en los que por lo menos uno de R¹ y R² no es hidrógeno;

R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, F, CF₃, COR⁹, COOR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰, CN y NO₂; preferentemente

R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, F, CF₃, CN, NO₂;

R⁷ se selecciona de entre el grupo que consiste en Y, -O(CH₂)_n-Y, -(OCH₂CH₂)_m-Y, Z, -OCH₂-Z; -CH₂-CH₂-Z, -CH=CH-Z y -C≡C-Z;

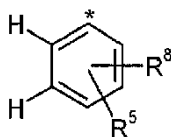
X se selecciona de entre CH o N;

Y se selecciona de entre ¹⁸F o F;

R⁹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆); preferentemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), más preferentemente hidrógeno, metilo, etilo o *terc*-butilo;

R¹⁰ es alquilo (C₁-C₆); preferentemente alquilo (C₁-C₄), más preferentemente metilo, etilo o *terc*-butilo;

Z es un grupo



en el que * indica el átomo de conexión de Z;

R⁵ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, CF₃, COR⁹, COOR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰, CN y NO₂; preferentemente R⁵ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, CF₃, CN, NO₂;

R⁸ se selecciona de entre el grupo que consiste en Y, -O(CH₂)_n-Y y -(OCH₂CH₂)_m-Y;

n es 1-3;

y m es 2-3;

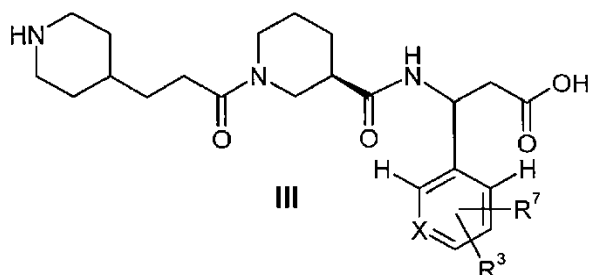
con la condición de que si R⁷ presenta el significado de Y, R³ presente el significado de CF₃, COR⁹, COOR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰, CN o NO₂, y

con la condición de que si R⁸ presenta el significado de Y, R⁵ presente el significado de CF₃, COR⁹, COOR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰, CN o NO₂;

y la escisión del(de los) grupo(s) protector(es) o

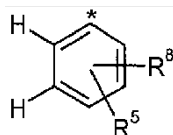
la reacción de los compuestos de Fórmula I con un reactivo de ¹⁸F o F o una unidad estructural de ¹⁸F o F y la escisión de los grupos protectores para obtener los compuestos de Fórmula III.

6. Procedimiento para elaborar compuestos de Fórmula III según la reivindicación 5,



5 en los que

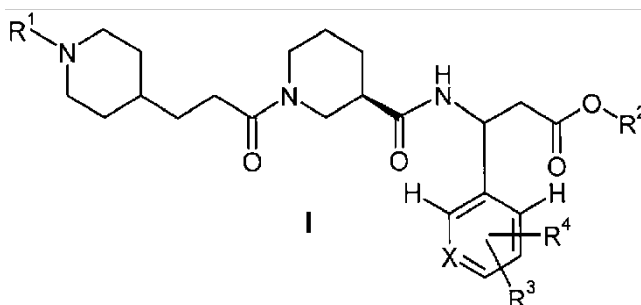
10 R^3 es H, F, CF_3 , CN o NO_2 ;
 R^7 es Y, $-O(CH_2)_n-Y$, $-(OCH_2CH_2)_m-Y$, Z, $-OCH_2-Z$; $-CH_2-CH_2-Z$, $-CH=CH-Z$ o $-C\equiv C-Z$;
 X es CH o N;
 Y es ^{18}F o F;
 Z es un grupo



15 en el que * indica el átomo de conexión de Z;
 R^5 es H, CF_3 , CN o NO_2 ;
 R^8 es Y, $-O(CH_2)_n-Y$ o $-(OCH_2CH_2)_m-Y$;
 n es 1-3;
 y m es 2-3,

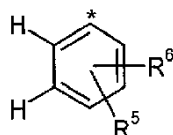
20

partiendo de compuestos de Fórmula I



25 en los que

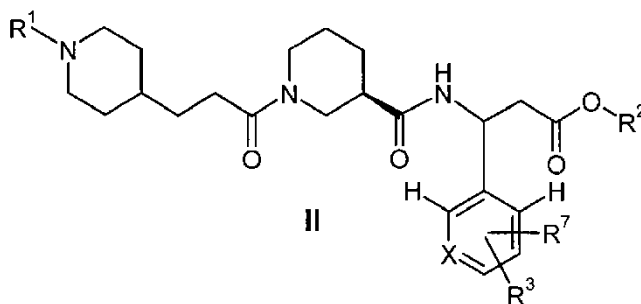
30 R^1 es hidrógeno o un grupo protector de amina;
 R^2 es hidrógeno o un grupo protector de carboxilo;
 en los que por lo menos uno de R^1 y R^2 no es H;
 R^3 es H, F, CF_3 , CN y NO_2 ;
 R^4 es OH, halógeno, $-N^+(Me)_3(W)$, $-O(CH_2)_n-LG$, $-(OCH_2CH_2)_m-LG$, Q, $-OCH_2-Q$; $-CH_2-CH_2-Q$, $-CH=CH-Q$ y $-C\equiv C-Q$;
 X es CH o N;
 35 LG es un grupo saliente;
 W es $CF_3(S(O)_2O^-$, anión bromuro y $CF_3C(O)O^-$;
 Q es un grupo



en el que * indica el átomo de conexión de Q;
 R^5 es H, CF_3 , CN y NO_2 ;
 R^6 es OH, halógeno, $-N^+(Me)_3(W)$, $-O(CH_2)_n-LG$ y $-(OCH_2CH_2)_m-LG$;
 n es 1-3;
 y m es 2-3;

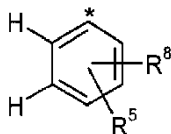
con la condición de que si R^4 presenta el significado de halógeno o $-N^+(Me)_3(W)$, R^3 presente el significado de CF_3 , CN o NO_2 y con la condición de que si R^6 presenta el significado de halógeno o $-N^+(Me)_3(W)$, R^5 presente el significado de CF_3 , CN o NO_2 ;

y una reacción de fluoración para obtener compuestos de Fórmula II,



en los que

R^1 es hidrógeno o un grupo protector de amina;
 R^2 es hidrógeno o un grupo protector de carboxilo;
 en los que por lo menos uno de R^1 y R^2 no es hidrógeno;
 R^3 es H, F, CF_3 , CN y NO_2 ;
 R^7 es Y, $-O(CH_2)_n-Y$, $-(OCH_2CH_2)_m-Y$, Z, $-OCH_2-Z$; $-CH_2-CH_2-Z$, $-CH=CH-Z$ o $-C\equiv C-Z$;
 X es CH o N;
 Y es ^{18}F o F;
 Z es un grupo



en el que * indica el átomo de conexión de Z;
 R^5 es H, CF_3 , CN y NO_2 ;
 R^8 es Y, $-O(CH_2)_n-Y$ o $-(OCH_2CH_2)_m-Y$;
 n es 1-3;
 y m es 2-3;

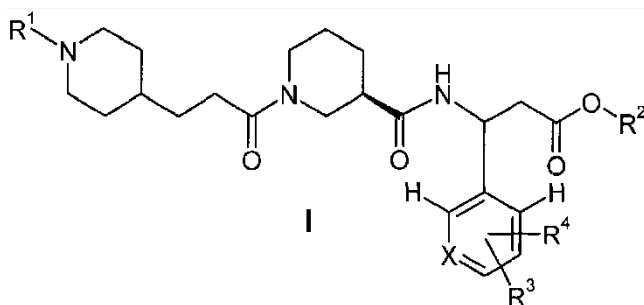
con la condición de que si R^7 presenta el significado de Y, R^3 presente el significado de CF_3 , CN o NO_2 , y

con la condición de que si R^8 presenta el significado de Y, R^5 presente el significado de CF_3 , CN o NO_2 ;

y la escisión del(de los) grupo(s) protector(es) o

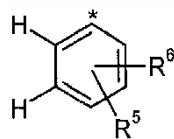
la reacción de los compuestos de Fórmula I con un reactivo de ^{18}F o F o una unidad estructural de ^{18}F o F y la escisión de los grupos protectores para obtener los compuestos de Fórmula III.

