

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 652 454**

(51) Int. Cl.:

C07D 265/30 (2006.01) **C07D 403/12** (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01) **C07D 405/12** (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01) **C07D 413/12** (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) **C07D 413/14** (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) **C07D 471/04** (2006.01)
A61K 31/5375 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.03.2012 PCT/JP2012/056750**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **20.09.2012 WO12124775**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2012 E 12757539 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017 EP 2687518**

(54) Título: **Compuesto heterocíclico saturado que contiene nitrógeno**

(30) Prioridad:

16.03.2011 JP 2011058338

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.02.2018

(73) Titular/es:

SHANGHAI PHARMACEUTICALS HOLDING CO., LTD. (50.0%)
No. 200 Taicang Road
Shanghai 200020, CN y
MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION (50.0%)

(72) Inventor/es:

IIJIMA, TORU;
SUGAMA, HIROSHI;
KAWAGUCHI, TAKAYUKI;
SHEN, JINGKANG;
XIA, GUANGXIN;
XIE, JIANSHU y
HIRAI, MIKI

(74) Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

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

Compuesto heterocíclico saturado que contiene nitrógeno

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a compuestos heterocíclicos saturados que contienen nitrógeno que son útiles como medicamento, especialmente como inhibidores de renina, a las sales farmacéuticamente aceptables y a los intermedios de los mismos.

Técnica anterior

Se espera que los inhibidores de renina sean medicamentos para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades tales como hipertensión, insuficiencia cardíaca, nefropatía diabética y similares, y se describen derivados de piperidina sustituidos en las posiciones 3,4, por ejemplo (Bibliografía relacionada con Patentes 1). Pero no se describe en la bibliografía ningún derivado de morfolina.

También el documento WO 2008/153182 describe algunos derivados de morfolina pero son compuestos que tienen una fórmula I en donde R es un átomo de hidrógeno (Bibliografía relacionada con Patentes 2).

Lista de citas

Bibliografía relacionada con Patentes

25 Bibliografía relacionada con Patentes 1: documento WO 06/069788 (US 2009/0312304A)
Bibliografía relacionada con Patentes 2: documento WO 2008/153182 (US 2010/0240644A)

Descripción de la invención

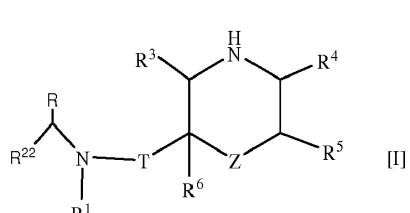
30 Problema técnico

La presente invención proporciona nuevos compuestos heterocíclicos saturados que contienen nitrógeno que tienen una actividad excelente para inhibir la renina.

35 Solución al problema

Para resolver el problema, los autores de la presente invención han estudiado exhaustivamente para encontrar nuevos compuestos heterocíclicos saturados que contienen nitrógeno que tienen una actividad excelente para inhibir la renina y finalmente han completado la presente invención.

40



en donde R¹ es un grupo cicloalquilo o un grupo alquilo no sustituido; R²² es

50 1) un grupo arilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi, un grupo alcoxi sustituido con un grupo alcoxi, un grupo alcoxi sustituido con un grupo alquilcarbonilamino, un grupo alcoxi sustituido con un grupo arilcarbonilamino, un grupo alcoxi sustituido con un grupo carbonilamino sustituido con heterociclo, grupo alcoxi sustituido con un grupo cicloalquilcarbonilamino, un grupo alcoxi sustituido con un grupo alcoxycarbonilamino, un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxycarbonilamino, un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi sustituido con un grupo alcoxi, un grupo alcoxi sustituido con un grupo arilo, grupo hidroxilo, un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi, un grupo oxo, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilo sustituido con un átomo de halógeno, un grupo arilloxi, un grupo arilo, un grupo arilo sustituido con un grupo alcoxi, un

55

- con un grupo alcoxi, un grupo alcoxi sustituido con un grupo alquilcarbonilamino, un grupo alcoxi sustituido con un grupo arilcarbonilamino, un grupo alcoxi sustituido con un grupo carbonilamino sustituido con heterociclo, un grupo alcoxi sustituido con un grupo cicloalquilcarbonilamino, un grupo alcoxi sustituido con un grupo alcoxcarbonilamino, un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxcarbonilamino, un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi sustituido con un grupo alcoxi, un grupo alcoxi sustituido con un grupo arilo, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi, un grupo oxo, un átomo de halógeno, un grupo alquilo sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilo sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ariloxi, un grupo arilo, un grupo arilo sustituido con un grupo alcoxi, un grupo heterocíclico, un grupo ciano, un grupo alcanoilo C₂-C₇, un grupo carbamoilo o un grupo carbamoilo sustituido con un grupo alquilo, o
- 26) un grupo imidazopiridinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi, un grupo alcoxi sustituido con un grupo alcoxi, un grupo alcoxi sustituido con un grupo alquilcarbonilamino, un grupo alcoxi sustituido con un grupo arilcarbonilamino, un grupo alcoxi sustituido con un grupo carbonilamino sustituido con heterociclo, un grupo alcoxi sustituido con un grupo cicloalquilcarbonilamino, un grupo alcoxi sustituido con un grupo alcoxcarbonilamino, un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxcarbonilamino, un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi sustituido con un grupo alcoxi, un grupo alcoxi sustituido con un grupo arilo, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi, un grupo oxo, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilo sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ariloxi, un grupo arilo, un grupo arilo sustituido con un grupo alcoxi, un grupo heterocíclico, un grupo ciano, un grupo alcanoilo C₂-C₇, un grupo carbamoilo o un grupo carbamoilo sustituido con un grupo alquilo;
- R es un grupo alquilo C₁-C₆;
T es un grupo carbonilo;
Z es -O- o -NH-;
R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes,
- 1) un átomo de hidrógeno,
2) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi, un grupo alquilo sustituido con un grupo fenilo, un grupo cicloalquilo, un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo hidroxialquilo o un grupo alquilo sustituido con alcoxi,
3) un grupo alquilo opcionalmente sustituido con
- i) un grupo hidroxi,
ii) un grupo alcoxi opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi sustituido con un átomo de halógeno, un grupo amino sustituido con un grupo alquilcarbonilo, un grupo amino sustituido con un grupo arilcarbonilo, un grupo carbonilamino sustituido con un grupo heterociclo, un grupo amino sustituido con un cicloalquilcarbonilo, un grupo amino sustituido con un grupo alcoxcarbonilamino, un grupo arilo, un grupo ariloxi,
iii) un grupo carboxi,
iv) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi, un grupo alquilo sustituido con un grupo fenilo, un grupo cicloalquilo, un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo hidroxialquilo o un grupo alquilo sustituido con alcoxi.
- [2] El compuesto de acuerdo con [1], en donde R²² es cualquier grupo seleccionado entre;
- 1) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con el mismo o diferente, de uno a cuatro grupos seleccionados entre un grupo fenilalcoxi C₁-C₆, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con un grupo alcoxcarbonilamino C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo arilo sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo heterocíclico, un grupo ciano y un grupo alcoxi C₁-C₆,
2) un grupo naftilo opcionalmente sustituido con el mismo o diferente, de uno a seis grupos seleccionados entre un grupo alcoxi C₁-C₆ trihalogenado, un grupo alcanoilamino C₁-C₇, alcoxi C₁-C₆, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con un grupo alcoxcarbonilamino C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo arilo, un grupo arilo sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo heterocíclico, un grupo ciano y un grupo alcoxi C₁-C₆,
3) un grupo tetrahidronaftilo opcionalmente sustituido con el mismo o diferente, de uno a seis grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con un grupo alcoxcarbonilamino C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo arilo sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₆,

C₆, un grupo heterocíclico, un grupo ciano y un grupo alcoxi C₁-C₆,

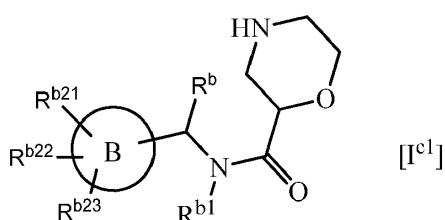
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[2] ElGamal, A.: A public key cryptosystem and a signature scheme based on discrete logarithms. In: [1], pp. 10–18. Springer, Berlin (1985)

- 3) grupo naftilidinilo,
4) grupo piridinilo.

- 5 5) pirazolopiridilo,
 10) grupo cromanilo,
 17) grupo quinazolinilo,
 18) grupo dihidroquinazolinilo,
 19) grupo fuopiridilo,
 20) grupo dihidrofuopiridilo,
 21) grupo quinoxalinilo,
 22) grupo tienopiridilo,
 23) dihidropiranopiridilo,
 10 24) grupo dihidrobenzotienilo, y
 25) grupo dihidrotienopiridilo, opcionalmente sustituidos como se define en [1] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 [4] El compuesto de acuerdo con [1], que se muestra con la fórmula I^{c1}:

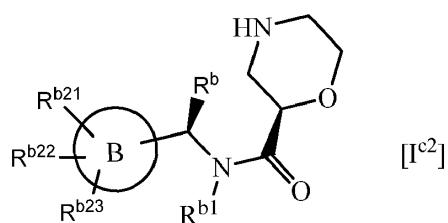


20 en donde R^b es alquilo C₁-C₆,
 R^{b1} es cicloalquilo o alquilo,
 el anillo B se selecciona entre

- 25 1) un grupo arilo
 2) un grupo tetrahidronaftilo,
 3) un grupo naftildinilo,
 4) un grupo piridilo,
 5) un grupo pirazolopiridilo,
 6) un grupo indolilo,
 7) un grupo benzofuranilo,
 8) un grupo benzotienilo,
 30 9) un grupo de quinolilo
 10) un grupo de cromanilo,
 11) un grupo dihidrobenzofuranilo,
 12) un grupo de indazolilo
 35 13) un grupo pirrolopiridilo,
 14) un grupo benzisoxazolilo,
 15) un grupo xantenilo,
 16) un grupo indolinilo,
 17) un grupo de quinazolinilo
 18) un grupo dihidroquinazolinilo
 40 19) un grupo fuopiridilo
 20) un grupo dihidrofuopiridilo
 21) un grupo quinoxalinilo,
 22) un grupo tienopiridilo,
 23) un grupo dihidropiranopiridilo,
 45 24) un grupo dihidrobenzotienilo,
 25) un grupo dihidrotienotienilo y
 26) un grupo imidazopiridinilo,

50 R^{b21} a R^{b23} son iguales o diferentes, y un grupo seleccionado entre 1) hidrógeno, 2) halógeno, 3) alquilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre halógeno, alcoxi y alcoxcarbonilamino, 4) alcoxi opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre alcoxi y alcoxcarbonilamino, 5) ciano, 6) carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo y 7) oxo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 [5] El compuesto de acuerdo con [4], que se muestra con la fórmula I^{c2}:



en donde R^b es alquilo C₁-C₆,
R^{b1} es cicloalquilo o alquilo,
el anillo B se selecciona entre

- 5 1) un grupo arilo
- 10 2) un grupo tetrahidronaftilo,
- 3) un grupo naftildinilo,
- 4) un grupo piridilo,
- 5) un grupo pirazolopiridilo,
- 6) un grupo indolilo,
- 7) un grupo benzofuranilo,
- 8) un grupo benzotienilo,
- 9) un grupo de quinolilo
- 10) un grupo de cromanilo,
- 11) un grupo dihidrobenzofuranilo,
- 12) un grupo de indazolilo
- 13) un grupo pirrolopiridilo,
- 14) un grupo benzisoxazolilo,
- 15) un grupo xantenilo,
- 16) un grupo indolinilo,
- 17) un grupo de quinazolinilo
- 18) un grupo dihidroquinazolinilo
- 19) un grupo furopiridilo
- 20) un grupo dihidrofuropiridilo
- 21) un grupo quinoxalinilo,
- 22) un grupo tienopiridilo,
- 23) un grupo dihidropiranopiridilo,
- 24) un grupo dihidrobenzotienilo
- 25) un grupo dihidrotienotienilo y
- 26) un grupo imidazopiridinilo,

35 R^{b21} a R^{b23} son iguales a diferentes, y un grupo seleccionado entre 1) hidrógeno, 2) halógeno, 3) alquilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre halógeno, alcoxi y alcoxcarbonilamino, 4) alcoxi opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre alcoxi y alcoxcarbonilamino, 5) ciano, 6) carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo y 7) oxo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 40 [6] El compuesto de acuerdo con [4] o [5], en donde el anillo B se selecciona entre
- 3) un grupo naftildinilo
 - 4) un grupo piridilo
 - 5) un grupo pirazolopiridilo
 - 10) un grupo cromanilo,
 - 17) un grupo quinazolinilo, y
 - 18) un grupo dihidroquinazolinilo,
 - 19) un grupo furopiridilo,
 - 20) un grupo dihidrofuropiridilo
 - 21) un grupo quinoxalinilo,
 - 22) un grupo tienopiridilo,
 - 23) un grupo dihidropiranopiridilo
 - 24) un grupo dihidrobenzotienilo, y
 - 25) un grupo dihidrotienopiridilo

55 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[7] El compuesto de acuerdo con [6], en donde el anillo B se selecciona entre

- 5 4) un grupo piridilo
 5) un grupo de pirazolopiridilo
 17) un grupo quinazolinilo, y
 18) un grupo dihidroquinazolinilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 [8] El compuesto de acuerdo con cualquiera de [4]-[7], en donde R^{b1} es un grupo cicloalquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[9] El compuesto de acuerdo con [8], en el que R^{b1} es un grupo ciclopropilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 [10] El compuesto de acuerdo con cualquiera de [4]-[9], en donde R^{b21} es un grupo seleccionado entre alquilo opcionalmente sustituido con alcoxi y aloxicarbonilamino, y alcoxi opcionalmente sustituido con alcoxi y aloxicarbamoilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[11] Un compuesto de acuerdo con [1] en donde el compuesto de fórmula (I) es (3-{4-[1-{ciclopropil[morfolin-2-ilcarbonil]amino}ethyl]-6-metoxipiridin-2-il}propil-1)carbamato de metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 [12] Un compuesto de acuerdo con [1] en donde el compuesto de fórmula (I) es (3-{4-[1R)-1-{ciclopropil[(2R)-morfolin-2-ilcarbonilo]amino}ethyl]-6-metoxipiridin-2-il}propil)carbamato de metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[13] Un compuesto de acuerdo con [1] en donde el compuesto de fórmula (I) es (2R)-N-Ciclopropil-N-{(1R)-1-[1-(3-metoxipropil)-3,4-dimetil-1H-pirolo[3,2-c]piridin-6-il]ethyl}morfolin-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

[14] Un compuesto de acuerdo con [1] en donde el compuesto de fórmula (I) es (3-{3-[1-{ciclopropil[morfolin-2-ilcarbonil]amino}ethyl]-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il}propil)carbamato de metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

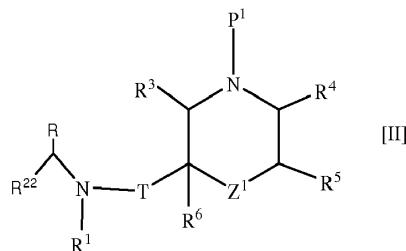
30 [15] Un compuesto de acuerdo con [1] en donde el compuesto de fórmula (I) es (3-{3-[1R)-1-{ciclopropil[(2R)-morfolin-2-ilcarbonilo]amino}ethyl]-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il}propil)carbamato de metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[16] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de [1]-[15].

[17] Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de hipertensión, insuficiencia cardíaca, nefropatía diabética que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de [1]-[15], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[18] El compuesto de acuerdo con cualquiera de [1]-[15] para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de hipertensión, insuficiencia cardíaca, nefropatía diabética.

[19] Un compuesto de la fórmula [II]:



en donde R, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R²² y T tienen los significados definidos en [1] y Z¹ es -O-; y P¹ es un grupo protector seleccionado de un grupo que consiste en un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo 4-metoxibenciloxicarbonilo, un grupo bencilo, un grupo 4-metoxibencilo, un grupo acetilo, un grupo benzoilo y un grupo tosilo; o una sal del mismo

45 El compuesto [I] de la presente invención se puede utilizar clínicamente en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto [I] incluyen una sal con un ácido inorgánico tal como hidrocloruro, sulfato, fosfato o hidrobromuro, o una sal con un ácido orgánico tal como acetato, fumarato, oxalato, citrato, metanosulfonato, bencenosulfonato, tosilato o maleato. Además, cuando el compuesto [I] de la presente invención tiene uno o varios grupos carboxilo y similares en su molécula, los ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable incluyen sales con una base tal como un metal alcalino (p. ej., sal de sodio, sal de potasio) o un metal alcalinotérreo (p. ej., sal de calcio).

55 El compuesto [I] de la presente invención también incluye una mezcla de un estereoisómero tal como un isómero geométrico, un tautómero y un enantiómero, y un estereoisómero aislado del mismo. En el compuesto [I] de la

presente invención, la configuración (R) es preferible para un átomo de carbono asimétrico del anillo de morfolina que tiene el sustituyente, T, desde el punto de vista de la inhibición de la renina. Desde el punto de vista de la inhibición de renina, la configuración (R) también es preferible para un átomo de carbono asimétrico que está sustituido con R.

5 La presente invención también incluye una sal intramolecular, un hidrato, un solvato farmacéuticamente aceptable y un polimorfo cristalino del compuesto [I]. Adicionalmente, se debe entender que el compuesto [I] de la presente invención no se limita a los compuestos descritos en los ejemplos a continuación, sino que incluye los compuestos completos de la fórmula [I] y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Por consiguiente, el compuesto de la presente invención o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo pueden ser útiles como un agente para la prevención y/o tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca, nefropatía diabética y similares, y pueden ser ventajosos como medicamento debido a su baja toxicidad.

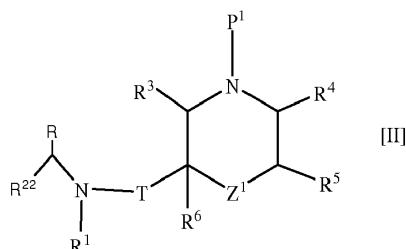
15 El compuesto [I] de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede administrar por vía oral o parenteral, y se puede formular en una preparación farmacéutica convencional tal como comprimidos, gránulos, cápsulas, polvos, inyecciones o inhalantes, etc.

20 La dosis del compuesto [I] de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede variar de acuerdo con las rutas de administración, y las edades, pesos corporales y condiciones de los pacientes, pero usualmente está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a 500 mg/kg, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 100 mg/kg.

25 El compuesto [I] de la presente invención se puede preparar mediante los siguientes métodos, pero no se debe considerar que está limitado a los mismos.

Método para preparar el compuesto [I]

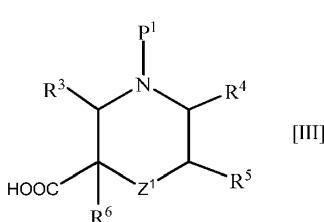
30 El compuesto [I] de la presente invención o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden preparar desprotegiendo P¹ del compuesto de fórmula [III];



35 en donde P¹ es un grupo protector y los otros símbolos son los mismos que los definidos anteriormente, y convirtiendo el producto en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, si fuera necesario.

Método para preparar el compuesto [II]

40 El compuesto [II] se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto carboxílico de fórmula [III]:



45 en donde los símbolos son los mismos que los definidos anteriormente, o un derivado activado del mismo con un compuesto amina de la fórmula [IV];



en donde los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente.

El compuesto de la presente invención tiene dos o más carbonos asimétricos y el producto de reacción se puede obtener como una mezcla de diastereoisómeros. Dicha mezcla de diastereoisómeros se puede separar y purificar mediante un método habitual, una cromatografía en columna de gel de sílice, por ejemplo.

5 Reacción en el método para preparar el compuesto [I]

Los ejemplos del grupo protector que se muestra como P¹ o P² incluyen un grupo protector de amino habitual tal como un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo 4-metoxibenciloxicarbonilo, un grupo bencilo, un grupo 4-metoxibencilo, un grupo acetilo, un grupo benzoilo, un grupo tosilo y similares.

10 El grupo protector P¹ y P² del compuesto [II] se puede desproteger tratando con ácido o base o reducción catalítica o un agente de desprotección en un disolvente adecuado o sin disolvente. En cuanto al ácido, se puede utilizar preferiblemente un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares, y un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares. En cuanto a la base, se puede utilizar preferiblemente una base inorgánica (p. ej., un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio, un carbonato de metal alcalino tal como carbonatos de sodio y carbonatos de potasio, un amiduro de metal alcalino tal como amidas de sodio y amida de litio, un alcóxido de metal alcalino tal como metóxido sódico, un metal alcalino tal como sodio, y un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.) y similares. En cuanto al agente desprotector, se puede utilizar bromuro de zinc y trifluorometanosulfonato de trimetilsilano, etc. La reducción catalítica se puede llevar a cabo utilizando preferiblemente paladio sobre carbono, hidróxido de paladio sobre carbono, óxido de platino y similares como catalizador en atmósfera de hidrógeno. Los ejemplos del disolvente incluyen cualquier disolvente que no altere la reacción, tal como metanol, etanol, alcohol isopropílico, 1,4-dioxano, éter dietílico, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, cloroformo, dicloroetano, acetato de etilo, tolueno y una mezcla de los mismos. El ácido o la base descritos anteriormente se pueden utilizar como disolvente. La reacción se puede llevar a cabo adecuadamente desde -78°C hasta una temperatura de ebullición del disolvente.

Reacción en el método para preparar el compuesto [II]

30 El compuesto [II] se puede preparar mediante una reacción de condensación de un compuesto de ácido carboxílico [III] y un compuesto de amina [IV] en un disolvente adecuado o sin disolvente.

35 La reacción de condensación puede llevarse a cabo mediante una reacción de condensación convencional en presencia de un agente de condensación, o haciendo reaccionar un derivado activado del compuesto [III] (p.ej., un haluro de ácido, un anhídrido de ácido mixto, un éster activado y similares) con el compuesto [IV], después de que el compuesto [III] se convierta en el derivado reactivo del mismo. Los ejemplos del agente condensante incluyen N,N-diclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) o un hidrocloruro de las mismas, carbonildiimidazol (CDI), difenilfosforilazida (DPPA), cianofosfonato de dietilo (DEPC) y similares, y entre ellos son preferibles DCC, EDC o su hidrocloruro.

40 Cuando se utiliza el derivado reactivo del compuesto [III], el derivado reactivo se puede hacer reaccionar con el compuesto [IV] en un disolvente adecuado o sin un disolvente en presencia de un captador de ácido si fuera necesario, después de que el compuesto [III] se convierta a un haluro de ácido utilizando un agente halogenante (p.ej., cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, cloruro de oxalilo y similares), un anhídrido de ácido mixto utilizando 45 éster de clorocarbonato (p.ej., clorocarbonato de metilo, clorocarbonato de etilo, cloroformiato de isobutilo y similares) o cloruro de ácido (cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo y similares), o un éster activado de compuesto de N-hidroxilamina (1-hidroxisuccinimida, 1-hidroxibenzotriazol y similares) o de compuesto de fenol (p-nitrofenol y similares) o un éster de alcohol inferior (éster metílico, éster etílico y similares). En un método de conversión en un haluro de ácido, una adición de catalizador tal como dimetilformamida y similares puede acelerar la reacción. En 50 cuanto al captador de ácido, se utiliza una base inorgánica o una base orgánica cuando es necesario, y los ejemplos de una base inorgánica incluyen carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio y similares y los ejemplos de una base orgánica incluyen trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabiciclo [5.4.0]undec-7-eno, N,N-dietilanilina, piridina, lutidina, colidina y similares. En la presente reacción, se utilizan preferiblemente trietilamina, 55 diisopropiletilamina, piridina y similares como captador de ácido. Cuando se utiliza el captador de ácido en esta reacción, se utiliza un captador de ácido como disolvente.

En la reacción de condensación mostrada anteriormente, ésta se puede conducir o acelerar añadiendo 4-aminopiridina y similares

60 Cuando se utiliza un disolvente en la reacción de condensación anterior, se puede utilizar cualquier disolvente inerte que no altere la reacción, y los ejemplos de los disolventes incluyen cloroformo, diclorometano, dicloroetano, tolueno, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetato de etilo, disolvente relacionado con amida (N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona etc.), piridina, 2,6-lutidina, agua y

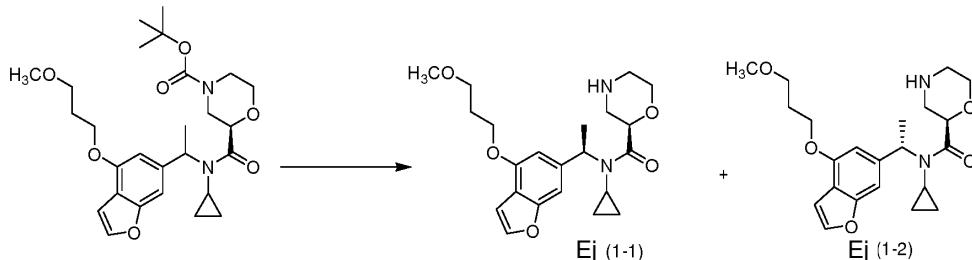
similares, y también se puede utilizar una mezcla de los mismos. Entre ellos, se prefieren cloroformo, tetrahidrofuran, dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, y una mezcla de cloroformo y N,N-dimetilformamida, etc.

- 5 Habitualmente, la reacción de condensación anterior se puede llevar a cabo de una temperatura de -20°C a una temperatura de refluxo del disolvente y, si es necesario, se puede llevar a cabo a una temperatura inferior que se selecciona adecuadamente.
- 10 Los ejemplos de los compuestos [I] de la presente invención preparados mediante los métodos ilustrados anteriormente se muestran a continuación, pero no se debe interpretar que la presente invención está limitada a los mismos.

Ejemplos

15 Ejemplo 1

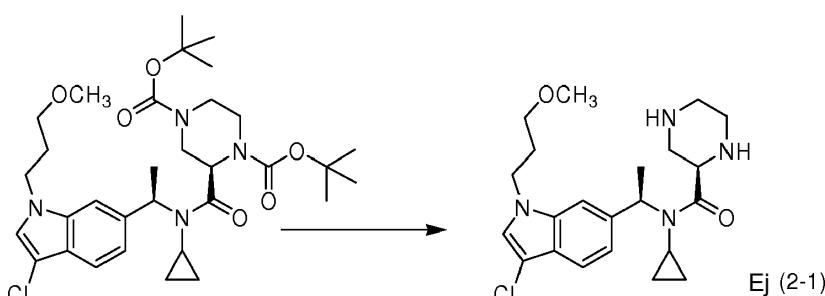
(2R)-N-Ciclopropil-N-{1-[4-(3-metoxipropoxi)-1-benzofuran-6-il]ethyl}morfolino-2-carboxamida [Ej (1-1), Ej (1-2)]



- 20 A una solución de (2R)-2-[(ciclopropil{[1-[4-(3-metoxipropoxi)-1-benzofuran-6-il]ethyl}amino)carbonil]morfolino-4-carboxilato de terc-butilo (200 mg) y 2,6-lutidina (0,142 ml) en cloroformo (4 ml) se le añadió tricloro de trimetilsililo (0,180 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A continuación, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio enfriando con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol/agua amoniaca = 200/2/1) para proporcionar (2R)-N-ciclopropil-N-{{(1R)-1-[4-(3-metoxipropoxi)-1-benzofuran-6-il]ethyl}morfolino-2-carboxamida [Ej (1-1)] (12,5 mg) y (2R)-N-ciclopropil-N-{{(1S)-1-[4-(3-metoxipropoxi)-1-benzofuran-6-il]ethyl}morfolino-2-carboxamida [Ej (1-2)] (20,2 mg) en forma de un aceite incoloro.
- APCI-MS m/z: 403 [M + H]⁺.

35 Ejemplo 2

(2R)-N-{{(1R)-1-[3-Cloro-1-(3-metoxipropyl)-1H-indol-6-il]ethyl}-N-ciclopropilpiperazino-2-carboxamida [Ej (2-1)]



- 40 A una solución de (2R)-2-{{(1R)-1-[3-cloro-1-(3-metoxipropyl)-1H-indol-6-il]ethyl}(ciclopropil)amino}carbonil-piperazino-1,4-dicarboxilato de di-terc-butilo (44,0 mg) y 2,6-lutidina (0,050 ml) en diclorometano (1,0 ml) se le añadió triflato de trimetilsililo (0,051 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A continuación, se añadieron solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y metanol (2,0 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó

por cromatografía en columna de gel de sílice-NH (eluyente: acetato de etilo → acetato de metilo/metanol = 5/1) para proporcionar (2R)-N-[(1R)-1-[3-cloro-1-(3-metoxipropil)-1H-indol-6-il] etil-N-ciclopropilpiperazino-2-carboxamida [Ej (2-1)] (25,4 mg) en forma de un aceite incoloro.

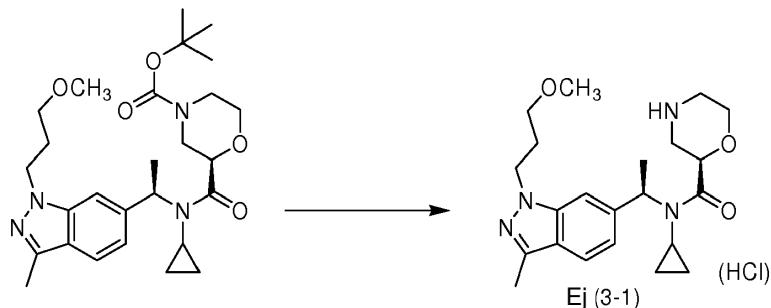
APCI-MS m/z: 419/421 [M + H]⁺.

5

Ejemplo 3

Hidrocloruro de (2R)-N-ciclopropil-N-[(1R)-1-[1-(3-metoxipropil)-3-metil-1H-indazol-6-il]etil]-morfolino-2-carboxamida [Ej (3-1)]

10



15

A una solución de (2R)-2-[(ciclopropil{(1R)-1-[1-(3-metoxipropil)-3-metil-1H-indazol-6-il]etil}amino)carbonil]- morfolino-4-carboxilato de terc-butilo (44,4 mg) en cloroformo (2,0 ml) se le añadió solución de cloruro de hidrógeno -dioxano 4 normal (0,75 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en agua (1 ml), y a continuación se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se liofilizó para proporcionar hidrocloruro de (2R)-N-ciclopropil-N-[(1R)-1-[1-(3-metoxipropil)-3-metil-1H-indazol-6-il]etil]morfolino-2-carboxamida [Ej (3-1)] (25 mg) en forma de un polvo incoloro.

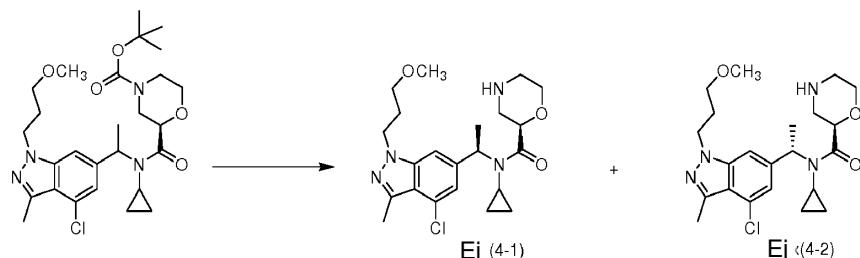
APCI-MS m/z: 401 [M + H]⁺.

20

Ejemplo 4

(2R)-N-{1-[4-Cloro-1-(3-metoxipropil)-3-metil-1H-indazol-6-il]etil}-N-ciclopropilmorpholino-2-carboxamida [Ej (4-1), Ej (4-2)]

25



30

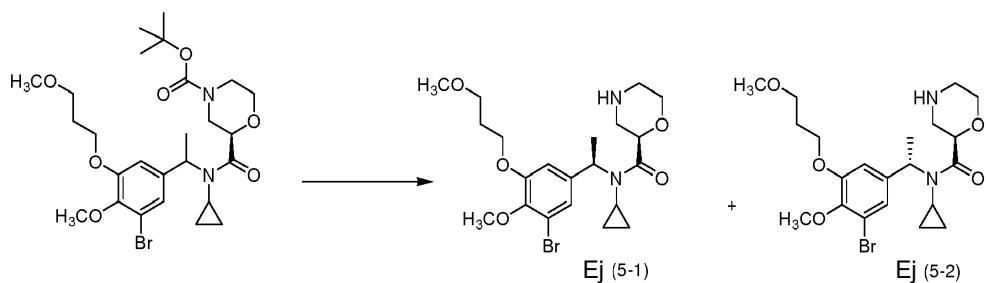
A una solución de (2R)-2-{{[1-[4-cloro-1-(3-metoxipropil)-3-metil-1H-indazol-6-il]etil}(ciclopropil)amino}carbonil}morpholino-4-carboxilato de terc-butilo (146 mg) en cloroformo (2,0 ml) se le añadió solución de cloruro de hidrógeno-dioxano 4 normal (2,0 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y a continuación se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio enfriando con hielo, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanolagua amoniacal = 500/10/1) para proporcionar (2R)-N-[(1R)-1-[4-cloro-1-(3)-metoxipropil)-3-metil-1H-indazol-6-il]etil]-N-ciclopropilmorpholino-2-carboxamida [Ej (4-1)] (50,2 mg) y (2R)-N-[(1S)-1-[4-cloro-1-(3)-metoxipropil)-3-metil-1H-indazol-6-il] etil-N-ciclopropilmorpholino-2-carboxamida [Ej (4-2)] (18,4 mg) en forma de un aceite incoloro.

APCI-MS m/z: 435/437 [M + H]⁺.

40

Ejemplo 5A

(2R)-N-{1-[3-Bromo-4-metoxi-5-(3-metoxipropoxi)fenil]etil}-N-ciclopropilmorpholino-2-carboxamida [Ej (5-1), Ej (5-2)]

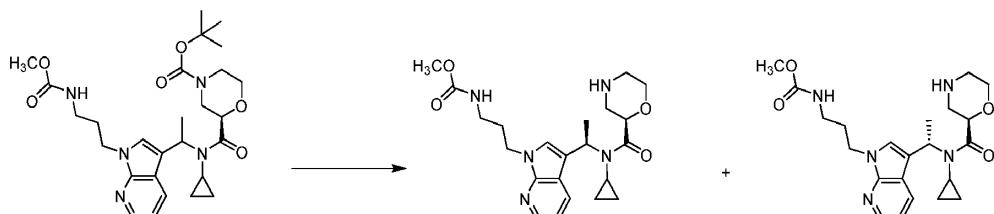


A una solución de (2R)-2-{[1-[3-bromo-4-metoxi-5-(3-metoxipropoxi)-fenil]etil}(ciclopropil)amino]carbonil}- morfolino-4 carboxilato de terc-butilo (135 mg) en diclorometano (2 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo resultante se le añadió cloroformo, y la mezcla se filtró (Bond-Elute: marca registrada) (NH_2). El producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice-NH (eluyente: acetato de etilo/metanol/agua amoniacal = 200/10/1) para proporcionar (2R)-N-((1R)-1-[3-bromo-4-metoxi-5-(3-metoxipropoxi)fenil]etil)-N-ciclopropilmorfolina-2-carboxamida [Ej (5-1)] (53,7 mg) y (2R)-N-((1S)-1-[3-bromo-4-metoxi-5-(3-metoxipropoxi)fenil]etil)-N-ciclopropilmorfolina-2-carboxamida [Ej (5-2)] (30,5 mg) en forma de un aceite incoloro.

APCI-MS m/z: 471/473 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 5B

{3-[3-((1-{Ciclopropil[(2R)-morfolin-2-ilcarbonil]amino}etil)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-1-il]propil}carbamato de metilo



A una solución de (2R)-2-{(ciclopropil[1-(1-[3-[(metoxicarbonil)amino]propil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-etil]amino]carbonil)morfolina-4-carboxilato de t-butilo (116 mg) y 2,6-lutidina (0,077 ml) en diclorometano (2 ml) se le añadió triflato de trimetilsililo (0,099 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A continuación, se añadieron a esto una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y metanol (2,0 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice-NH (eluyente: acetato de etilo → acetato de metilo/metanol = 9/1) para proporcionar {3-[3-(1-{ciclopropil[(2R)-morpholin-2-ilcarbonil]amino}etil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]propil}carbamato de metilo (50 mg) en forma de un aceite incoloro. Se separó {3-[3-(1-{ciclopropil[(2R)-morpholin-2-ilcarbonil]amino}etil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]propil}carbamato de metilo (40 mg) por medio de CHIRALPAK IC (eluyente: n-hexano/etanol/dietilamina = 50/50/0,1; aparato: Waters 302 (sistema 600E)) en diastereómeros para proporcionar {3-[3-((1R)-1-{ciclopropil[(2R)-morpholin-2-ilcarbonil]amino}etil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]propil}carbamato de metilo (18 mg) en forma de un aceite incoloro y {3-[3-((1S)-1-{ciclopropil[(2R)-morpholin-2-ilcarbonil]amino}etil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]propil}carbamato de metilo (18 mg) en forma de un aceite incoloro.