7. Compuestos de Fórmula I:



en los que

- 5 R^1 es hidrógeno o un grupo protector de amina; en los que la expresión “grupo protector de amina”, como se utiliza en la presente memoria por sí misma o como parte de otro grupo es conocida por u obvia para un experto en la materia, que se selecciona de entre, pero no se limita a, una clase de grupos protectores, a saber, carbamatos, amidas, imidas, N-alquilaminas, N-arilaminas, iminas, enaminas, boranos, grupos protectores de N-P, N-sulfenilo, N-sulfonilo y N-sililo, y en los que el “grupo protector de amina” es preferentemente carbobenciloxi (Cbz), *p*-metoxibencilcarbonilo (Moz o MeOZ), *tert*-butiloxycarbonilo (BOC), 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc), bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 3,4-dimetoxibencilo (DMPM), *p*-metoxifenilo (PMP), trifenilmetilo (trilito), metoxifenildifenilmetilo (MMT), o el grupo amino protegido es un 1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo (ftalimido) o un grupo azido;
- 10 R^2 es hidrógeno o un grupo protector de carboxilo; en los que la expresión “grupo protector de carboxilo”, como se utiliza en la presente memoria por sí misma o como parte de otro grupo es conocida por u obvia para un experto en la materia, que se selecciona de entre, pero no se limita a, una clase de grupos protectores, a saber, ésteres, amidas e hidrazidas, en los que el “grupo protector de carboxilo” es preferentemente metilo, etilo, propilo, butilo, *tert*-butilo, alilo, bencilo, 4-metoxibencilo o 4-metoxifenilo en los que por lo menos uno de R^1 y R^2 no es H;
- 15 R^3 se selecciona de entre el grupo que consiste en H, F, CF_3 , COR^9 , $COOR^{10}$, SOR^{10} , SO_2R^{10} , CN y NO_2 ; preferentemente, R^3 se selecciona de entre el grupo que consiste en H, F, CF_3 , CN, y NO_2 ;
- 20 R^4 se selecciona de entre el grupo que consiste en OH, halógeno, $-NO_2$, $-N^+(Me)_3(W)$, $-I^+R^{11}(W)$, $-O(CH_2)_n-LG$, $-(OCH_2CH_2)_m-LG$, Q, $-OCH_2-Q$; $-CH_2-CH_2-Q$, $-CH=CH-Q$ y $-C\equiv C-Q$; preferentemente R^4 se selecciona de entre el grupo que consiste en OH, halógeno, $-N^+(Me)_3(W)$, $-O(CH_2)_n-LG$, $-(OCH_2CH_2)_m-LG$, Q, $-OCH_2-Q$; $-CH_2-CH_2-Q$, $-CH=CH-Q$ y $-C\equiv C-Q$;
- 25 X se selecciona de entre CH o N;
- 30 LG es un grupo saliente; en los que la expresión “grupo saliente”, como se utiliza en la presente memoria por sí misma o como parte de otro grupo, es conocida por u obvia para un experto en la materia, y significa que un átomo o grupo de átomos es separable de una sustancia química mediante un agente nucleófilo, en los que preferentemente el “grupo saliente” es fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, o un grupo saliente de sulfonato, que incluye pero de manera no limitativa metilsulfonilo, (4-metilfenil)sulfonilo, trifluormetilsulfonilo, nonafluorobutilsulfonilo, (4-bromofenil)sulfonilo, (4-nitrofenil)sulfonilo, (2-nitrofenil)sulfonilo, (4-isopropilfenil)sulfonilo, (2,4,6-tri-isopropil-fenil)-sulfonilo, (2,4,6-trimetilfenil)sulfonilo, (4-terctbutilfenil)sulfonilo, (4-metoxifenil)sulfonilo;
- 35 R^9 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6); preferentemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), más preferentemente hidrógeno, metilo, etilo o *tert*-butilo;
- 40 R^{10} es alquilo (C_1-C_6); preferentemente alquilo (C_1-C_4), más preferentemente metilo, etilo o *tert*-butilo; R^{11} se selecciona de entre el grupo que consiste en fenilo, (4-metil)fenilo, (4-metoxi)fenilo, 2-furanilo y 2-tienilo; preferentemente, R^{11} se selecciona de entre el grupo que consiste en (4-metoxi)fenilo y 2-tienilo;
- 45 W se selecciona de entre el grupo que comprende $CF_3(S(O)_2O^-$, anión yoduro, anión bromuro y $CF_3C(O)O^-$; preferentemente W se selecciona de entre el grupo $CF_3(S(O)_2O^-$, anión bromuro y $CF_3C(O)O^-$;
- 50 Q es un grupo



en el que * indica el átomo de conexión de Q;

5 R^5 se selecciona de entre el grupo que consiste en H, CF_3 , COR^9 , $COOR^{10}$, SOR^{10} , SO_2R^{10} , CN y NO_2 ; preferentemente R^5 se selecciona de entre el grupo que consiste en H, CF_3 , CN, y NO_2

10 R^6 se selecciona de entre el grupo que consiste en OH, halógeno, $-NO_2$, $-N^+(Me)_3(W)$, $-I^+R^{11}(W)$, $-O(CH_2)_n-LG$ y $-(OCH_2CH_2)_m-LG$; preferentemente R^6 se selecciona de entre el grupo que consiste en OH, halógeno, $-N^+(Me)_3(W)$, $-O(CH_2)_n-LG$ y $-(OCH_2CH_2)_m-LG$;

n es 1-3;

15 y m es 2-3;

con la condición de que si R^4 presenta el significado de halógeno, $-NO_2$, $-N^+(Me)_3(W)$ o $-I^+R^{11}(W)$, R^3 presente el significado de CF_3 , COR^9 , $COOR^{10}$, SOR^{10} , SO_2R^{10} , CN o NO_2 , y con la condición de que si R^6 presenta el significado de halógeno, $-NO_2$, $-N^+(Me)_3(W)$ o $-I^+R^{11}(W)$, R^5 presente el significado de CF_3 , COR^9 , $COOR^{10}$, SOR^{10} , SO_2R^{10} , CN o NO_2 ;

20 incluyendo isómeros E y Z y diastereómeros, mezclas de los mismos, y cualquier sal farmacéuticamente aceptable o complejo de los mismos.

25 8. Compuestos según la reivindicación 7,

en los que

30 R^1 es hidrógeno o un grupo protector de amina; en los que la expresión "grupo protector de amina", como se utiliza en la presente memoria por sí misma o como parte de otro grupo, es conocida por u obvia para un experto en la materia, que se selecciona de entre, pero no se limita a, una clase de grupos protectores, a saber, carbamatos, amidas, imidas, N-alquilaminas, N-arilaminas, aminas, enaminas, boranos, grupos protectores de N-P, N-sulfenilo, N-sulfonilo y N-sililo, en los que el "grupo protector de amina" es preferentemente carbobenciloxi (Cbz), p-metoxibencilcarbonilo (Moz o MeOZ), *tert*-butiloxicarbonilo (BOC), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (FMOC), bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), 3,4-dimetoxibencilo (DMPM), p-metoxifenilo (PMP), trifenilmetilo (trilito), metoxifenildifenilmetilo (MMT), o el grupo amino protegido es un 1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isindol-2-ilo (ftalimido) o un grupo azido; R^2 es hidrógeno o un grupo protector de carboxilo; en los que la expresión "grupo protector de carboxilo", como se utiliza en la presente memoria por sí misma o como parte de otro grupo es conocida por u obvia para un experto en la materia, que se selecciona de entre, pero no se limita a, una clase de grupos protectores, a saber, ésteres, amidas e hidrazidas, en los que el "grupo protector de carboxilo" es preferentemente metilo, etilo, propilo, butilo, *tert*-butilo, alilo, bencilo, 4-metoxibencilo o 4-metoxifenilo.

45 en los que por lo menos uno de R^1 y R^2 no es H; R^3 es H, F, CF_3 , CN y NO_2 ;

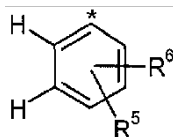
R^4 es OH, halógeno, $-N^+(Me)_3(W)$, $-O(CH_2)_n-LG$, $-(OCH_2CH_2)_m-LG$, Q, $-OCH_2-Q$; $-CH_2-CH_2-Q$, $-CH=CH-Q$ y $-C\equiv C-Q$;

50 X es CH o N;

55 LG es un grupo saliente; en los que la expresión "grupo saliente", como se utiliza en la presente memoria por sí misma o como parte de otro grupo es conocida por u obvia para un experto en la materia, y significa que un átomo o grupo de átomos es separable de una sustancia química mediante un agente nucleófilo, en los que preferentemente el "grupo saliente" es fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, o un grupo saliente de sulfonato, incluyendo pero de manera no limitativa metilsulfoniloxi, (4-metilfenil)sulfoniloxi, trifluormetilsulfoniloxi, nonafluorobutilsulfoniloxi, (4-bromofenil)sulfoniloxi, (4-nitrofenil)sulfoniloxi, (2-nitrofenil)sulfoniloxi, (4-isopropilfenil)sulfoniloxi, (2,4,6-tri-isopropil-fenil)-sulfoniloxi, (2,4,6-trimetilfenil)sulfoniloxi, (4-*tert*butilfenil)sulfoniloxi, (4-metoxifenil)sulfoniloxi;

60 W es $CF_3(S(O)_2O^-$, anión bromuro y $CF_3C(O)O^-$;

Q es un grupo



5 en el que * indica el átomo de conexión de Q;
 R^5 es H, CF_3 , CN y NO_2 ;
 R^6 es OH, halógeno, $-N^+(Me)_3(W)$, $-O(CH_2)_n-LG$ y $-(OCH_2CH_2)_m-LG$;
 n es 1-3;
 y m es 2-3;

10 con la condición de que si R^4 presenta el significado de halógeno o $-N^+(Me)_3(W)$, R^3 presente el significado de CF_3 , CN o NO_2 , y

con la condición de que si R^6 presenta el significado de halógeno o $-N^+(Me)_3(W)$, R^5 presente el significado de CF_3 , CN o NO_2 ;

15 incluyendo isómeros E y Z y diastereómeros y mezclas de los mismos.

9. Compuestos según la reivindicación 7 u 8,

20 en los que

R^1 es hidrógeno o un grupo protector de amina seleccionado de entre el grupo que comprende *tert*-butiloxicarbonilo (BOC), carbobenciloxi (Cbz) y 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (FMOC);

25 R^2 es hidrógeno o un grupo protector de carboxilo seleccionado de entre el grupo que comprende metilo, etilo, propilo, *tert*-butilo, bencilo y *p*-metoxibencilo;

en los que por lo menos uno de R^1 y R^2 no es H;

R^3 es H, F, CF_3 , CN y NO_2 ;

R^4 es OH, halógeno, $-N^+(Me)_3(W)$, $-O(CH_2)_n-LG$, $-(OCH_2CH_2)_m-LG$, Q, $-OCH_2-Q$; $-CH_2-CH_2-Q$, $-CH=CH-Q$ y $-C\equiv C-Q$;

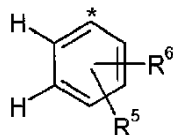
30 X es CH o N;

LG es un grupo saliente seleccionado de entre el grupo que comprende metilsulfoniloxi y (4-metilfenil)sulfoniloxi;

W es $CF_3(S(O)_2O^-$, anión bromuro y $CF_3C(O)O^-$;

Q es un grupo

35



40 en el que * indica el átomo de conexión de Q;
 R^5 es H, CF_3 , CN y NO_2 ;
 R^6 es OH, halógeno, $-N^+(Me)_3(W)$, $-O(CH_2)_n-LG$ y $-(OCH_2CH_2)_m-LG$;
 n es 1-3;
 y m es 2-3;

45 con la condición de que si R^4 presenta el significado de halógeno o $-N^+(Me)_3(W)$, R^3 presente el significado de CF_3 , CN o NO_2 , y con la condición de que si R^6 presenta el significado de halógeno o $-N^+(Me)_3(W)$, R^5 presente el significado de CF_3 , CN o NO_2 ;

incluyendo isómeros E y Z y diastereómeros y mezclas de los mismos.

50 10. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9,

en los que

55 R^1 es *tert*-butiloxicarbonilo (BOC);
 R^2 es metilo o *tert*-butilo;
 en los que por lo menos uno de R^1 y R^2 no es H;
 R^3 es H;
 R^4 es $-O(CH_2)_n-LG$;

X es N;
 LG es metilsulfoniloxi y (4-metilfenil)sulfoniloxi;
 y n es 1-3;

5 incluyendo isómeros E y Z y diastereómeros y mezclas de los mismos.

11. Compuestos de Fórmula I según la reivindicación 7:

- 10 4-{3-[(3R)-3-(((1S)-3-metoxi-1-[3-(2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi)etoxi)-fenil]-3-oxopropil)carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,
- 15 4-{3-[(3R)-3-({3-metoxi-1-[4-(2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi)etoxi]fenil]-3-oxopropil)carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,
- 20 4-{3-[(3R)-3-(((1S)-3-*tert*-butoxi-1-[4-(2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi)etoxi]fenil)-3-oxopropil)carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,
- 25 4-{3-[(3R)-3-(((1S)-3-metoxi-1-[5-(2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi)etoxi]piridin-3-il)-3-oxopropil)carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,
- 30 4-{3-[(3R)-3-({3-metoxi-1-[5-(2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi)etoxi]-fenil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil}piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,
- 35 4-{3-[(3R)-3-(((1S)-3-*tert*-butoxi-1-[5-(4-(2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi)-etoxi)fenil]piridin-3-il)-3-oxopropil)carbamoil}piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,
- 40 4-{3-[(3R)-3-({1-[5-(4-cloro-3-cianofenil)]piridin-3-il}-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil}piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,
- 45 4-{3-[(3R)-3-({1-[5-(4-cloro-3-nitrofenil)]piridin-3-il}-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil}piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,
- 50 4-{3-[(3R)-3-({1-[5-(4-fluoro-4'-(2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi)etoxi]bifenil-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil}piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,
- 55 4-{3-[(3R)-3-(((1S)-3-*tert*-butoxi-1-(5-[[4-(2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi)-etoxi]fenil]etinil]piridin-3-il)-3-oxopropil)carbamoil}piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,
- 60 4-{3-[(3R)-3-(((1S)-3-*tert*-butoxi-1-(5-{2-[4-(2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi)etoxi]fenil]etil]piridin-3-il)-3-oxopropil)carbamoil}piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,
- 65 4-{3-[(3R)-3-(((1S)-3-*tert*-butoxi-1-(5-{2-[3-(2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi)etoxi]fenil]etil]piridin-3-il)-3-oxopropil)carbamoil}piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,
- 4-{3-[(3R)-3-({1-(4-hidroxifenil)-3-metoxi-3-oxopropil}carbamoil}piperidin-1-il)-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,
- 4-{3-[(3R)-3-(((1S)-1-[3-hidroxifenil]-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil)-piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,
- 4-{3-[(3R)-3-(((1S)-1-[5-(hidroxi)piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil}piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-

carboxilato de *tert*-butilo,

4-{3-[(3*R*)-3-((1-[5-(3-hidroxifenil)piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,