APCI-MS m/z: 430 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplos 6 a 160

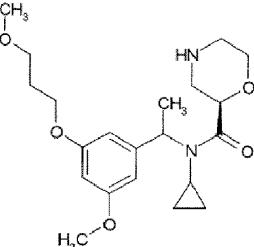
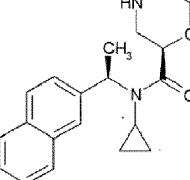
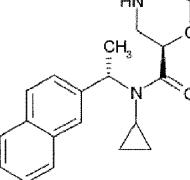
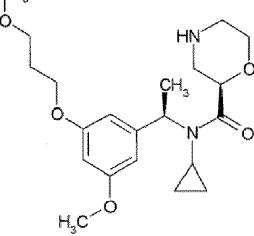
Los siguientes compuestos heterocíclicos saturados que contienen nitrógeno, etc. se prepararon de la misma manera que en los Ejemplos 1 a 5 anteriores. Cada símbolo de los Métodos A a C se refiere a cada método de acuerdo con el siguiente método de los Ejemplos.

Método A:	Ejemplos 1, 2
Método B:	Ejemplos 3, 4
Método C:	Ejemplo 5 ^a

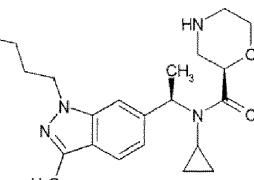
Los siguientes ejemplos son ejemplos de referencia y no entran dentro del alcance de la invención:
el ejemplo 18 de la tabla 4:
el ejemplo 27 de la tabla 6:

- el ejemplo 35 de la tabla 8;
 los ejemplos 50 y 51 de la tabla 12;
 los ejemplos 74 y 77 de la tabla 18;
 el ejemplo 88 de la tabla 21;
 5 los ejemplos 115 y 116 de la tabla 28;
 los ejemplos 122 y 123 de la tabla 30;
 los ejemplos 130 y 131 de la tabla 32.

[Tabla 1]

Núm. Ej.	Fórmula química	a	PM	b	c	d	e
6			392,4928	B	393	[M + H] ⁺	O
7		HCl	360,8826	B	325	[M + H] ⁺	P
8		HCl	360,8826	B	325	[M + H] ⁺	P
9		HCl	428,9538	B	393	[M + H] ⁺	O
10							

[Tabla 2]

10		HCl	436,9808	B	401	[M + H] ⁺	P
----	---	-----	----------	---	-----	----------------------	---

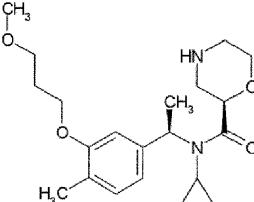
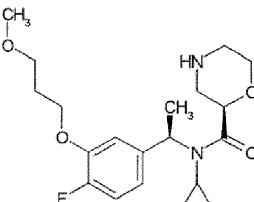
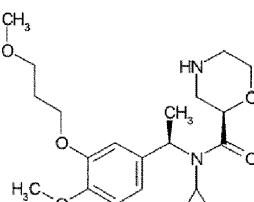
11		HCl	398,928	B	363	[M + H] ⁺	P
12		HCl	370,8744	B	335	[M + H] ⁺	O
13			334,4134	A	335	[M + H] ⁺	O

[Tabla 3]

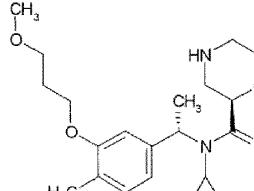
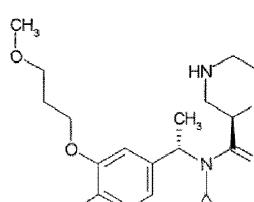
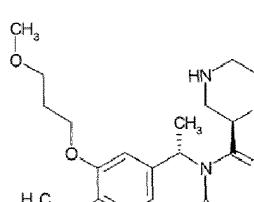
14			334,4134	A	335	[M + H] ⁺	O
15			348,4402	A	349	[M + H] ⁺	O
16			348,4402	A	349	[M + H] ⁺	O
17		HCl	436,9808	B	401	[M + H] ⁺	P

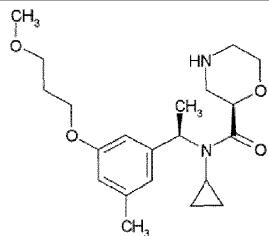
[Tabla 4]

18			374,478	A	375	[M + H] ⁺	O
----	--	--	---------	---	-----	----------------------	---

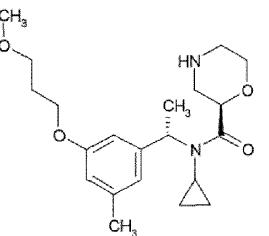
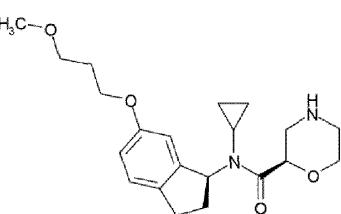
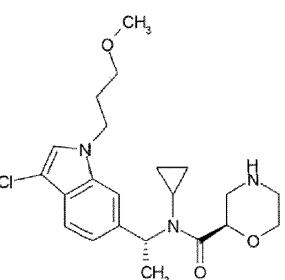
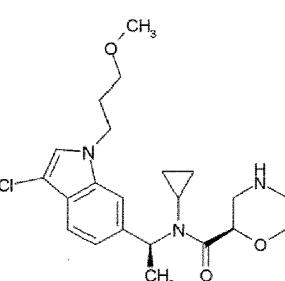
19			376,4938	A	377	[M + H] ⁺	O
20			380,4571	A	381	[M + H] ⁺	O
21			392,4928	A	393	[M + H] ⁺	O

[Tabla 5]

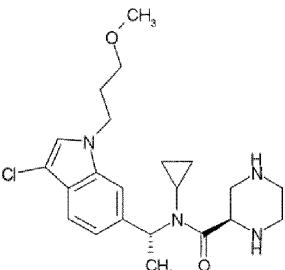
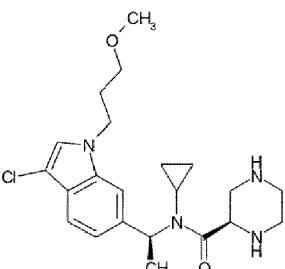
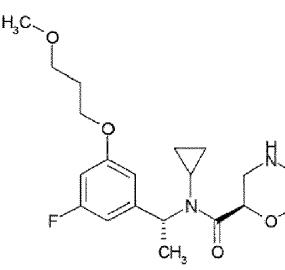
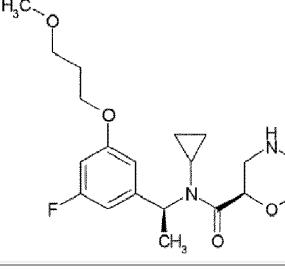
22			376,4938	A	377	[M + H] ⁺	O
23			380,4571	A	381	[M + H] ⁺	O
24			392,4928	A	393	[M + H] ⁺	O

25			376,4938	A	377	[M + H] ⁺	O
----	---	--	----------	---	-----	----------------------	---

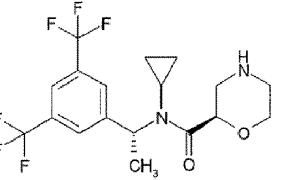
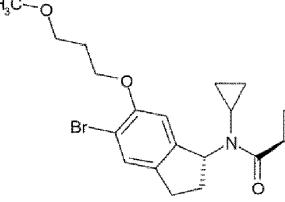
[Tabla 6]

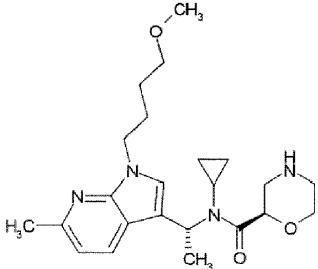
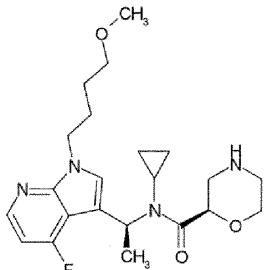
26			376,4938	A	377	[M + H] ⁺	O
27			374,478	A	375	[M + H] ⁺	O
28			419,95	A	420/422	[M + H] ⁺	O
29			419,95	A	420/422	[M + H] ⁺	O

[Tabla 7]

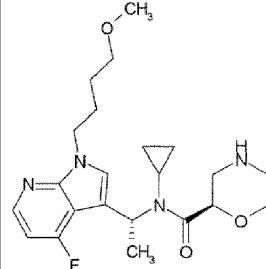
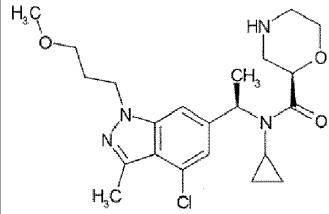
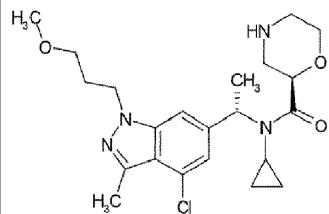
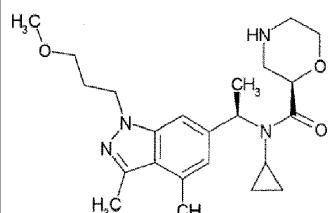
30		418,9659	A	419/421	[M + H] ⁺	O
31		418,9659	A	419/421	[M + H] ⁺	O
32		380,4571	A	381	[M + H] ⁺	O
33		380,4571	A	381	[M + H] ⁺	O

[Tabla 8]

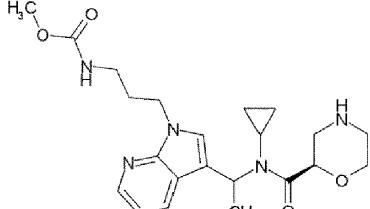
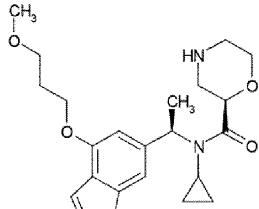
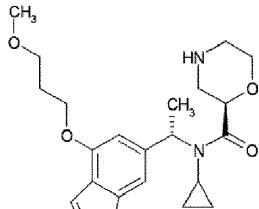
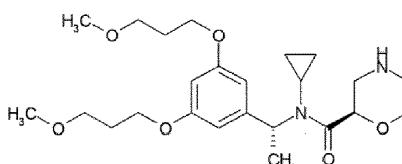
34		HCl	446,817	B	411	[M + H] ⁺	P
35			453,38	A	453/455	[M + H] ⁺	O

36			414,5466	A	415		O
37			418,5099	A	419	[M + H] ⁺	O

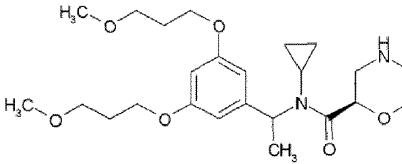
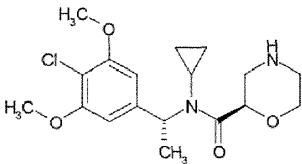
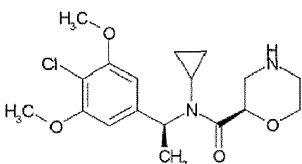
[Tabla 9]

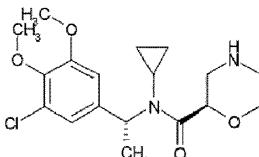
38			418,5099	A	419	[M + H] ⁺	O
39			434,9649	B	435/437	[M + H] ⁺	O
40			434,9649	B	435/437	[M + H] ⁺	O
41			414,5466	B	415	[M + H] ⁺	O

[Tabla 10]

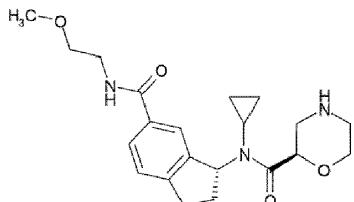
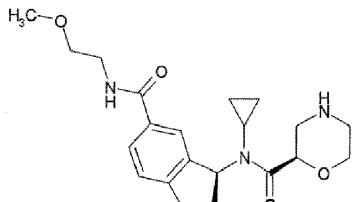
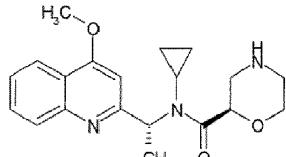
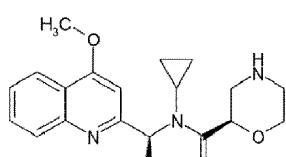
42		429,5179	A	430	[M + H] ⁺	O
43		402,488	A	403	[M + H] ⁺	O
44		402,488	A	403	[M + H] ⁺	O
45		450,5722	A	451	[M + H] ⁺	O

[Tabla 11]

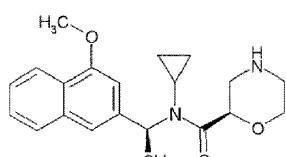
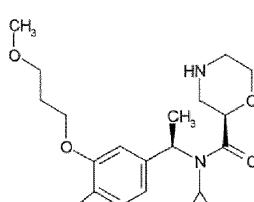
46		450,5722	A	451	[M + H] ⁺	O
47		368,8585	A	369/371	[M + H] ⁺	O
48		368,8585	A	369/371	[M + H] ⁺	O

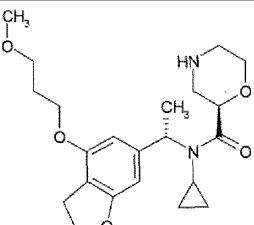
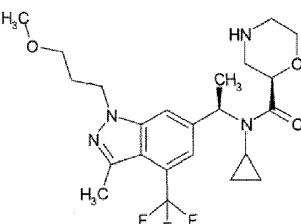
49			368,8585	A	369/371	[M + H] ⁺	O
----	---	--	----------	---	---------	----------------------	---

[Tabla 12]

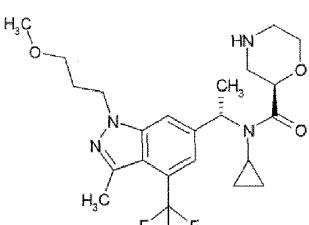
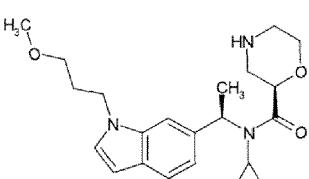
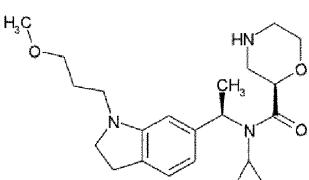
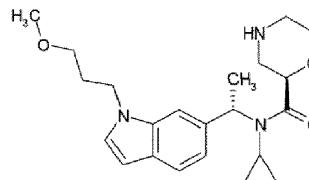
50			387,4771	A	388	[M + H] ⁺	P
51			387,4771	A	388	[M + H] ⁺	P
52			355,4355	B	356	[M + H] ⁺	P
53			355,4355	B	356	[M + H] ⁺	O

[Tabla 13]

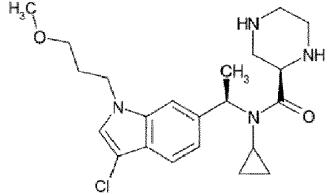
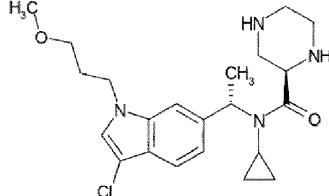
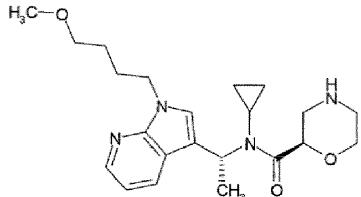
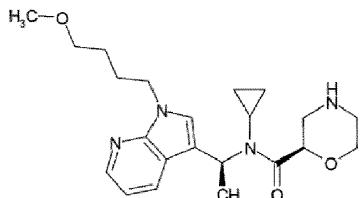
54		HCl	390,9084	B	355	[M + H] ⁺	P
55			404,5038	A	405	[M + H] ⁺	O

56			404,5038	A	405	[M + H] ⁺	O
57			468,5169	A	469	[M + H] ⁺	O

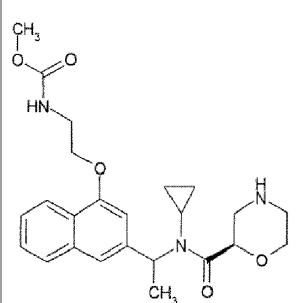
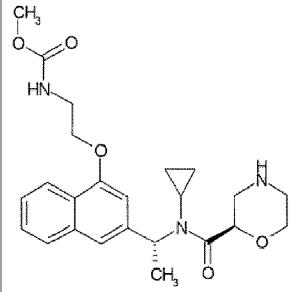
[Tabla 14]

58			468,5169	A	469	[M + H] ⁺	O
59			385,5049	A	386		O
60			387,5207	A	388	[M + H] ⁺	O
61			385,5049	A	386		O

[Tabla 15]

62		418,9659	A	419/421	[M + H] ⁺	O
63		418,9659	A	419/421	[M + H] ⁺	O
64		400,5198	A	401	[M + H] ⁺	O
65		400,5198	A	401	[M + H] ⁺	O

[Tabla 16]

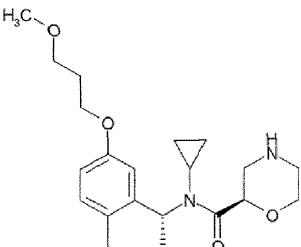
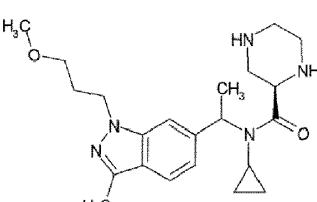
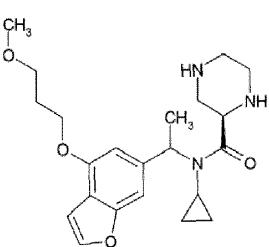
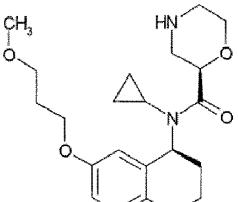
66		HCl	477,9859	B	442	[M + H] ⁺	P
67		HCl	477,9859	B	442	[M + H] ⁺	P

68		HCl	420,9818	C	385	[M + H] ⁺	O
69			414,5466	B	415	[M + H] ⁺	O

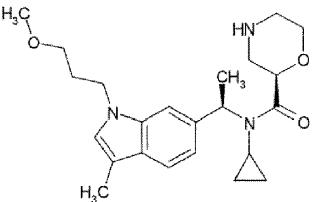
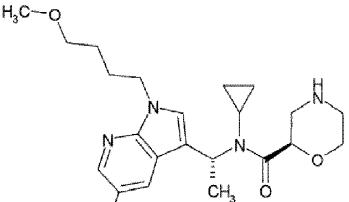
[Tabla 17]