4-{3-[(3*R*)-3-((1-[5-(4-hidroxifenil)piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,

4-{3-[(3*R*)-3-((1-[5-(2-hidroxifenil)piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,

4-{3-[(3*R*)-3-((1-(5-fluoro-4'-hidroxibifenil-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil)carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,

4-{3-[(3*R*)-3-((1*S*)-3-*tert*-butoxi-1-(4-hidroxifenil)-3-oxopropil)carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,

4-{3-[(3*R*)-3-((1*S*)-3-*tert*-butoxi-1-(5-hidroxipiridin-3-il)-3-oxopropil)carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,

4-{3-[(3*R*)-3-((1*S*)-3-*tert*-butoxi-1-[5-(4-hidroxifenil)piridin-3-il]-3-oxopropil)carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,

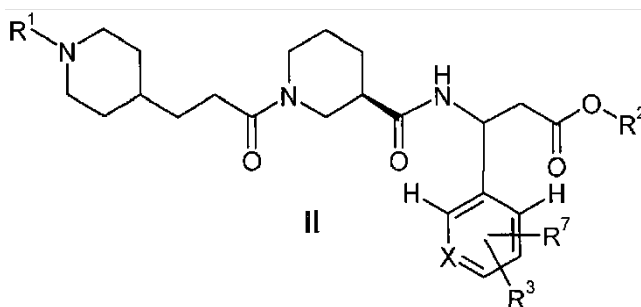
4-{3-[(3*R*)-3-((3-*tert*-butoxi-1-[5-(4-hidroxifenil)etiril]piridin-3-il)-3-oxopropil)carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,

4-{3-[(3*R*)-3-((1*S*)-3-*tert*-butoxi-1-[5-[(3-hidroxifenil)etiril]piridin-3-il]-3-oxopropil)carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,

4-{3-[(3*R*)-3-((3-*tert*-butoxi-1-[5-[2-(4-hidroxifenil)etil]piridin-3-il)-3-oxopropil)carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,

4-{3-[(3*R*)-3-((3-*tert*-butoxi-1-[5-[2-(3-hidroxifenil)etil]piridin-3-il)-3-oxopropil)carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,

12. Compuestos de Fórmula II:



en los que

R^1 es hidrógeno o un grupo protector de amina; en los que la expresión “grupo protector de amina”, como se utiliza en la presente memoria por sí misma o como parte de otro grupo, es conocida por u obvia para un experto en la materia, que se selecciona de entre, pero no se limita a, una clase de grupos protectores, a saber, carbamatos, amidas, imidas, N-alquilaminas, N-arilaminas, iminas, enaminas, boranos, grupos protectores de N-P, N-sulfenilo, N-sulfonilo y N-sililo, en los que el “grupo protector de amina” es preferentemente carbobenciloxi (Cbz), *p*-metoxibencilcarbonilo (Moz o MeOZ), *tert*-butiloxicarbonilo (BOC), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 3,4-dimetoxibencilo (DMPM), *p*-metoxifenilo (PMP), trifenilmetilo (trilito), metoxifenildifenilmetilo (MMT) o el grupo amino protegido es un 1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo (ftalimido) o un grupo azido;

R^2 es hidrógeno o un grupo protector de carboxilo; en los que la expresión “grupo protector de carboxilo”, como se utiliza en la presente memoria por sí misma o como parte de otro grupo, es conocida por u obvia para un experto en la materia, que se selecciona de entre, pero no se limita a, una clase de grupos protectores, a saber, ésteres, amidas e hidrazidas, en los que el “grupo protector de carboxilo” es preferentemente metilo, etilo, propilo, butilo, *tert*-butilo, alilo, bencilo, 4-metoxibencilo o 4-metoxifenilo; en los

que por lo menos uno de R¹ y R² no es hidrógeno;

R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, F, CF₃, COR⁹, COOR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰, CN y NO₂;
preferentemente R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, F, CF₃, CN, NO₂;

R⁷ se selecciona de entre el grupo que consiste en Y, -O(CH₂)_n-Y, -(OCH₂CH₂)_m-Y, Z, -OCH₂-Z; -CH₂-CH₂-Z, -CH=CH-Z y -C≡C-Z;

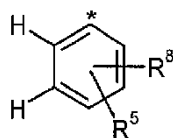
X se selecciona de entre CH o N;

Y se selecciona de entre ¹⁸F o F;

R⁹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆); preferentemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), más preferentemente hidrógeno, metilo, etilo o *terc*-butilo;

R¹⁰ es alquilo (C₁-C₆); preferentemente alquilo (C₁-C₄), más preferentemente metilo, etilo o *terc*-butilo;

Z es un grupo



en el que * indica el átomo de conexión de Z;

R⁵ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, CF₃, COR⁹, COOR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰, CN y NO₂;
preferentemente R⁵ se selecciona de entre el grupo que consiste en H, CF₃, CN, NO₂;

R⁸ se selecciona de entre el grupo que consiste en Y, -O(CH₂)_n-Y y -(OCH₂CH₂)_m-Y;

n es 1-3;

y m es 2-3;

con la condición de que si R⁷ presenta el significado de Y, R³ presente el significado de CF₃, COR⁹, COOR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰, CN o NO₂, y

con la condición de que si R⁸ presenta el significado de Y, R⁵ presente el significado de CF₃, COR⁹, COOR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰, CN o NO₂;

incluyendo isómeros E y Z y diastereómeros, mezclas de los mismos, y cualquier sal farmacéuticamente aceptable o complejo de los mismos.

13. Compuestos según la reivindicación 12,

en los que

R¹ es hidrógeno o un grupo protector de amina; en los que la expresión "grupo protector de amina", como se utiliza en la presente memoria por sí misma o como parte de otro grupo, es conocida por u obvia para un experto en la materia, que se selecciona de entre, pero no se limita a, una clase de grupos protectores, a saber, carbamatos, amidas, imidas, N-alquilaminas, N-arilaminas, iminas, enaminas, boranos, grupos protectores de N-P, N-sulfenilo, N-sulfonilo y N-sililo, y en los que el "grupo protector de amina" es preferentemente carbobenciloxi (Cbz), *p*-metoxibencilcarbonilo (Moz o MeOZ), *terc*-butiloxicarbonilo (BOC), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 3,4-dimetoxibencilo (DMPM), *p*-metoxifenilo (PMP), trifenilmetilo (trilito), metoxifenildifenilmetilo (MMT), o el grupo amino protegido es un 1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo (ftalimido) o un grupo azido;

R² es hidrógeno o un grupo protector de carboxilo; en los que la expresión "grupo protector de carboxilo", como se utiliza en la presente memoria por sí misma o como parte de otro grupo, es conocida por u obvia para un experto en la materia, que se selecciona de entre, pero no se limita a, una clase de grupos protectores, a saber, ésteres, amidas e hidrazidas, en los que el "grupo protector de carboxilo" es preferentemente metilo, etilo, propilo, butilo, *terc*-butilo, alilo, bencilo, 4-metoxibencilo o 4-metoxifenilo; en los que por lo menos uno de R¹ y R² no es hidrógeno;

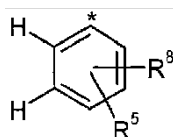
R³ es H, F, CF₃, CN y NO₂;

R⁷ es Y, -O(CH₂)_n-Y, -(OCH₂CH₂)_m-Y, Z, -OCH₂-Z; -CH₂-CH₂-Z, -CH=CH-Z o -C≡C-Z;

X es CH o N;

Y es ¹⁸F o F;

Z es un grupo



en el que * indica el átomo de conexión de Z;

R⁵ es H, CF₃, CN y NO₂;

R⁸ es Y, -O(CH₂)_n-Y o -(OCH₂CH₂)_m-Y;

n es 1-3;

y m es 2-3;

con la condición de que si R⁷ presenta el significado de Y, R³ presente el significado de CF₃, CN o NO₂, y con la condición de que si R⁸ presenta el significado de Y, R⁵ presente el significado de CF₃, CN o NO₂; incluyendo isómeros E y Z y diastereómeros y mezclas de los mismos.

14. Compuestos según la reivindicación 12 o 13,

en los que

R¹ es hidrógeno o un grupo protector de amina seleccionado de entre el grupo que comprende *tert*-butiloxicarbonilo (BOC), carbobenciloxi (Cbz) y 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (FMOC);

R² es hidrógeno o un grupo protector de carboxilo seleccionado de entre el grupo que comprende metilo, etilo, propilo, *tert*-butilo, bencilo y *p*-metoxibencilo;

en los que por lo menos uno de R¹ y R² no es hidrógeno;

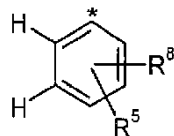
R³ es H, F, CF₃, CN y NO₂;

R⁷ es Y, -O(CH₂)_n-Y, -(OCH₂CH₂)_m-Y, Z, -OCH₂-Z; -CH₂-CH₂-Z, -CH=CH-Z o -C≡C-Z;

X es N;

Y es ¹⁸F o F;

Z es un grupo



en el que * indica el átomo de conexión de Z;

R⁵ es H, CF₃, CN y NO₂;

R⁸ es Y, -O(CH₂)_n-Y o -(OCH₂CH₂)_m-Y;

n es 1-3;

y m es 2-3;

con la condición de que si R⁷ presenta el significado de Y, R³ presente el significado de CF₃, CN o NO₂ y con la condición de que si R⁸ presenta el significado de Y, R⁵ presente el significado de CF₃, CN o NO₂; incluyendo isómeros E y Z y diastereómeros y mezclas de los mismos.

15. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14,

en los que

R¹ es *tert*-butiloxicarbonilo (BOC);

R² es metilo o *tert*-butilo;

en los que por lo menos uno de R¹ y R² no es hidrógeno;

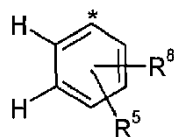
R³ es H;

R⁷ es -O(CH₂)_n-Y;

X es N;

Y es ¹⁸F o F;

Z es un grupo



en el que * indica el átomo de conexión de Z;

R⁵ es H, CF₃, CN y NO₂;

R⁸ es Y, -O(CH₂)_n-Y o -(OCH₂CH₂)_m-Y;

n es 1-3;

y m es 2-3;

con la condición de que si R⁷ presenta el significado de Y, R³ presente el significado de CF₃, CN o NO₂, y con la condición de que si R⁸ presenta el significado de Y, R⁵ presente el significado de CF₃, CN o NO₂; incluyendo isómeros E y Z y diastereómeros y mezclas de los mismos.

5 16. Compuestos de Fórmula II según la reivindicación 12:

10 ácido 3-(((3R)-1-{3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-il]carbonil)-amino)-3-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]propanoico,

10 ácido 3-(((3R)-1-{3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-il]carbonil)-amino)-3-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]propanoico,

15 4-{3-[(3R)-3-((1S)-3-*tert*-butoxi-1-[5-(2-fluoroetoxi)piridin-3-il]-3-oxopropil]carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,

15 4-{3-[(3R)-3-((1S)-1-(3-{2-[2-(2-fluoroetoxi)etoxi]etoxi)fenil]-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,

20 4-{3-[(3R)-3-((1S)-1-(5-{2-[2-(2-fluoroetoxi)etoxi]etoxi)piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,

20 4-{3-[(3R)-3-((1S)-1-[5-(3-(2-fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,

25 ácido 3-(((3R)-1-{3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-il]carbonil)-amino)-3-[5-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il]propanoico,

30 4-(3-((3R)-3-((1S)-1-[5-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,

30 ácido 3-(((3R)-1-{3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-il]carbonil)-amino)-3-[5-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il]propanoico,

35 4-(3-((3R)-3-((1S)-1-[5-[2-(2-fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,

40 ácido 3-(((3R)-1-{3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-il]carbonil)-amino)-3-[5-[2-(2-fluoroetoxi)fenil]piridin-3-il]propanoico,

40 4-{3-[(3R)-3-((1S)-1-[5-(3-ciano-4-fluorofenil]piridin-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,

45 ácido 3-(((3R)-1-{3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-il]carbonil)-amino)-3-[5-(3-ciano-4-fluorofenil]piridin-3-il]propanoico,

45 4-{3-[(3R)-3-((1S)-1-[5-(4-ciano-3-fluorofenil]piridin-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,

50 ácido 3-(((3R)-1-{3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-il]carbonil)-amino)-3-[5-(4-ciano-3-fluorofenil]piridin-3-il]propanoico,

50 4-{3-[(3R)-3-((1S)-1-[5-(4-fluoro-3-nitrofenil]piridin-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,

55 ácido 3-(((3R)-1-{3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-il]carbonil)-amino)-3-[5-(4-fluoro-3-nitrofenil]piridin-3-il]propanoico,

60 4-{3-[(3R)-3-((1S)-1-[5-[(3-ciano-4-fluorobencil)oxi]piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,

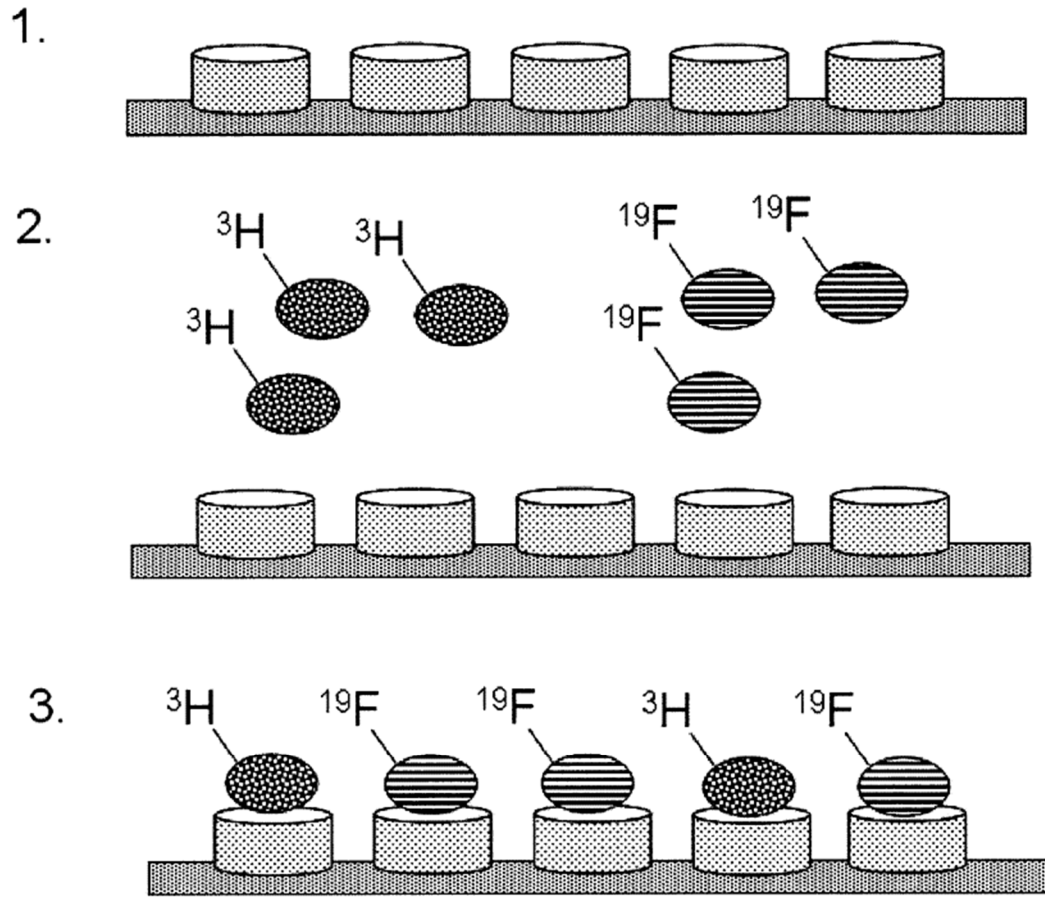
60 4-{3-[(3R)-3-((1S)-1-[5-[(4-ciano-3-fluorobencil)oxi]piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,