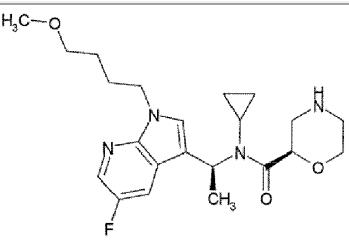
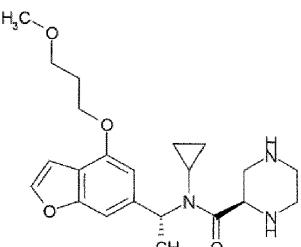
70			418,5099	A	419	[M + H] ⁺	O
71			418,5099	A	419	[M + H] ⁺	O
72			434,9649	A	435/437	[M + H] ⁺	O
73			434,9649	A	435/437	[M + H] ⁺	O

[Tabla 18]

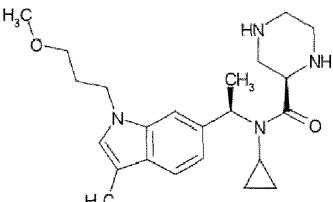
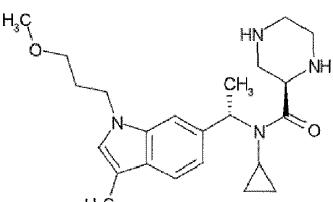
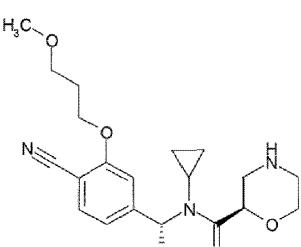
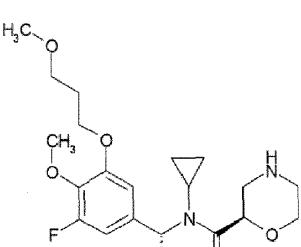
74			388,5048	A	389	I [M + H] ⁺	O
75			399,5357	A	400	[M + H] ⁺	O
76			401,5039	A	402	[M + H] ⁺	O
77			388,5048	A	389	[M + H] ⁺	O

[Tabla 19]

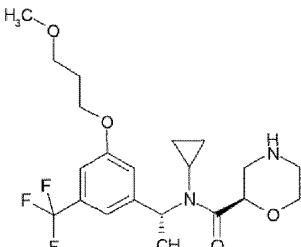
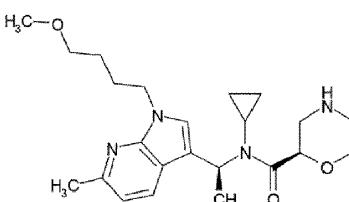
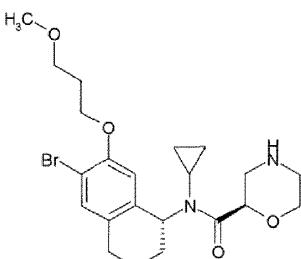
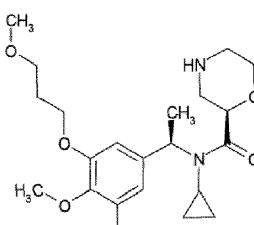
78			399,5317	A	400	[M + H] ⁺	O
79			418,5099	A	419	[M + H] ⁺	O

80		418,5099	A	419	[M + H] ⁺	O
81		401,5039	A	402	[M + H] ⁺	O

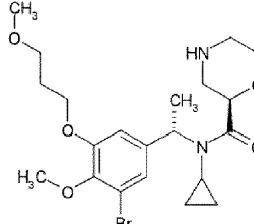
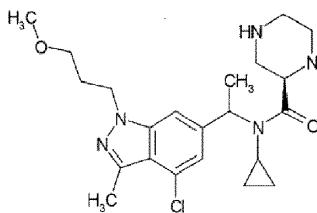
[Tabla 20]

82		398,5476	A	399	[M + H] ⁺	O
83		398,5476	A	399	[M + H] ⁺	O
84		387,4771	A	388	[M + H] ⁺	O
85		410,4829	A	411	[M + H] ⁺	O

[Tabla 21]

86			430,4641	A	431	[M + H] ⁺	O
87			414,5466	A	415	[M + H] ⁺	O
88			467,4009	A	467/469	[M + H] ⁺	O
89			471,3889	C	471/473	[M + H] ⁺	O

[Tabla 22]

90			471,3889	C	471/473	[M + H] ⁺	O
91			433,9808	A	434/436	[M + H] ⁺	O

92		433,9808	A	434/436	[M + H] ⁺	O
93		413,5625	A	414	[M + H] ⁺	O

[Tabla 23]

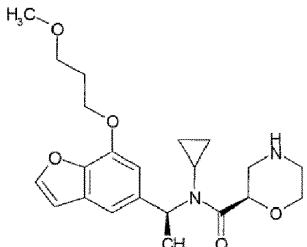
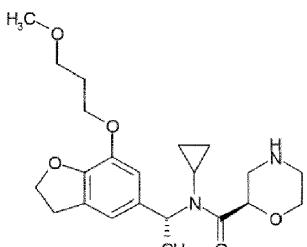
94		413,5625	A	414	[M + H] ⁺	O
95		403,5197	A	404	[M + H] ⁺	O
96		403,5197	A	404	[M + H] ⁺	O
97		400,5198	C	401	[M + H] ⁺	O

[Tabla 24]

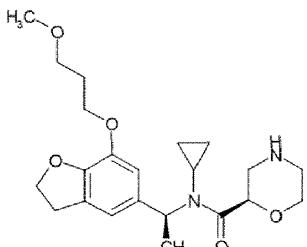
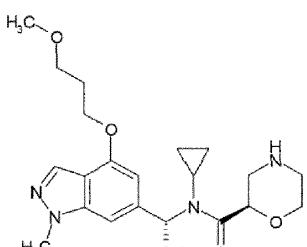
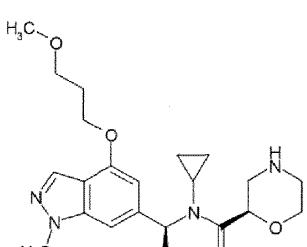
98			400,5198	C	401	[M + H] ⁺	O
99			386,493	C	387	[M + H] ⁺	O
100			386,493	C	387	[M + H] ⁺	O
101			417,5029	A	418	[M + H] ⁺	O

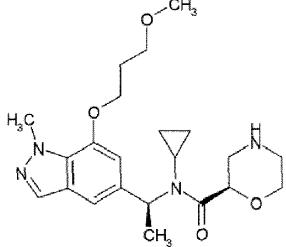
[Tabla 25]

102			417,5029	A	418	[M + H] ⁺	O
103			402,488	A	403	[M + H] ⁺	O

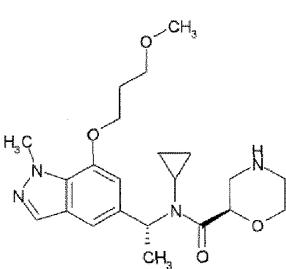
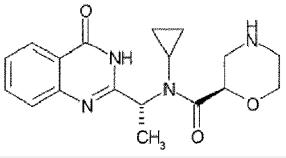
104		402,488	A	403	[M + H] ⁺	O
105		404,5038	A	405	[M + H] ⁺	O

[Tabla 26]

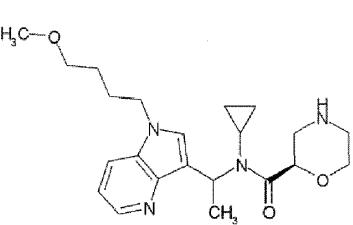
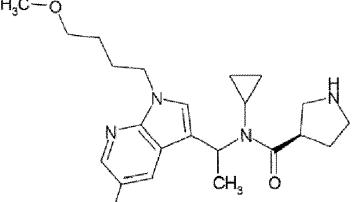
106		404,5038	A	405	[M + H] ⁺	O
107		416,5188	A	417	[M + H] ⁺	O
108		416,5188	A	417	[M + H] ⁺	O

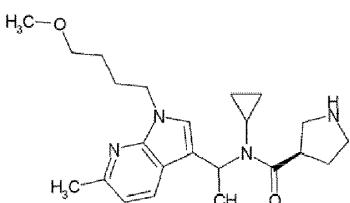
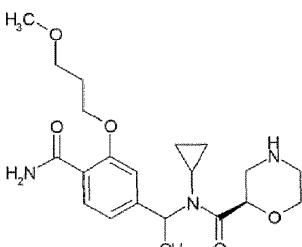
109			416,5188	A	417	[M + H] ⁺	O
-----	---	--	----------	---	-----	----------------------	---

[Tabla 27]

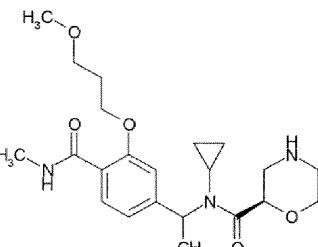
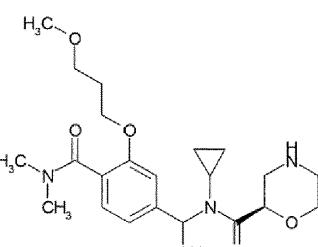
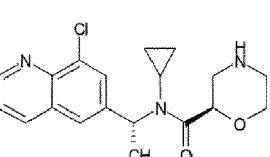
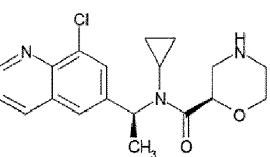
110			416,5188	A	417	[M + H] ⁺	O
111		HCl	378,8578	B	343	[M + H] ⁺	P
112		HCl	378,8578	B	343	[M + H] ⁺	P
113			330,4254	A	331	[M + H] ⁺	P

[Tabla 28]

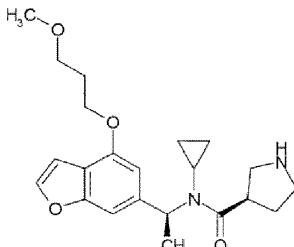
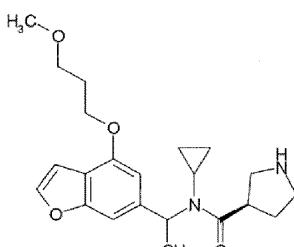
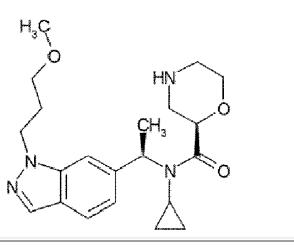
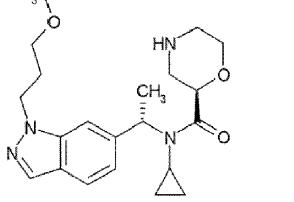
114			400,5198	A	401	[M + H] ⁺	O
115			402,5109	A	403	[M + H] ⁺	O

116			398.5476	A	399	[M + H] ⁺	O
117			405.4919	C	406	[M + H] ⁺	O

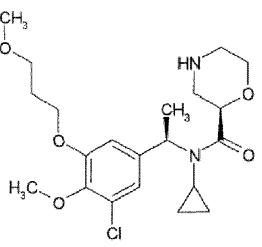
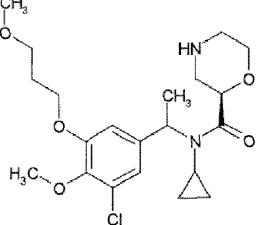
[Tabla 29]

118			419.5187	C	420	[M + H] ⁺	O
119			433.5455	C	434	[M + H] ⁺	O
120		2*HCl	432,7768	B	360/362	[M + H] ⁺	P
121		2*HCl	432,7768	B	360/362	[M + H] ⁺	P

[Tabla 30]

122			386,489	A	387	[M + H] ⁺	O
123			386,489	C	387	[M + H] ⁺	O
124			386,493	A	387	[M + H] ⁺	O
125			386,493	A	387	[M + H] ⁺	O

[Tabla 31]

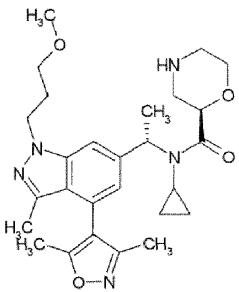
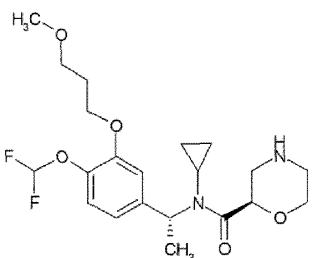
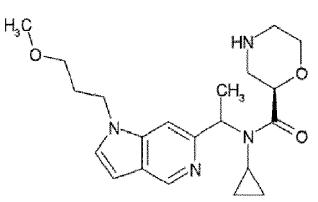
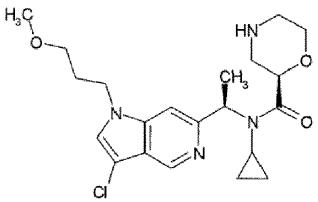
126			426,9379	C	427/429	[M + H] ⁺	O
127			426,9379	C	427/429	[M + H] ⁺	O

128		401,5079	C	402	[M + H] ⁺	O
129		401,5079	C	402	[M + H] ⁺	O

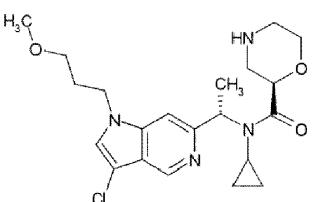
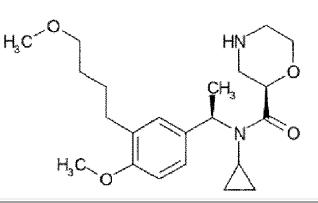
[Tabla 32]

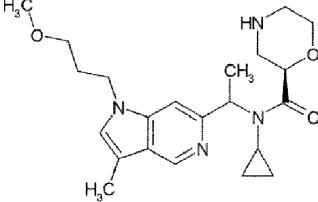
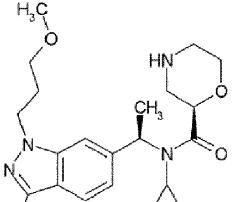
130		384,5208	C	385	[M + H] ⁺	O
131		384,5208	C	385	[M + H] ⁺	O
132		468,5904	A	469	[M + H] ⁺	O
133		495,6203	A	496	[M + H] ⁺	O

[Tabla 33]

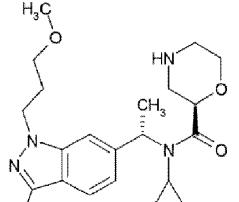
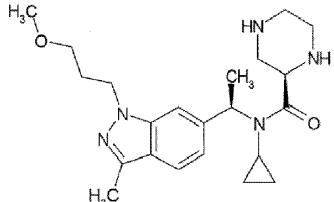
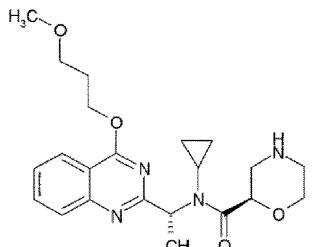
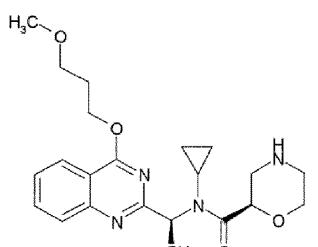
134			495,6203	A	496	[M + H] ⁺	O
135			428,473	C	429	[M + H] ⁺	O
136			386,493	A	387	[M + H] ⁺	O
137			420,9381	A	421/423	[M + H] ⁺	O

[Tabla 34]

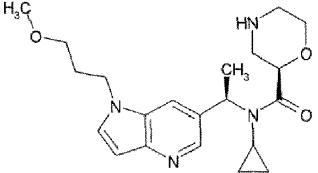
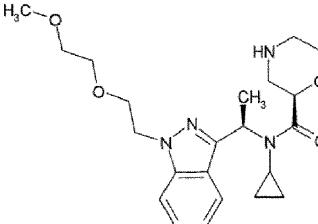
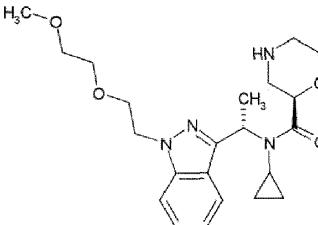
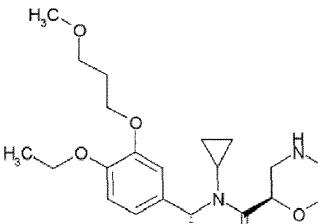
138			420,9381	A	421/423	[M + H] ⁺	O
139			390,5206	A	391	[M + H] ⁺	O

140			400,5198	A	401	[M + H] ⁺	O
141			404,4831	A	405	[M + H] ⁺	O

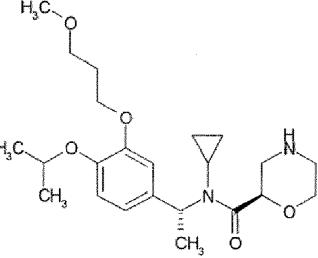
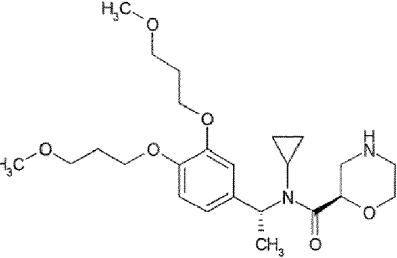
[Tabla 35]

142			404,4831	A	405	[M + H] ⁺	O
143			399,5357	A	400	[M + H] ⁺	O
144			414,503	C	415	[M + H] ⁺	O
145			414,503	C	415	[M + H] ⁺	O

[Tabla 36]

146			386,493	A	387	[M + H] ⁺	O
147			416,5188	C	417	[M + H] ⁺	O
148			416,5188	C	417	[M + H] ⁺	O
149			406,5196	A	407	[M + H] ⁺	O

[Tabla 37]

150			420,5464	A	421	[M + H] ⁺	O
151			450,5722	A	451	[M + H] ⁺	O

152		414,5466	A	415	[M + H]+	O
153		414,5466	A	415	[M + H]+	O

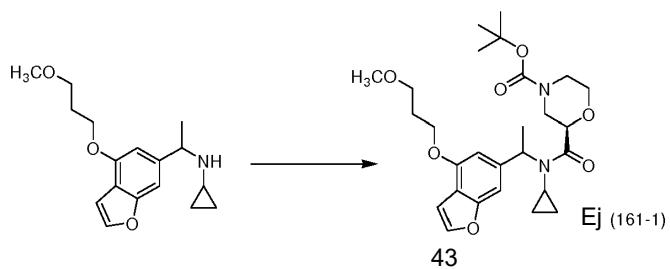
[Tabla 38]

154		400,5145	A	401	[M + H]+	O
155		400,5145	A	401	[M + H]+	O
156		429,5126	C	430	[M + H]+	O
157		447,5031	C	448	[M + H]+	O

[Tabla 39]

Ejemplo 161

5 (2R)-2-[(Ciclopropil{1-[4-(3-metoxipropoxi)-1-benzofuran-6-il]etil}amino)-carbonil]morfolino-4-carboxilato de terc-butilo
[Ej (161-1)]



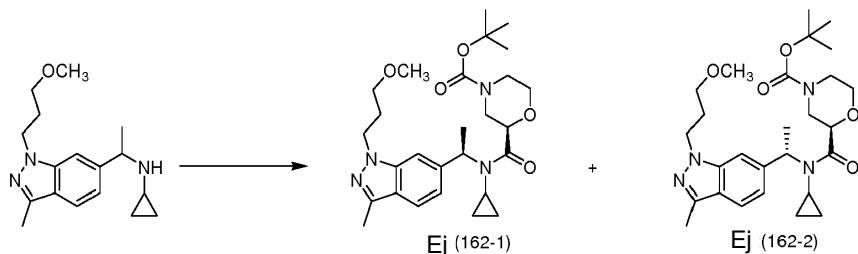
A una solución de N-{1-[4-(3-metoxipropoxi)-1-benzofuran-6-il]ethyl}-ciclopropanamina (200 mg) y ácido (2R)-4-(terc-butoxicarbonil)morfolin-2-carboxílico (240 mg) en N,N-dimetilformamida (7 ml) se le añadieron hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (212 mg) y 1-hidroxibenzotriazol (140 mg) enfriando con hielo, y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua, solución acuosa al 10% de ácido cítrico y solución salina saturada, y a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar (2R)-2-[{ciclopropil{[1-[4-(3-metoxipropoxi)-1-benzofuran-6-il]ethyl}amino}carbonil]morfolino-4-carboxilato de terc-butilo. [Ej (161-1)] (306 mg) en forma de un aceite de color amarillo. APCI-MS m/z: 503 [M + H]⁺.