65 4-{3-[(3R)-3-((1S)-3-*tert*-butoxi-1-(5-[[4-(2-fluoroetoxi)fenil]etinil]-piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil)piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,

- 4-{{3-[(3R)-3-[[{(1S)-3-*tert*-butoxi-1-(5-[[3-(2-fluoroetoxi)fenil]etil]piridin-3-il)3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,
- 5 4-{{3-[(3R)-3-{{1-[5-fluoro-4'-(2-fluoroetoxi)bifenil-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,
- 10 ácido 3-[[{(3R)-1-{{3-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil]piperidin-3-il]carbonil]amino)-3-[5-fluoro-4'-(2-fluoroetoxi)bifenil-3-il]propanoico,
- 4-{{3-[(3R)-3-[[{(1S)-3-*tert*-butoxi-1-{{[3-(2-fluoroetoxi)fenil]etil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,
- 15 4-{{3-[(3R)-3-[[{(1S)-3-*tert*-butoxi-1-{{[3-(2-fluoroetoxi)fenil]etil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,
- (*E/Z*) 4-{{3-[(3R)-3-[[{(1S)-3-*tert*-butoxi-1-{{[3-(2-fluoroetoxi)fenil]etenil]-piridin-3-il)3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,
- 20 4-{{3-[(3R)-3-[[{(1S)-1-{{3-[2-¹⁸F]fluoroetoxi]fenil]-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,
- 25 ácido (3S)-3-[[{(3R)-1-{{3-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil]piperidin-3-il]-carbonil]amino)-3-{{3-[2-¹⁸F]fluoroetoxi]fenil]propanoico,
- 4-{{3-[(3R)-3-{{1-{{4-(2-¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]-3-metoxi-3-oxopropil]-carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,
- 30 ácido 3-[[{(3R)-1-{{3-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil]piperidin-3-il]carbonil]amino)-3-{{4-[2-¹⁸F]fluoroetoxi]fenil]propanoico,
- 4-{{3-[(3R)-3-[[{(1S)-3-*tert*-butoxi-1-{{5-(2-¹⁸F]fluoroetoxi)piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,
- 35 4-{{3-[(3R)-3-[[{(1S)-1-{{5-(2-¹⁸F]fluoroetoxi)piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,
- 40 ácido (3S)-3-[[{(3R)-1-{{3-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil]piperidin-3-il]carbonil]amino)-3-{{5-[2-¹⁸F]fluoroetoxi]piridin-3-il]propanoico,
- 4-{{3-[(3R)-3-[[1-{{5-[2-¹⁸F]fluoroetoxi]piridin-3-il]-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,
- 45 ácido 3-[[{(3R)-1-{{3-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil]piperidin-3-il]-carbonil]amino)-3-{{5-[2-¹⁸F]fluoroetoxi]piridin-3-il]propanoico,
- 4-{{3-[(3R)-3-[[{(1S)-1-{{5-{{4-[2-¹⁸F]fluoroetoxi]fenil]piridin-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,
- 50 ácido (3S)-3-[[{(3R)-1-{{3-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil]piperidin-3-il]-carbonil]amino)-3-{{5-{{4-[2-¹⁸F]fluoroetoxi]fenil]piridin-3-il]propanoico,
- 4-{{3-[(3R)-3-[[{(1S)-3-*tert*-butoxi-1-{{5-{{4-[2-¹⁸F]fluoroetoxi]fenil]piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,
- 55 4-{{3-[(3R)-3-[[1-{{5-{{3-ciano-4-¹⁸F]fluorofenil]piridin-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,
- 60 ácido 3-[[{(3R)-1-{{3-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil]piperidin-3-il]carbonil]amino)-3-{{5-{{3-ciano-4-¹⁸F]fluorofenil]piridin-3-il]propanoico,
- 4-{{3-[(3R)-3-[[1-{{5-{{4-ciano-3-¹⁸F]fluorofenil]piridin-3-il)-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxopropil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,
- 65 ácido 3-[[{(3R)-1-{{3-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil]piperidin-3-il]carbonil]amino)-3-{{5-{{4-ciano-3-¹⁸F]fluorofenil]piridin-3-il]propanoico,

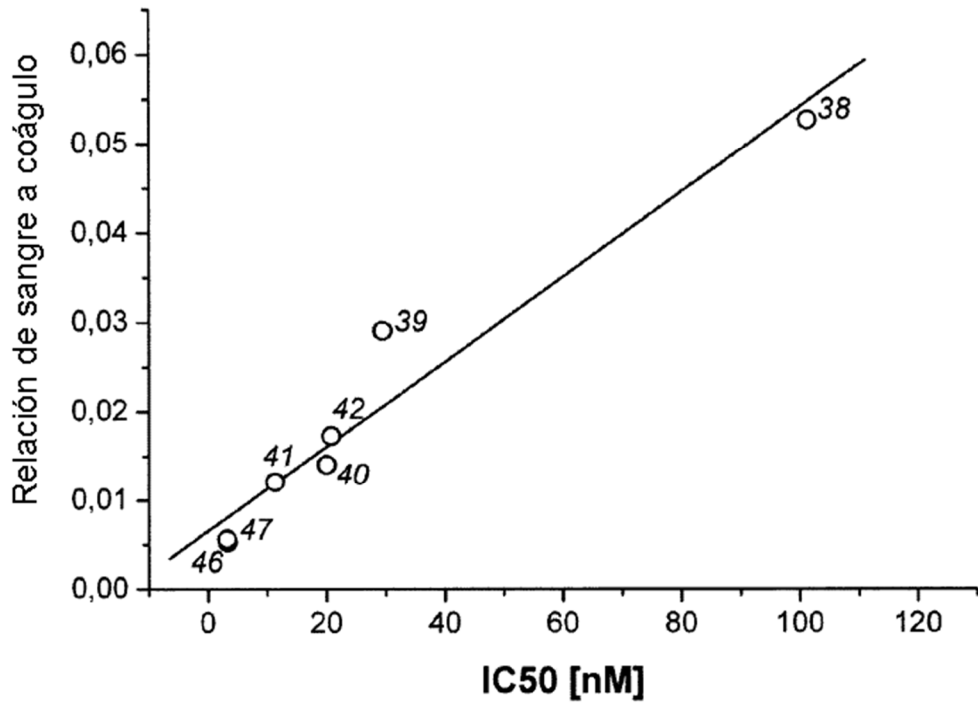
- 4-{{3-[(3*R*)-3-{{(1*S*)-3-*tert*-butoxi-1-(5-{{4-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil}etinil)piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil}piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,
- 5 4-{{3-[(3*R*)-3-{{(1*S*)-3-*tert*-butoxi-1-(5-{{3-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil}etinil)piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil}piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,
- 4-{{3-[(3*R*)-3-{{(1*S*)-3-*tert*-butoxi-1-{{4-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil}etil)piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil}piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,
- 10 4-{{3-[(3*R*)-3-{{(1*S*)-3-*tert*-butoxi-1-{{3-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil}etil)piridin-3-il)-3-oxopropil]carbamoil}piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,
- 15 4-{{3-[(3*R*)-3-{{1-[3-(2-{2-[¹⁸F]fluoroetoxi)etoxi}etoxi)fenil]-3-metoxi-3-oxopropil]carbamoil}piperidin-1-il]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,
- ácido 3-{{[(3*R*)-1-{3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoil}piperidin-3-il]carbonil}-amino)-3-[3-(2-{2-[¹⁸F]fluoroetoxi}etoxi)etoxi)fenil]propanoico,
- 20 17. Utilización de los compuestos de Fórmula III o las mezclas de los mismos para la elaboración de agentes de diagnóstico, especialmente para la formación de imágenes de trombos.
18. Kit que comprende un vial sellado que contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de Fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, estereoisómeros del mismo y sus mezclas, y sales adecuadas de bases y ácidos inorgánicos u orgánicos del mismo, hidratos, complejos, ésteres, amidas, y solvatos del mismo.
- 25

Figura 1



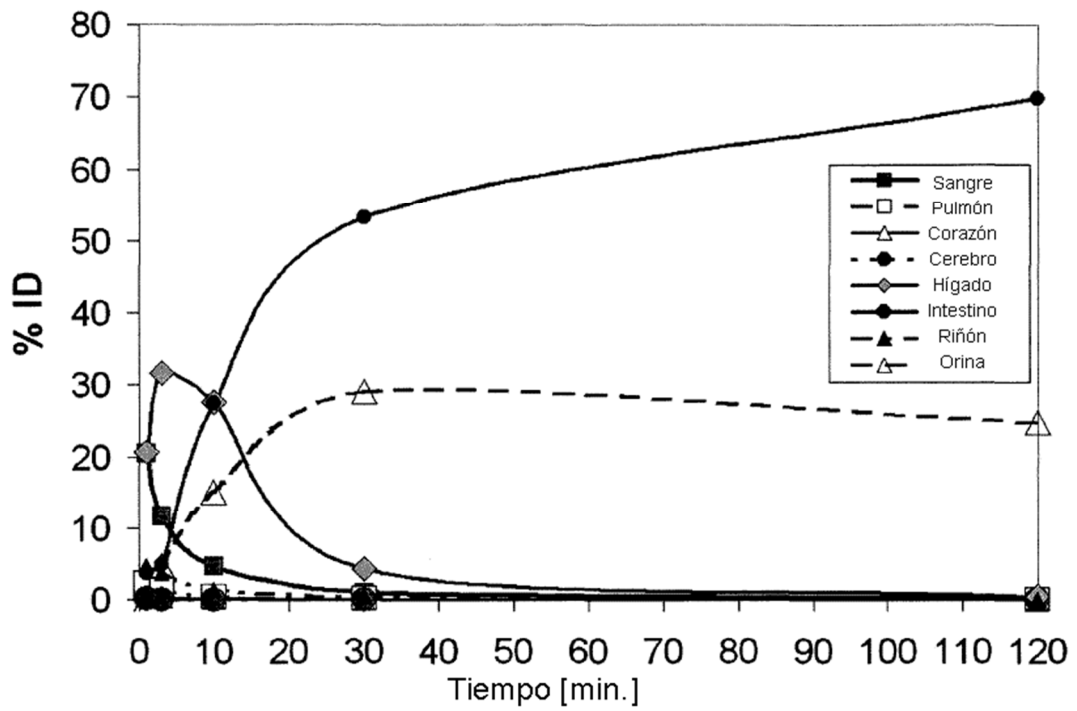
Ensayo de afinidad

Figura 2



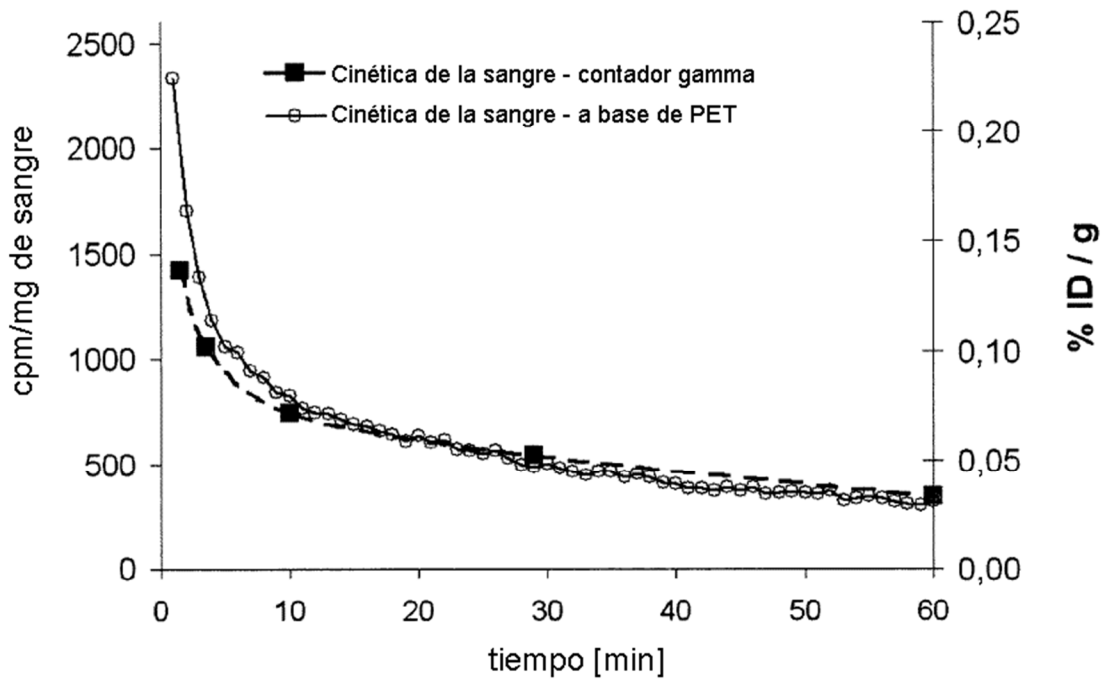
Relación de sangre a coágulo *in vitro* frente a valores de IC50 de los compuestos investigados

Figura 3



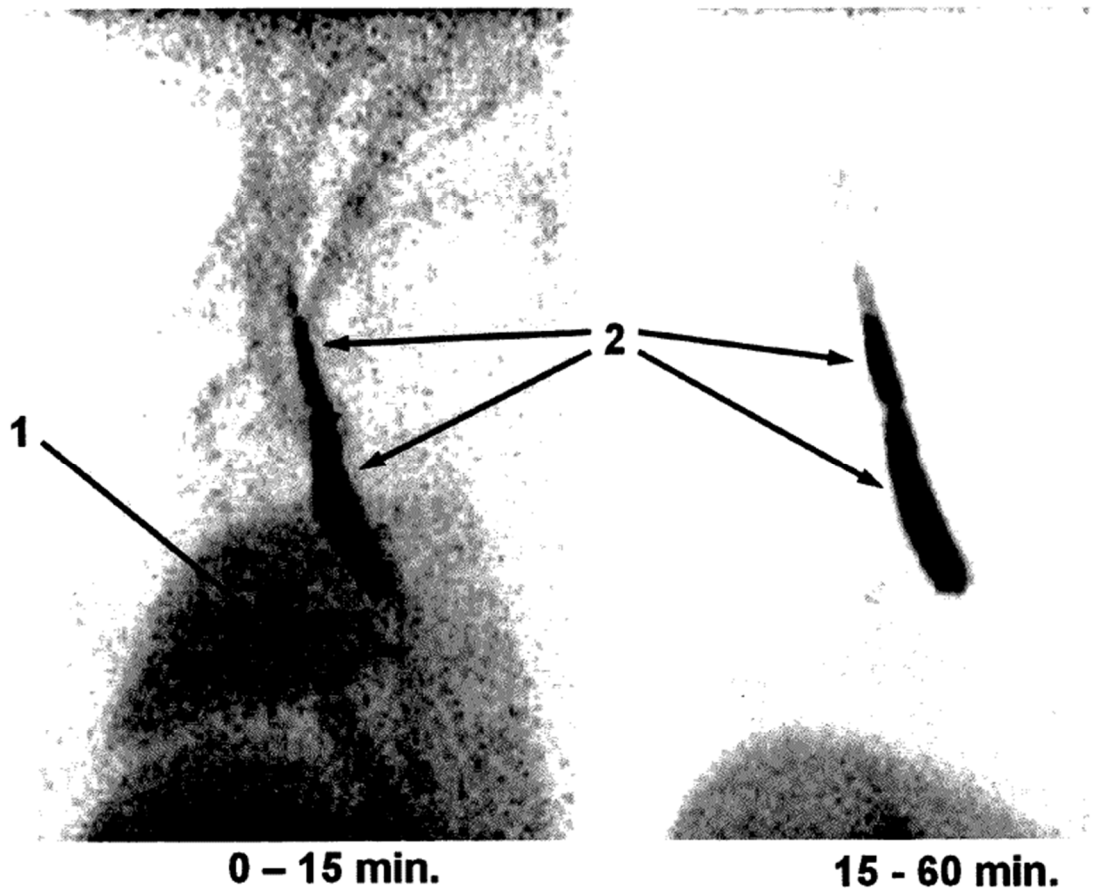
Biodistribución del compuesto descrito en el ejemplo 41 en ratones