5

10 Ejemplo 162

(2R)-2-[{Ciclopropil{[1-[1-(3-metoxipropil)-3-metil-1H-indazol-6-il]ethyl}amino}carbonil]morfolino-4-carboxilato de terc-butilo [Ej. (162-1), Ej (162-2)]

15

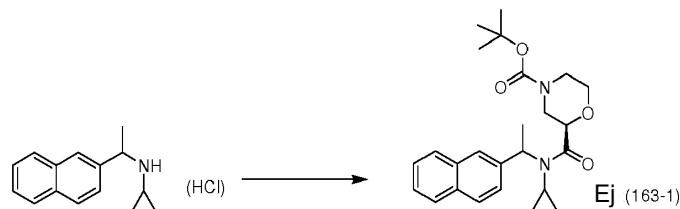


A una solución de N-{1-[1-(3-metoxipropil)-3-metil-1H-indazol-6-il]ethyl}-ciclopropanamina (2,63 g) y ácido (2R)-4-(terc-butoxicarbonil)morfolin-2-carboxílico (2,32 g) en N,N-dimetilformamida (25 ml) se le añadieron 1-hidroxibenzotriazol (1,36 g) e hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,11 g) enfriando con hielo, y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo/metanol = 30/3/1 → 9/3/1) para proporcionar (2R)-2-[{ciclopropil{[(1R)-1-[1-(3-metoxipropil)-3-metil-1H-indazol-6-il]ethyl}amino}carbonil]morfolin-4-carboxilato de terc-butilo [Ej (162-1)] (1,71 g) y (2R)-2-[{ciclopropil{[(1S)-1-1-(3-metoxipropil)-3-metil-1H-indazol-6-il]ethyl}amino}carbonil]morfolino-4-carboxilato de terc-butilo [Ej (162-2)] (468 mg) en forma de un aceite incoloro. APCI-MS m/z: 435 [M + H]⁺.

20

30 Ejemplo 163

(2R)-2-[{Ciclopropil[1-(2-naftil)ethyl]amino}carbonil]morfolin-4-carboxilato de terc-butilo [Ej (163-1)]



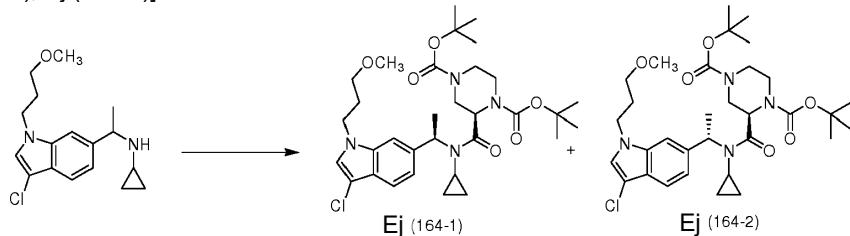
35

A una solución de hidrocloruro de N-[1-(2-naftil)ethyl]ciclopropilamina (149 mg), ácido (2R)-4-(terc-butoxicarbonil)morfolin-2-carboxílico (208 mg) y 1-hidroxibenzotriazol (122 mg) en N,N-dimetilformamida (6 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,125 µl), y a la misma se le añadió hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (207 mg) enfriando con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas, y a continuación a la solución de reacción se le añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico 1 normal, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua dos veces, solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con n-hexano-éter dietílico (5:1) para proporcionar (2R)-2-[{ciclopropil[1-(2-naftil)ethyl]amino}carbonil]morfolin-4-carboxilato de terc-butilo [Ej (163-1)] (153 mg) en forma de un polvo incoloro. APCI-MS m/z: 425 [M + H]⁺.

40

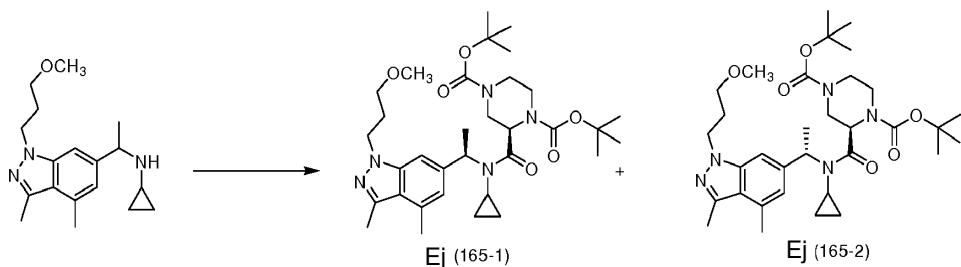
45 Ejemplo 164

(2R)-2-{[(1-[3-Cloro-1-(3-metoxipropil)-1H-indol-6-il]ethyl)(ciclopropil)-amino]carbonil}piperazino-1,4-dicarboxilato de di-terc-butilo [Ej (164-1), Ej (164-2)]



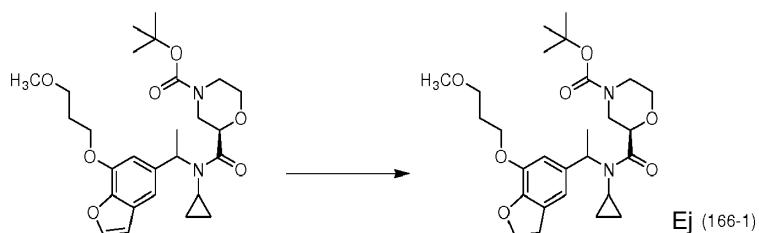
- 5 A una solución de N-{1-[3-cloro-1-(3-metoxipropil)-1H-indol-6-il]ethyl}-ciclopropanamina (60 mg) y ácido piperazinacarboxílico (77,5 mg) en diclorometano (2 ml) se le añadieron diisopropiletilamina (0,085 ml) y fosforohidrocloruro de difenilo (0,037 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico al 0,5% enfriando con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 99/1 → 2/1) para proporcionar (2R)-2-{[(1R)-1-[3-cloro-1-(3-metoxipropil)-1H-indol-6-il]ethyl](ciclopropil)amino]carbonil}piperazin-1,4-dicarboxilato de di-terc-butilo [Ej (164-1)] (47,5 mg) y (2R)-2-{[(1S)-1-[3-cloro-1-(3-metoxipropil)-1H-indol-6-il]ethyl]-(ciclopropil) amino]carbonil}piperazin-1,4-dicarboxilato de di-terc-butilo [Ej (164-2)] (26,8 mg) en forma de un aceite incoloro.
- 10 APCI-MS m/z: 636/638 [M + H]⁺.
- 15 Ejemplo 165

- 20 (2R)-2-[(Ciclopropil{1-[1-(3-metoxipropil)-3,4-dimetil-1H-indazol-6-il]-ethyl}amino]carbonil)piperazino-1,4-dicarboxilato de di-terc-butilo [Ej (165-1), Ej (165-2)]



- 25 A una solución de N-{1-[1-(3-metoxipropil)-3,4-dimetil-1H-indazol-6-il]ethyl}ciclopropanamina (137 mg) y ácido piperazincarboxílico (180 mg) en diclorometano (2,5 ml) se le añadieron diisopropiletilamina (0,20 ml) y cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (150 mg) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la solución de reacción se le añadió agua enfriando con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1 → 1/1) para proporcionar (2R)-2-[(ciclopropil{1-(3-metoxipropil)-3,4-dimetil-1H-indazol-6-il}ethyl}amino]carbonil)piperazin-1,4-dicarboxilato de di-terc-butilo [Ej (165-1)] (45,6 mg) y (2R)-2-[(ciclopropil{1S)-1-[1-(3-metoxipropil)-3,4-dimetil-1H-indazol-6-il]ethyl}-amino]carbonil)piperazin-1,4-dicarboxilato de di-terc-butilo [Ej (165-2)] (53,8 mg) en forma de un aceite incoloro.
- 30 APCI-MS m/z: 614 [M + H]⁺.
- 35 Ejemplo 166

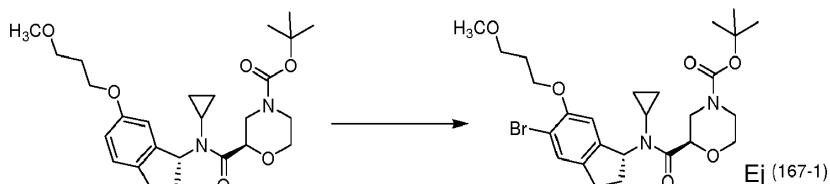
- 40 2-[(Ciclopropil{1-[7-(3-metoxipropoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]-ethyl}amino]carbonil)morfolino-4-carboxilato de terc-butil-terc-butilo [Ej (166-1)]



A una solución de (2R)-2-[ciclopropil {1-[7-(3-metoxipropoxi)-1-benzofuran-5-il]ethyl}amino]carbonil]morpholino-4-carboxilato de terc-butilo (200 mg) en etanol (5,0 ml) se le añadió hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (100 mg), y la mezcla se agitó en hidrógeno durante 5 horas. Se filtró la materia insoluble y a continuación la concentración a presión reducida proporcionó 2-[ciclopropil {1-[7-(3-metoxipropoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]ethyl}amino]carbonil]morpholino-4-carboxilato de terc-butilo-terc-butilo [Ej (166-1)] (193 mg) en forma de un aceite incoloro.

APCI-MS m/z: 505 [M + H]⁺.

Ejemplo 167 (como referencia solamente) (2R)-2-[[[(1R)-5-bromo-6-(3-metoxipropoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]ciclopropil]amino]carbonil]morpholino-4-carboxilato de terc-butilo [Ejemplo (167-1)]

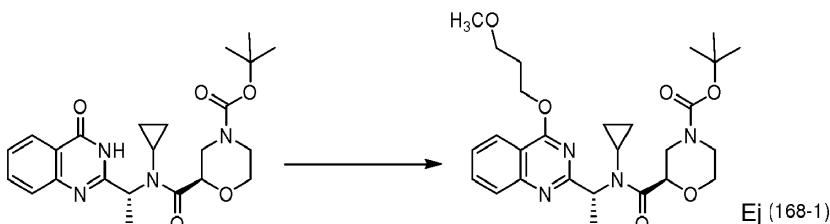


A una suspensión de N-bromosuccinimida (23,4 mg) en diclorometano (0,5 ml) se le añadió gota a gota una solución de (2R)-2-{ciclopropil[(1R)-6-(3-metoxipropoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}carbonil]morpholino-4-carboxilato de terc-butilo (62,4 mg) en diclorometano (1,5 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo, y a continuación se lavó secuencialmente con solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio 1 normal, solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto de (2R)-2-[[[(1R)-5-bromo-6-(3-metoxipropoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]ciclopropil]amino]carbonil]morpholino-4-carboxilato de terc-butilo [Ej (167-1)] (74 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

APCI-MS m/z: 553/555 [M + H]⁺.

Ejemplo 168

(2R)-2-[(Ciclopropil{(1R)-1-[4-(3-metoxipropil)quinazolin-2-il]ethyl}amino)-carbonil]morpholino-4-carboxilato de terc-butilo [Ejemplo (168-1)]



A una solución de (2R)-2-{ciclopropil [(1R)-1-(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)ethyl]amino}carbonil]morpholino-4-carboxilato de terc-butilo (88 mg), 3-metoxi-1-propanol (36 mg) y trifenilfosfina (105 mg) en tetrahidrofurano (4 ml) se le añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (84 µL) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La solución de reacción se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1 → 1/2) para proporcionar (2R)-2-{ciclopropil}{(1R)-1-[4-(3-metoxipropil)quinazolin-2-il]ethyl}amino]carbonil]morpholino-4-carboxilato de terc-butilo [Ej (168-1)] (38 mg) en forma de un aceite incoloro.

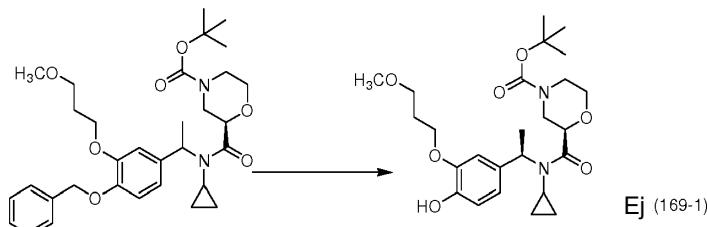
APCI-MS m/z: 515 [M + H]⁺.

Ejemplo 169

(2R)-2-[(Ciclopropil{(1R)-1-[4-ethoxy-3-(3-metoxipropoxi)fenil]ethyl}amino)-carbonil]morpholino-4-carboxilato de terc-butilo

[Ejemplo (169- 2)]

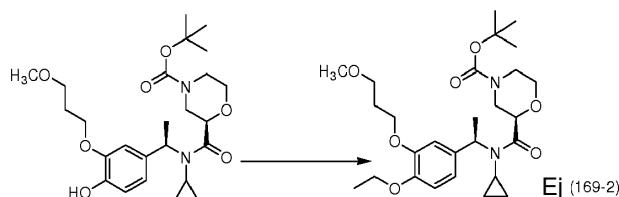
(1)



5 A una solución de (2R)-2-{[(1-[4-(bencilloxi)-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-etil](ciclopropil)amino]carbonil}morfolino-4-carboxilato de terc-butilo (1,45 g) en metanol (12 ml) se le añadió paladio sobre carbono al 10% (200 mg) y la mezcla se agitó en hidrógeno durante 2 horas. Se filtró la materia insoluble y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1 → 1/2) para proporcionar (2R)-2-{(ciclopropil[(1R)-1-[4-hidroxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]etil]amino}carbonil]morfolino-4-carboxilato de terc-butilo [Ej (169-1)] (913 mg) en forma de un aceite incoloro.

10

(2) Compuesto del título [Ej (169-2)]

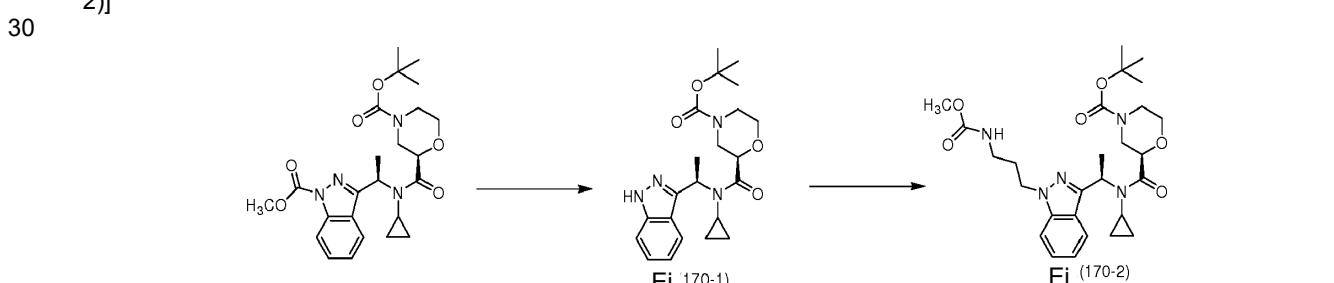


15 A una solución del compuesto obtenido en el apartado (1) anterior (100 mg) en acetonitrilo (1,0 ml) se le añadieron carbonato de potasio (34,7 mg) y yodoetano (35,8 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se diluyó con acetato de etilo. Se filtró la materia insoluble y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice-NH (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 10/1 → 2/1) para proporcionar (2R)-2-{(ciclopropil[(1R)-1-[4-ethoxy-3-(3-metoxipropoxi)fenil]etil]amino}carbonil]morfolino-4-carboxilato de terc-butilo [Ej (169-2)] (60 mg) en forma de un aceite incoloro.

20 APCI-MS m/z: 507 [M + H]⁺.

25 Ejemplo 170

{3-[3-(1-{Ciclopropil[(2R)-morfolin-2-ilcarbonil]amino}etil)-1H-indazol-1-il]-propil}carbamato de metilo [Ejemplo (170-2)]



(1) Para una solución de metilo

35 3-{1-[(2R)-4-(terc-butoxicarbonil)morfolin-2-il]carbonil}-(ciclopropil)amino]etil}-1H-indazol-1-carboxilato (695 mg) en metanol (10 ml) se le añadió carbonato de potasio (407 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró, y a continuación se le añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar (2R)-2-{(ciclopropil[1-(1-{(metoxicarbonil)-amino}propil]-1H-indazol-3-il)-etil]amino}carbonil]morfolin-4-carboxilato de terc-butilo [Ej (170-1)] (577 mg) en forma de un polvo incoloro.

40 APCI-MS m/z: 415 [M + H]⁺.

(2) Para una solución del compuesto obtenido en (1) (90 mg) y metilo

A carbamato de (3-bromopropilo) (64 mg) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se le añadió carbonato de potasio (60 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/20 → 1/1) para proporcionar {3-[3-(1-{ciclopropil- [(2R)-morfolino-2]-ilcarbonil}amino)etil]-1H-indazol-1-il]propil}carbamato de etilo [Ej (170-2)] (74 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

Ejemplos 171 a 267

Los siguientes compuestos heterocíclicos saturados que contienen nitrógeno N-protégidos se prepararon de una manera similar a la de los ejemplos 161 a 169 anteriores. Cada símbolo de los Métodos A a C se refiere a cada método de acuerdo con el siguiente método de los Ejemplos.

Método A:	Ejemplos 161 a 163
Método B:	Ejemplo 164
Método C:	Ejemplo 165
Método D:	Ejemplo 166
Método E:	Ejemplo 167
Método F:	Ejemplo 168
Método G:	Ejemplo 169

Los siguientes ejemplos son ejemplos de referencia y no entran dentro del alcance de las reivindicaciones: ejemplos 179 (tabla 42), 194 (tabla 45), 196 (tabla 46), 204 (tabla 48), 208 y 209 (tabla 49 ambos), 223-225 (todos tabla 53), 231 (tabla 55), 246 (tabla 58), 250 (tabla 59)

[Tabla 40]

Núm. Ej.	Estructura	a	b	c	d	e
171		492,609	O	493	[M + H] ⁺	A
172		424,5378	P	425	[M + H] ⁺	A
173		500,636	O	501	[M + H] ⁺	A

Núm. Ej.	Estructura	a	b	c	d	e
174		434,5296	O	435	[M + H] ⁺	A

[Tabla 41]

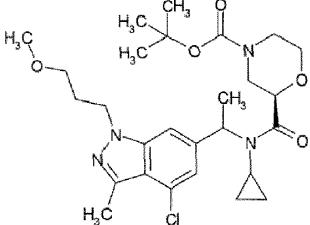
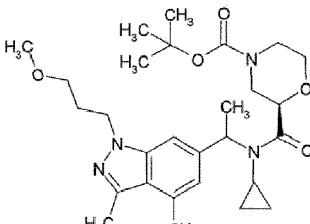
175		448,5564	O	449	[M + H] ⁺	A
176		434,5296	O	435	[M + H] ⁺	A
177		500,636	O	501	[M + H] ⁺	A
178		599,7681	O	600	[M + H] ⁺	B

[Tabla 42]

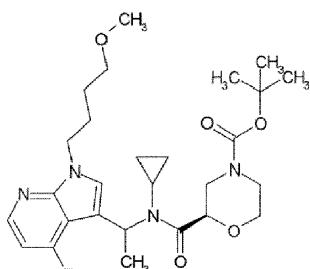
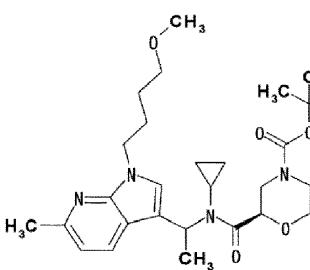
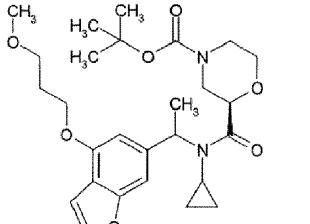
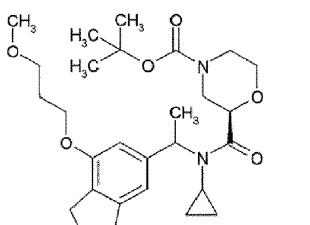
179		474,5942	○	492	[M+NH4]+
180		476,61	○	477	[M + H]+
181		476,61	○	494	[M+NH4]+
182		480,5733	○	498	[M+NH4]+

[Tabla 43]

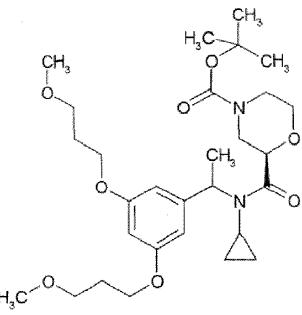
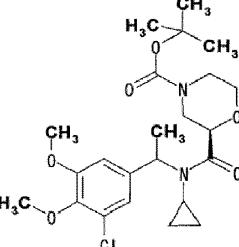
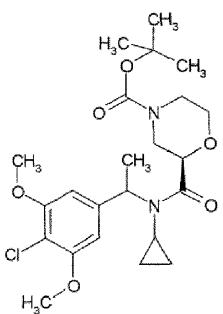
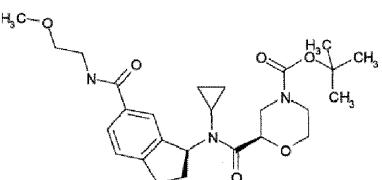
183		492,609	○	510	[M+NH4]+	A
184		480,5733	○	481	[M + H]+	A

185		535,0811	O	535/537	[M + H]+	A
186		514,6628	O	515	[M + H]+	A

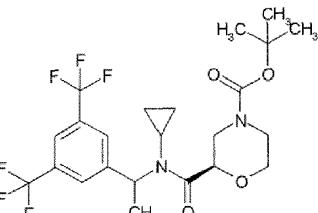
[Tabla 44]

187		518,6261	O	519	[M + H]+	A
188		514,6628	O	515	[M + H]+	A
189		502,6042	O	503	[M + H]+	A
190		504,62	O	505	[M + H]+	D

[Tabla 45]

191		550,6884	O	568	[M+NH4]+	A
192		468,9747	O	469/471	[M + H]+	A
193		468,9747	P	469/471	[M + H]+	A
194		487,5933	O	488	[M + H]+	A

[Tabla 46]

195		510,4722	O	511	[M + H]+	A
-----	---	----------	---	-----	----------	---

196		553,4903	O	553/555	[M + H] ⁺	E
197		529,6341	O	530	[M + H] ⁺	A
198		454,5636	O	455	[M + H] ⁺	A

[Tabla 47]

199		541,6411	P	542	[M + H] ⁺	A
200		455,5517	P	456	[M + H] ⁺	A
201		462,5832	O	463	[M + H] ⁺	A

202		487,5933	○	505	[M+NH4]+	A
-----	--	----------	---	-----	----------	---

[Tabla 48]

203		530,5803	○	531	[M + H]+	A
204		484,637	○	485	[M + H]+	A
205		535,0811	○	535/537	[M + H]+	A
206		500,636	○	501	[M + H]+	A

[Tabla 49]

207		518,6261	○	519	[M + H] ⁺	A
208		488,621	○	489	[M + H] ⁺	A
209		567,5171	○	567/569	[M + H] ⁺	E
210		510,5991	○	511	[M + H] ⁺	A

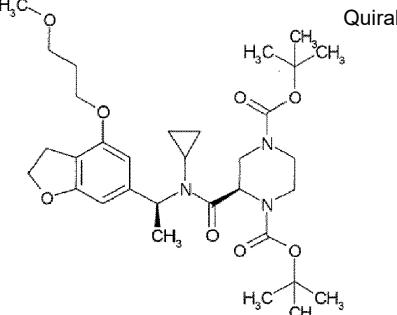
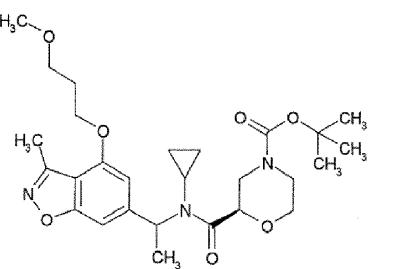
[Tabla 50]

211		571,5051	○	571/573	[M + H] ⁺	A
-----	--	----------	---	---------	----------------------	---

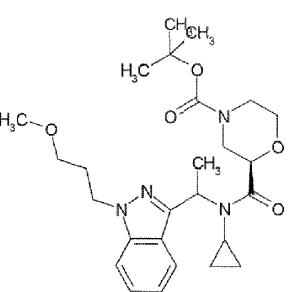
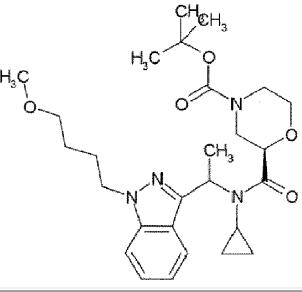
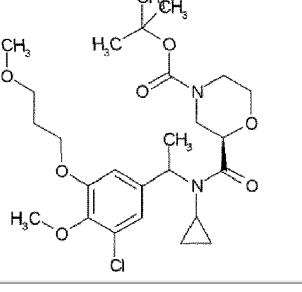
212		499,6479	● 500	[M + H] ⁺	A
213		598,78	● 616	[M+NH4] ⁺	B
214		634,2132	● 634/636	[M + H] ⁺	C

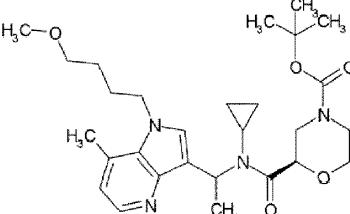
[Tabla 51]

215		613,7949	● 614	[M + H] ⁺	C
216		601,7363	● 602	[M + H] ⁺	B

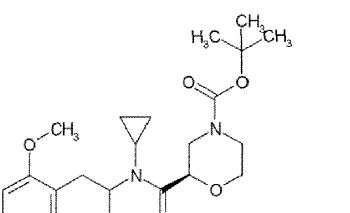
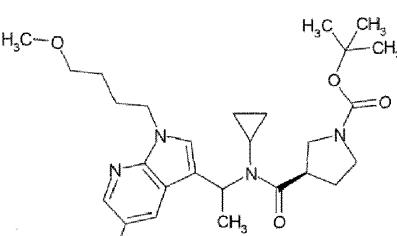
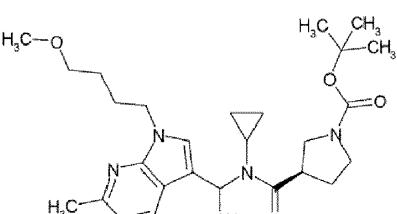
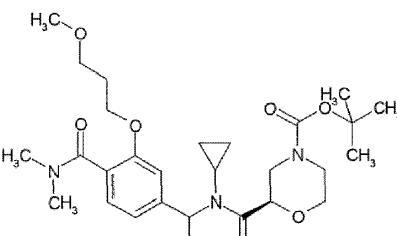
217			603,7521	○	604	[M + H] ⁺	D
218			517,6191	○	518	[M + H] ⁺	A

[Tabla 52]

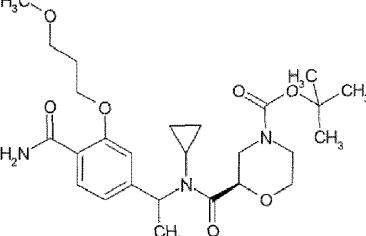
219			486,6092	○	487	[M + H] ⁺	A
220			500,636	○	501	[M + H] ⁺	A
221			527,0541	○	527/529	[M + H] ⁺	A

222		514,6628	●	515	[M + H] ⁺	A
-----	---	----------	---	-----	----------------------	---

[Tabla 53]

223		430,5416	●	431	[M + H] ⁺	A
224		502,6271	●	503	[M + H] ⁺	A
225		498,6638	●	499	[M + H] ⁺	A
226		533,6617	●	534	[M + H] ⁺	A

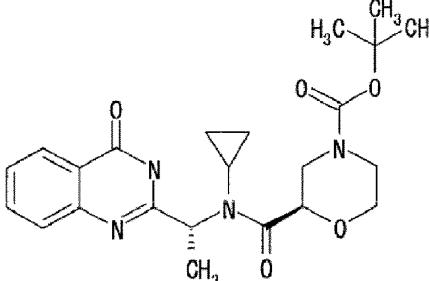
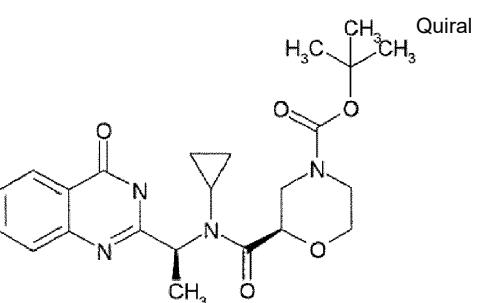
[Tabla 54]

227		505,6081	●	506	[M + H] ⁺	A
-----	---	----------	---	-----	----------------------	---

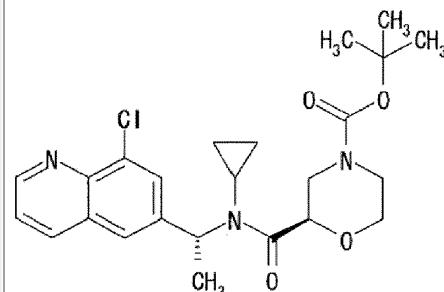
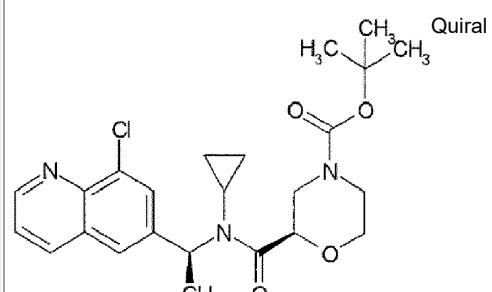
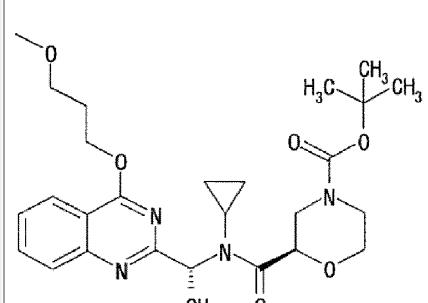
228		519,6349	●	520	[M + H] ⁺	A
229		502,6042	●	503	[M + H] ⁺	A
230		504,62	●	505	[M + H] ⁺	D

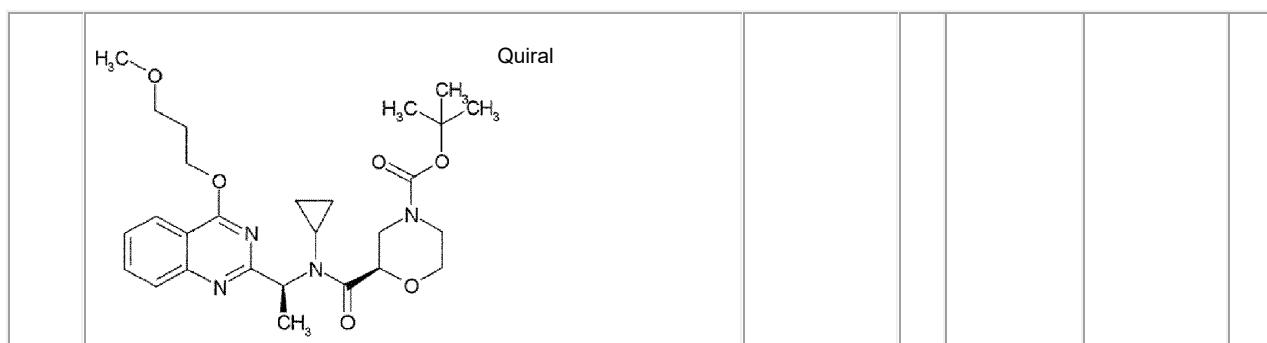
[Tabla 55]

231	 Quiral	484,637	●	485	[M + H] ⁺	A
232	 Quiral	516,635	●	517	[M + H] ⁺	A

233		442,513	P	443	[M + H] ⁺	A
234		442,513	P	443	[M + H] ⁺	A

[Tabla 56]

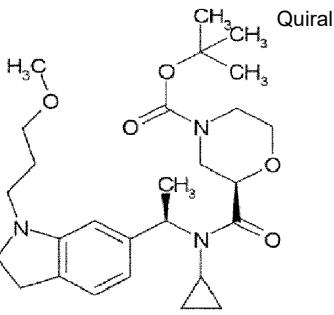
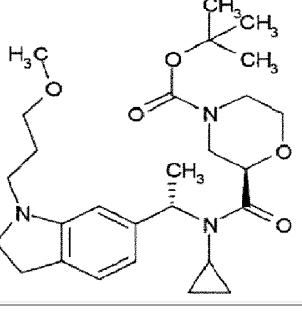
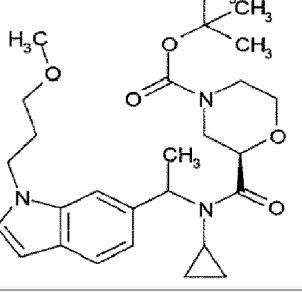
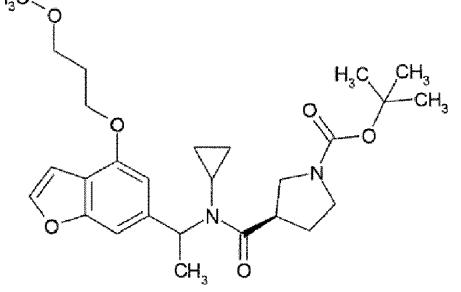
235		459,971	P	460/462	[M + H] ⁺	A
236		459,971	P	460/462	[M + H] ⁺	A
237		514,6192	O	515	[M + H] ⁺	F
238		514,6192	P	515	[M + H] ⁺	F



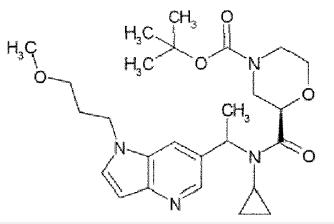
[Tabla 57]

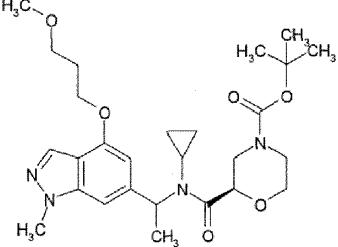
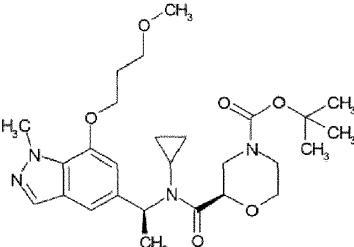
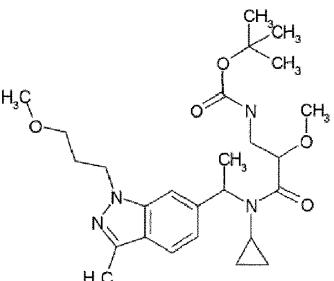
239		490,6368	●	491	$[M + H]^+$	A
240		520,0662	●	520/522	$[M + H]^+$	A
241		619,1983	●	636/638	$[M+NH4]^+$	B
242		568,6331	●	569	$[M + H]^+$	A