Figura 4



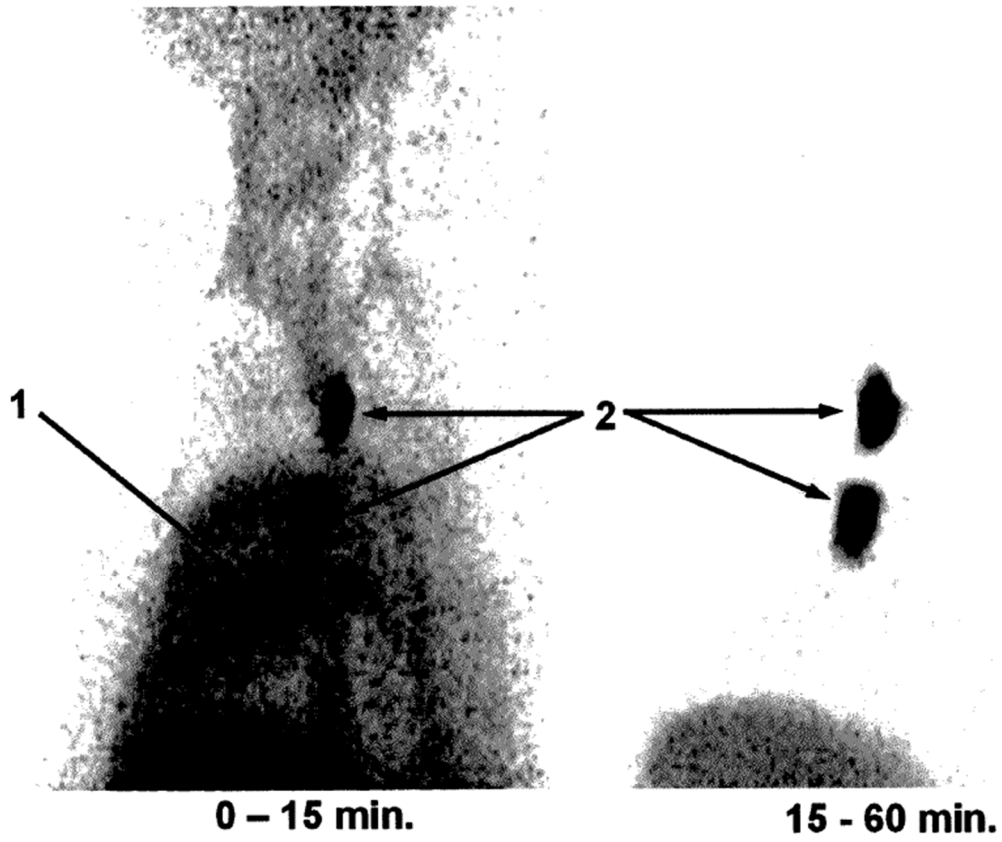
Cinética de la sangre del compuesto descrito en el ejemplo 40 en macaco

Figura 5



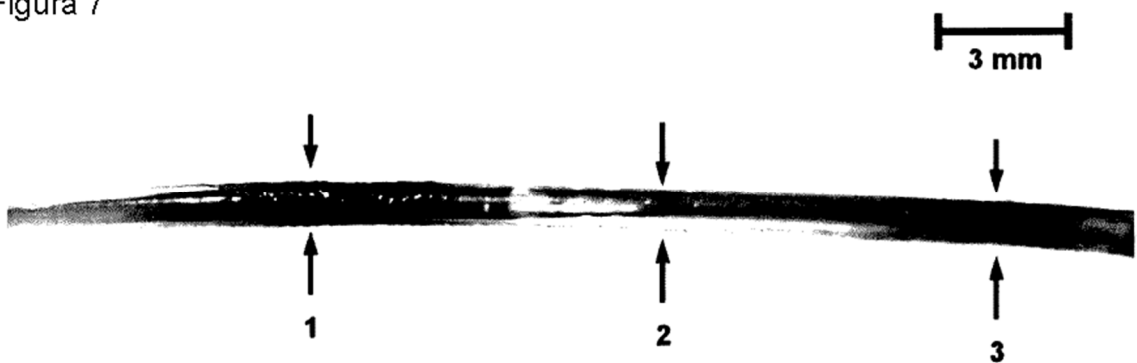
Formación de imágenes mediante PET de un trombo arterial en un macaco

Figura 6



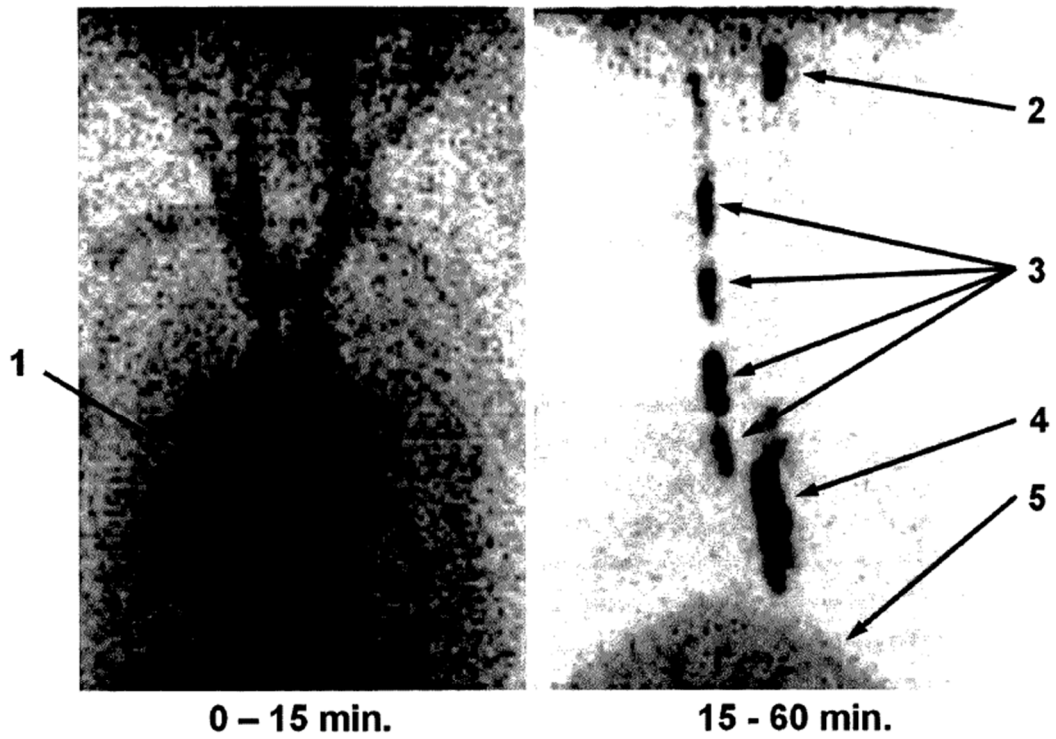
Formación de imágenes mediante PET de un trombo arterial en un macaco

Figura 7



Trombos arteriales eliminados del mono 2:

Figura 8



Formación de imágenes mediante PET de trombos arteriales y venosos en macaco con la dosis reducida de trazador de 15 MBq por animal