[Tabla 58]

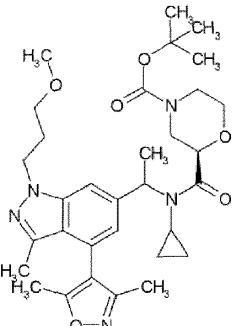
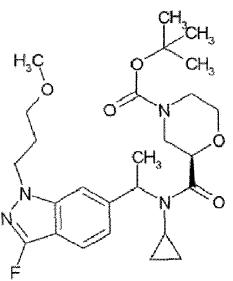
243		487,6369	● 488	[M + H] ⁺	A
244		487,6369	● 488	[M + H] ⁺	A
245		485,6211	● 486	[M + H] ⁺	A
246		486,6052	● 504	[M+NH4] ⁺	A

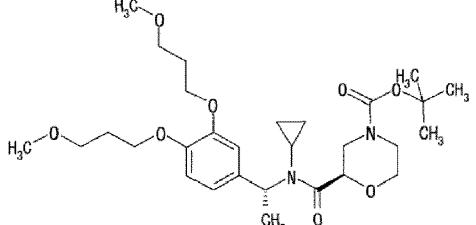
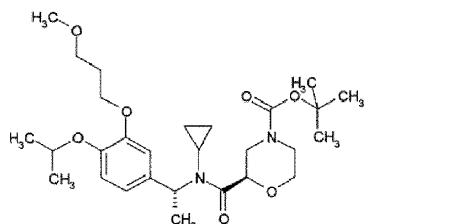
[Tabla 59]

247		486,6092	● 487	[M + H] ⁺	A
-----	---	----------	-------	----------------------	---

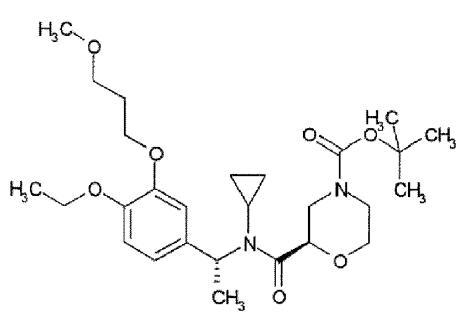
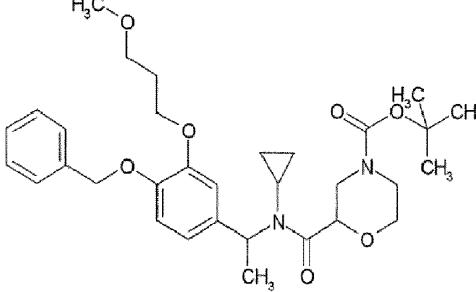
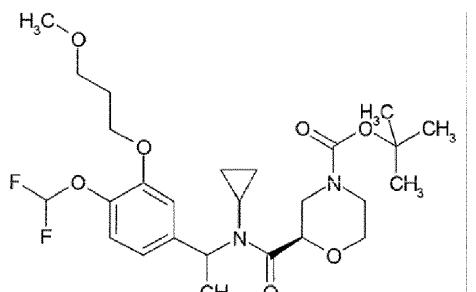
248		516,635	○	517	[M + H] ⁺	A
249		516,635	○	517	[M + H] ⁺	A
250		488,625	○	489	[M + H] ⁺	A

[Tabla 60]

251		595,7365	○	596	[M + H] ⁺	A
252		504,5993	○	505	[M + H] ⁺	A

253		550,6884	○	568	[M+NH4]+	G
254		520,6626	○	521	[M + H]+	G

[Tabla 61]

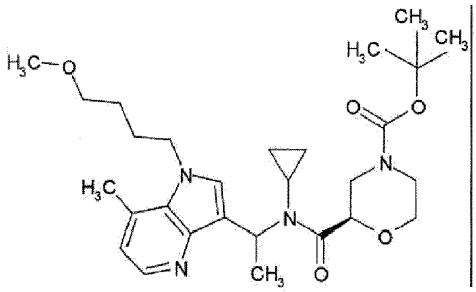
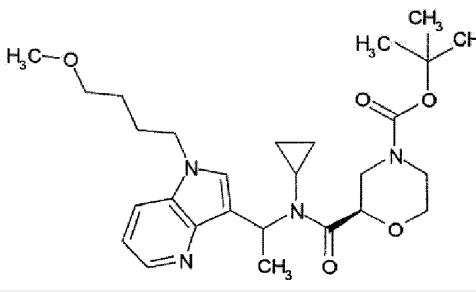
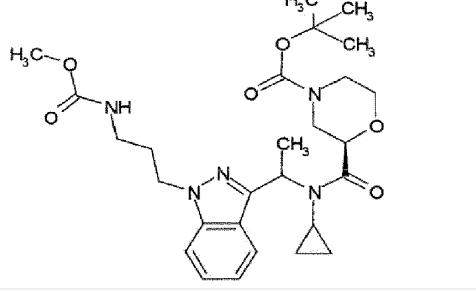
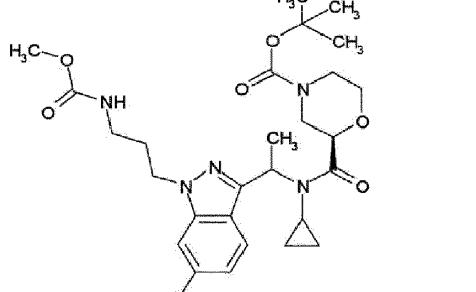
255		506,6358	○	507	[M + H]+	G
256		568,7066	○	569	[M + H]+	A
257		528,5892	○	529	[M + H]+	A

258			500,636	●	501	[M + H] ⁺	A
-----	--	--	---------	---	-----	----------------------	---

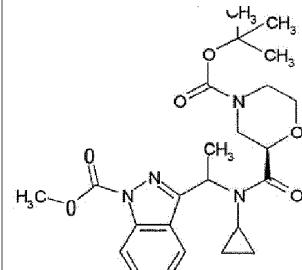
[Tabla 62]

259			486,6092	●	487	[M + H] ⁺	A
260			521,0543	●	521/523	[M + H] ⁺	A
261			518,6261	●	519	[M + H] ⁺	A
262			486,6092	●	487	[M + H] ⁺	A

[Tabla 63]

263			514,6628	○	515	[M + H] ⁺	A
264			500,636	○	501	[M + H] ⁺	A
265			529,6285	○	530	[M + H] ⁺	H
266			547,6189	○		[M + H] ⁺	A

[Tabla 64]

267			472,5341	P	490	[M+NH4] ⁺	A
-----	---	--	----------	---	-----	----------------------	---

Núm. Ej.:	Número de ejemplo
a:	Peso molecular
b:	Propiedades
c:	Resultados de MS APCI
d:	Especie iónica
e:	Método
O:	Aceite
P:	Polvo

Ejemplos 268 a 287

- 5 Los siguientes compuestos heterocíclicos saturados que contienen nitrógeno, etc. se prepararon de una manera similar a la de los ejemplos 1 a 5 anteriores. Cada símbolo de los Métodos A a C se refiere a cada método de acuerdo con el siguiente método de los Ejemplos.

Método A:	Ejemplos 1, 2
Método B:	Ejemplos 3, 4
Método C:	Ejemplo 5A

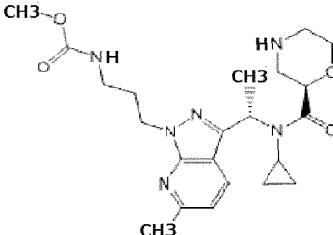
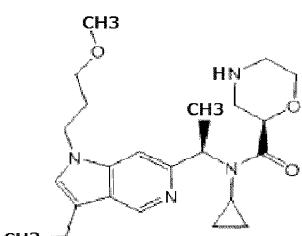
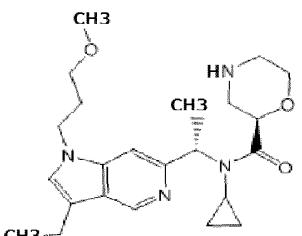
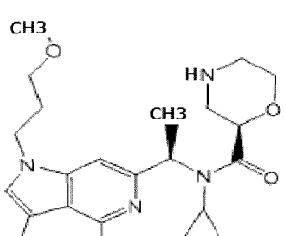
10

[Tabla 65-1]

Núm. Ej.	Estructura	a	PM	b	c	d	e
268			430,5007	C	431	[M + H] ⁺	O
269			430,5007	C	431	[M + H] ⁺	O

[Tabla 65-2]

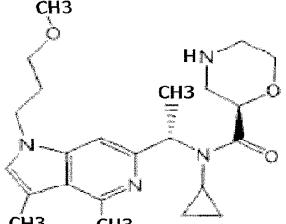
Núm. Ej.	Estructura	a	PM	b	c	d	e
270			444,5273	C	431	[M + H] ⁺	O

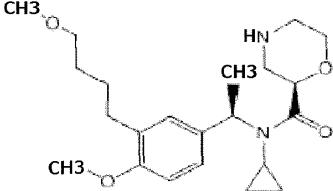
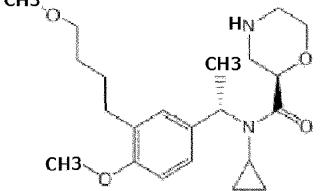
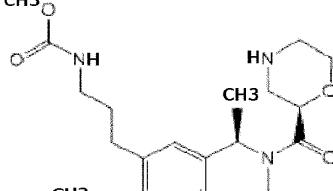
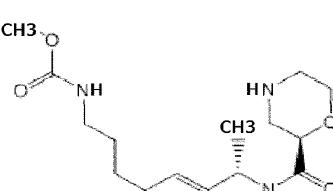
Núm. Ej.	Estructura	a	PM	b	c	d	e
271			444,5273	C	445	[M + H] ⁺	O
272			414,5411	C	445	[M + H] ⁺	O
273			414,5411	C	415	[M + H] ⁺	O
274			414,5411	A	415	[M + H] ⁺	O

Núm. Ej.: número de ejemplo

a:	sal	d:	Especie iónica
b:	Método	e:	Forma
c:	Resultados de MS APCI	f:	Aceite

[Tabla 66]

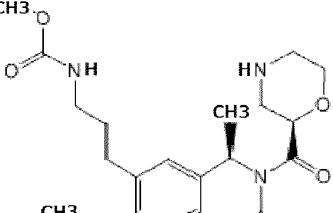
Núm. Ej.	Estructura	a	PM	b	c	d	e
275			414,5411	A	415	[M + H] ⁺	O

Núm. Ej.	Estructura	a	PM	b	c	d	e
276			390,5164	A	391	[M + H] ⁺	O
277			390,5164	A	391	[M + H] ⁺	O
278			419,5145	A	420	[M + H] ⁺	O
279			419,5145	A	420	[M + H] ⁺	O

Núm. Ej.: número de ejemplo

a:	sal
b:	Método
c:	Resultados de MS APCI
d:	Especie iónica
e:	Forma
O:	Aceite

[Tabla 67]

Num. Ej.	Estructura	a	PM	b	c	d	e
280			420,5026	C	421	[M + H] ⁺	O

Num. Ej.	Estructura	a	PM	b	c	d	e
281			420,5026	C	421	[M + H] ⁺	O
282			418,5298	C	419	[M + H] ⁺	O
283			418,5298	C	419	[M + H] ⁺	O
284			420,5026	C	421	[M + H] ⁺	O

Núm. Ej.: número de ejemplo

a:	Sal	d:	Especie iónica
b:	Método	e:	Forma
c:	Resultados de MS APCI	O:	Aceite

[Tabla 68]

Núm. Ej.	Estructura	a	PM	b	c	d	e
285			420,5026	C	421	[M + H] ⁺	O

Núm. Ej.	Estructura	a	PM	b	c	d	e
286			418,5298	C	419	[M + H] ⁺	O
287			418,5298	C	419	[M + H] ⁺	O

Núm. Ej.: número de ejemplo

a:	sal
b:	Método
c:	Resultados de MS APCI
d:	Especie iónica
e:	Forma
O:	Aceite

Ejemplos 288 a 294

- 5 Los siguientes compuestos heterocíclicos saturados que contienen nitrógeno protegidos en N se prepararon de una manera similar a la de los Ejemplos 161 a 163 anteriores (Método A).

[Tabla 69-1]

Núm. Ej.	Estructura	a	b	c	d	e
288			O	531	[M + H] ⁺	A

Núm. Ej.	Estructura	a	b	c	d	e
289		544,6431	O	545	[M + H] ⁺	A
290		514,6569	O	515	[M + H] ⁺	A
291		514,6569	O	515	[M + H] ⁺	A
292		514,6569	O	515	[M + H] ⁺	A

Núm. Ej.: número de ejemplo

a: Peso molecular	b: Propiedades	c: Resultados MS APCI
d: Especie iónica	e: Método	O: aceite

[Tabla 69-2]

Núm. Ej.	Estructura	a	b	c	d	e
293		490,6322	O	491	[M + H] ⁺	A

Núm. Ej.: número de ejemplo

a: Peso molecular	b: Propiedades	c: Resultados MS APCI
d: Especie iónica	e: Método	O: aceite

[Tabla 70]

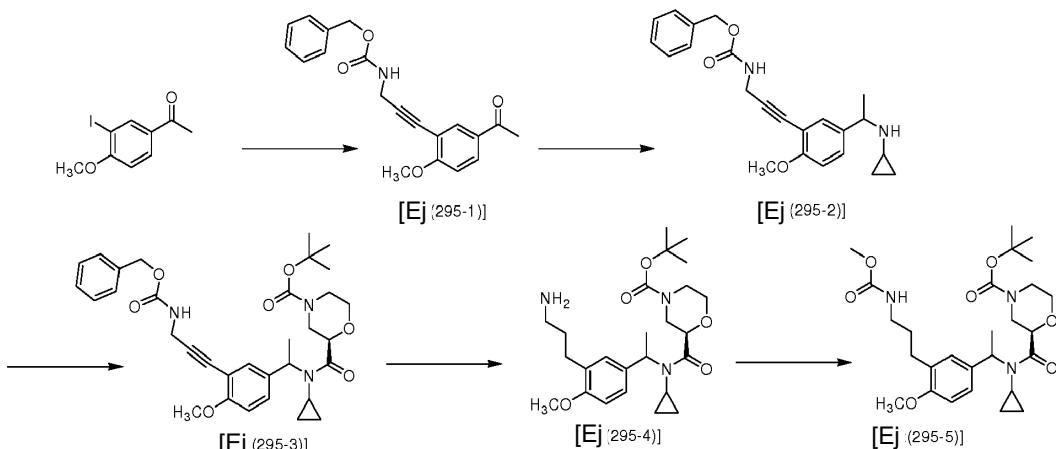
Núm. Ej.	Estructura	a	b	c	d	e
294		518,6456	O	519	[M + H] ⁺	A

Núm. Ej.: número de ejemplo

a: Peso molecular	b: Propiedades	c: Resultados MS APCI
d: Especie iónica	e: Método	O: aceite

5

Ejemplo 295



- 10 1) A una solución de 1-(3-yodo-4-metoxifenil)etanona (10 g) en dietilamina (181 ml) se le añadieron prop-2-in-1-il carbamato de bencilo (8,2 g), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (2,54 g) y yoduro de cobre (I) (689 mg) y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió, y a continuación se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 2 normal, agua, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo → cloroformo/acetato de etilo = 1/1) para proporcionar [3-(5-acetyl-2-metoxifenil)prop-2-in-1-il]carbamato de bencilo [Ej (295-1)] (5,3 g) en forma de un sólido rojo.
APCI-MS m/z: 355 [M + NH₄]⁺.
- 15 2) El [3-(5-acetyl-2-metoxifenil)prop-2-in-1-il]carbamato de bencilo y la ciclopropilamina se trajeron de manera similar a la del Ejemplo de Referencia 6 (6) para proporcionar (3-[5-[1-(ciclopropilamino)etil]-2-metoxifenil]prop-2-in-1-il)carbamato de bencilo [Ej (295-2)] en forma de un aceite de color amarillo.
APCI-MS m/z: 379 [M + H]⁺.
- 20 3) El (3-[5-[1-(ciclopropilamino)etil]-2-metoxifenil]prop-2-in-1-il)carbamato de bencilo y el ácido (2R)-4-(terc-butoxicarbonil)morfolina-2-carboxílico se trajeron de manera similar a la del Ejemplo 162 para proporcionar (2R)-2-{[(1-[3-(3-[(benciloxi)carbonil]amino)prop-1-in-1-il]-4-metoxifenil]etil](ciclopropil)amino]carbonil)morfolina-4-carboxilato de ter-butilo [Ej (295-3)] en forma de un sólido incoloro.
APCI-MS m/z: 609 [M + NH₄]⁺.
- 25 4) A una solución de (2R)-2-{[(1-[3-(3-[(benciloxi)carbonil]amino)prop-1-in-1-il]-4-metoxifenil]etilo](ciclopropil)amino]carbonil)morfolina-4-carboxilato de ter-butilo (2,82 g) en metanol (25 ml) se le añadió paladio sobre carbono al 10% (282 mg) y la mezcla se agitó en hidrógeno durante 7 horas. Se separó por filtración la materia

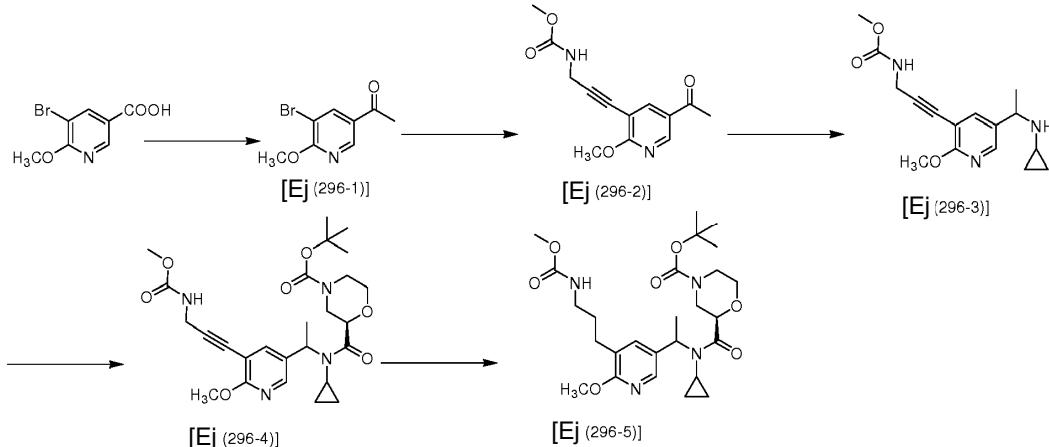
insoluble, y a continuación el producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice - NH (eluyente: cloroformo → cloroformo/metanol = 33/1) para proporcionar (2R)-2-{{[1-[3-(3-aminopropil)-4-metoxifenil]etil](ciclopropil)amino]carbonil}morpholino-4-carboxilato de terc-butilo [Ej (295-4)] (1,49 g) en forma de un aceite incoloro

APCI-MS m/z: 462 [M + H]⁺.

5 EI (2R)-2-{{[1-[3-(3-aminopropil)-4-metoxifenil]etil](ciclopropil)amino]carbonil}morpholino-4-carboxilato de terc-butilo y el cloroformiato de metilo se trataron de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 28(5) para proporcionar (2R)-2-(ciclopropil[1-(4-metoxi-3-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}fenil)etil]amino)carbonil)morpholino-4-carboxilato de terc-butilo [Ej (295-5)] en forma de un aceite incoloro.

10 APCI-MS m/z: 504 [M + H]⁺.

Ejemplo 296



15 1) El ácido 5-bromo-6-metoxinicótinico y el hidrocloruro de N,O-dimetilhidroxilamina se trataron de manera similar a la del Ejemplo de Referencia 7(5), y a continuación el compuesto resultante y el bromuro de metilmagnesio se trataron de manera similar a la del Ejemplo de Referencia 7(6) para proporcionar 1-(5-bromo-6-metoxipiridin-3-il)etanona [Ej (296-1)] en forma de un polvo incoloro.

APCI-MS m/z: 230/232 [M + H]⁺.

20 2) Se añadieron bis(benzonitrilo)dicloropaladio (II) (12 mg) y yoduro de cobre (I) (3,8 mg) a 1,4-dioxano (1 ml) en atmósfera de argón, y a continuación se le añadió a esto una solución de tri-t-butilfosfina en hexano al 10% (179 µL), diisopropilamina (168 µL), 1-(5-bromo-6-metoxipiridin-3-il)etanona (230 mg) y una solución de prop-2-in-1-ylcarbamato de metilo (149 mg) en 1,4-dioxano (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1 → 1/3) para proporcionar [3-(5-acetyl-2)-metoxipiridin-3-il]prop-2-in-1-ylcarbamato de metilo [Ej (296-2)] (188 mg) en forma de un polvo de color amarillo pálido.

APCI-MS m/z: 263 [M + H]⁺.

30 3) El [3-(5-acetyl-2)-metoxipiridin-3-il]prop-2-in-1-ylcarbamato de metilo y la ciclopropilamina se trataron de manera similar a la del Ejemplo de Referencia 6 (6) para proporcionar (3-{5-[1-(ciclopropilamino)etil]-2-metoxipiridin-3-il}prop-2-in-1-yl)carbamato de metilo [Ej (296-3)] en forma de un aceite incoloro.

APCI-MS m/z: 304 [M + H]⁺.

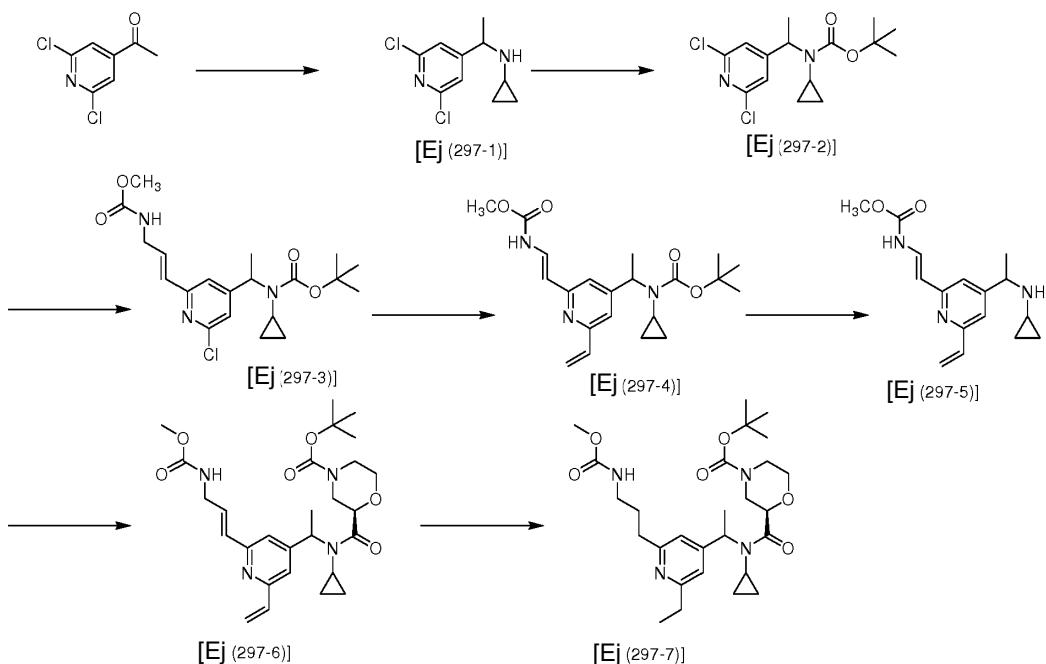
35 4) El (3-{5-[1-(ciclopropilamino)etil]-2-metoxipiridin-3-il}prop-2-in-1-yl)carbamato de metilo y el ácido (2R)-4-(terc-butoxicarbonil)morfolino-2-carboxílico se trataron de una manera similar a la del Ejemplo 162 para proporcionar (2R)-2-{{ciclopropil[1-(6-metoxi-5-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}piridin-3-il)etil]amino}carbonil}morpholino-4-carboxilato de terc-butilo [Ej (296-4)] en forma de un aceite incoloro.

APCI-MS m/z: 517 [M + H]⁺.

40 5) A una solución de (2R)-2-{{ciclopropil[1-(6-metoxi-5-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}piridin-3-il)etil]amino}carbonil}morpholino-4-carboxilato de terc-butilo (150 mg) en acetato de etilo (2,5 ml) - tetrahidrofurano (2,5 ml) se le añadió paladio sobre carbono al 10% (30 mg), y la mezcla se agitó en hidrógeno para 45 minutos. Se separó por filtración la materia insoluble, y a continuación el producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice - NH (eluyente: acetato de etilo) para proporcionar (2R)-2-{{ciclopropil[1-(6-metoxi-5-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}piridin-3-il)etil]amino}carbonil}morpholino-4-carboxilato de terc-butilo [Ej (296-5)] (159 mg) en forma de un aceite incoloro.

45 APCI-MS m/z: 521 [M + H]⁺.

Ejemplo 297



1) Se trataron 1-(2,6-dicloropiridin-4-il)etanona y ciclopropilamina de manera similar a la del Ejemplo de Referencia 6(6) para proporcionar N-[1-(2,6-dicloropiridin-4-il)ethyl]-ciclopropilamina [Ejemplo (297-1)] en forma de un aceite de color amarillo pálido.

5 APCI-MS m/z: 231/233 [M + H]⁺.

2) A una solución de N-[1-(2,6-dicloropiridin-4-il)ethyl]ciclopropilamina (430 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadieron dicarbonato de di-tert-butilo (487 mg) y trietilamina (518 µL), y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. La solución de reacción se enfrió, y a continuación a esto se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 10/1 → 4/1) para proporcionar ciclopropil[1-(2,6-dicloropiridin-4-il)ethyl]carbamato de tert-butilo [Ej (297-2)] (420 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

10 APCI-MS m/z: 331/333 [M + H]⁺.

3) A una solución de ciclopropil[1-(2,6-dicloropiridin-4-il)ethyl]carbamato de tert-butilo (155 mg) en dimetoxietano (4 ml) se le añadió [(2E)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)prop-2-en-1-il]carbamato de metilo (113 mg), carbonato de potasio 2M (257 µL) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (27 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió, y a continuación a esto se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1 → acetato de etilo) para proporcionar [(2E)-3-(4-{1-[(terc-butoxicarbonil)ciclopropil]amino}ethyl)-6-cloropiridin-2-il]prop-2-en-1-il] carbamato de metilo [Ej(297-3)] (98 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

15 APCI-MS m/z: 410/412 [M + H]⁺.

4) [(2E)-3-(4-{1-[(terc-butoxicarbonil)(ciclopropil)amino}ethyl}-6-cloropiridin-2-il)-prop-2-en-1-il]carbamato de metilo y éster de pinacol de ácido vinilborónico se trató de manera similar a la del Ejemplo de Referencia 113(6) para proporcionar [(E)-2-(4-{1-[(terc-butoxicarbonil)(ciclopropil)amino}ethyl}-6-vinilpiridin-2-il)vinil]carbamato de metilo [Ej(297-4)] en forma de un aceite de color amarillo.

20 APCI-MS m/z: 402 [M + H]⁺.

5) Se trataron el [(E)-2-(4-{1-[(terc-butoxicarbonil)(ciclopropil)amino}ethyl}-6-vinilpiridin-2-il)vinil]carbamato de metilo y el ácido trifluoroacético de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 113(8) para proporcionar [(E)-2-(4-{1-(ciclopropilamino}ethyl}-6-vinilpiridin-2-il)vinil]carbamato de metilo [Ej (297-5)] en forma de un aceite de color amarillo pálido.

25 APCI-MS m/z: 302 [M + H]⁺.

6) El [(E)-2-(4-{1-(ciclopropilamino}ethyl}-6-vinilpiridin-2-il)vinil]carbamato de metilo y el ácido (2R)-4-(terc-butoxicarbonil)morfolino-2-carboxílico se trataron de una manera similar a la del Ejemplo 162 para proporcionar (2R)-2-({ciclopropil[1-(2-{(1E)-3-[(metoxicarbonyl)amino]prop-1-en-1-il}-6-vinilpiridin-4-il}ethyl]amino}carbonil)-morfolino-4-carboxilato de tert-butilo [Ej(297-6)] en forma de un aceite de color amarillo.

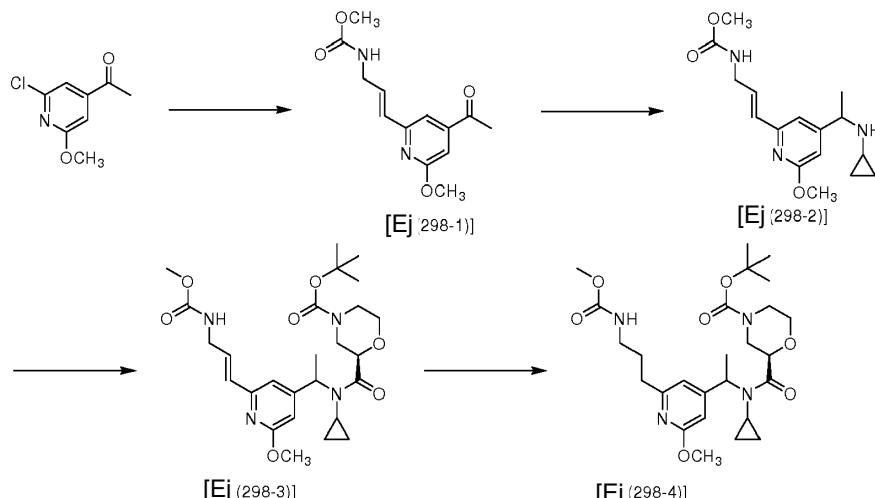
30 APCI-MS m/z: 515 [M + H]⁺.

7) Se redujo (2R)-2-({ciclopropil[1-(2-{(1E)-3-[(metoxicarbonyl)amino]prop-1-en-1-il}-6-vinilpiridin-4-il)-

etil]amino}carbonil)morfolino-4-carboxilato de terc-butilo se redujo de manera similar a la del Ejemplo 296(5) para proporcionar (2R)-2-{(ciclopropil[1-(2-ethyl-6-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}piridin-4-il)ethyl]amino}carbonil)-morfolino-4-carboxilato de terc-butilo [Ej(297-7)] en forma de un aceite incoloro.
APCI-MS m/z: 519 [M + H]⁺.

5

Ejemplo 298



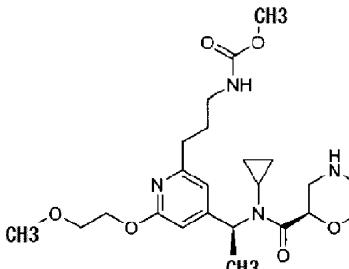
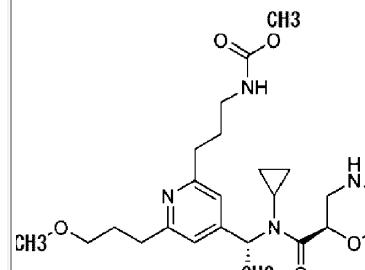
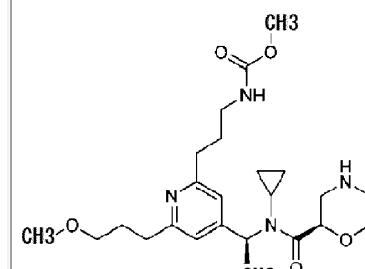
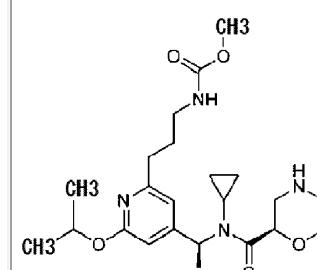
- 10 1) Se trataron 1-(2-cloro-6-metoxipiridin-4-il)etanona y [(2E)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)prop-2-en-1-il]carbamato de metilo de una manera similar a la del Ejemplo 297(3) para proporcionar [(2E)-3-(4-acetyl-6-metoxipiridin-2-il)prop-2-en-1-il]carbamato de metilo [Ejemplo(298-1)] en forma de un polvo incoloro.
APCI-MS m/z: 265 [M + H]⁺.
- 15 2) Se trataron [(2E)-3-(4-acetyl-6-metoxipiridin-2-il)prop-2-en-1-il]carbamato de metilo y ciclopropilamina de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 6(6) para proporcionar ((2E)-3-{4-[1-(ciclopropilamino)ethyl]-6-metoxipiridin-2-il}prop-2-en-1-il)carbamato de metilo [Ejemplo (298-2)] en forma de un aceite incoloro.
APCI-MS m/z: 306 [M + H]⁺.
- 20 3) Se trataron ((2E)-3-{4-[1-(ciclopropilamino)ethyl]-6-metoxipiridin-2-il}prop-2-en-1-il)carbamato de metilo y ácido (2R)-4-(terc-butoxicarbonil)morfolina-2-carboxílico de una manera similar a la del Ejemplo 162 para proporcionar (2R)-2-{(ciclopropil[1-(2-metoxi-6-{(1E)-3-[(metoxicarbonil)amino]prop-1-en-1-il}piridin-4-il)ethyl]amino}carbonil)morpholina-4-carboxilato terc-butilo [Ej(298-3)] en forma de un aceite incoloro.
APCI-MS m/z: 519 [M + H]⁺.
- 25 4) El (2R)-2-{(ciclopropil[1-(2-metoxi-6-{(1E)-3-[(metoxicarbonil)amino]prop-1-en-1-il}piridin-4-il)ethyl]amino}carbonil)morpholina-4-carboxilato de terc-butilo se redujo de una manera similar a la del Ejemplo 296(5) para proporcionar (2R)-2-{(ciclopropil[1-(2-metoxi-6-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}piridin-4-il)ethyl]amino}carbonil)morpholina-4-carboxilato de terc-butilo [Ej(298-4)] en forma de un aceite incoloro.
APCI-MS m/z: 521 [M + H]⁺.

Los ejemplos 299 a 308 se sintetizaron de acuerdo con una combinación de los métodos descritos en la presente memoria y métodos convencionales.

30

[Tabla 71]

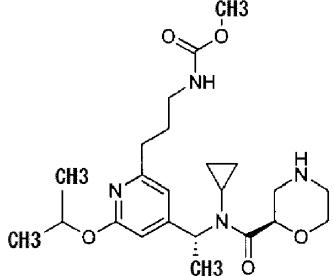
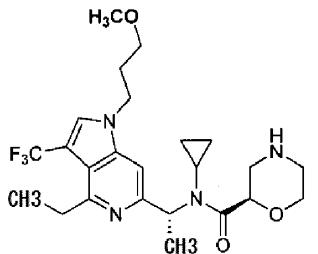
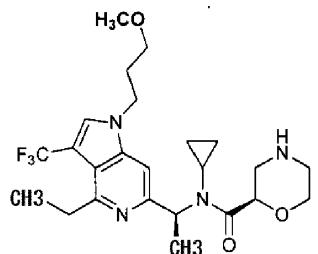
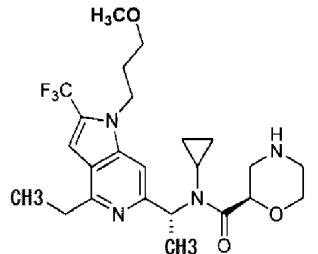
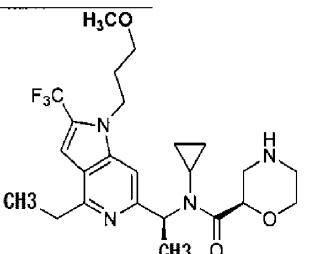
Núm. Ej.	Fórmula estructural	a	b	c
299		2HCl	465	[M + H] ⁺

Núm. Ej.	Fórmula estructural	a	b	c
300		2HCl	465	[M + H] ⁺
301		2HCl	463	[M + H] ⁺
302		2HCl	463	[M + H] ⁺
303		2HCl	449	LM + H] ⁺

Núm. Ej.: número de ejemplo

a:	Sal
b:	Valor de espectrometría de masa
c:	Especie iónica

[Tabla 72]

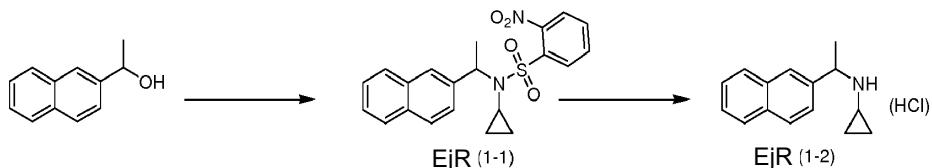
Núm. Ej.	Fórmula estructural	a	b	c
304		2HCl	449	[M + H] ⁺
305		2HCl	483	[M + H] ⁺
306		2HCl	483	[M + H] ⁺
307		2HCl	483	[M + H] ⁺
308		2HCl	483	[M + H] ⁺

Núm. Ej.: número de ejemplo

a:	sal
b:	Valor de espectrometría de masa
c:	Especie iónica

Ejemplo de Referencia 1

Hidrocloruro de N-[1-(2-naftil)etil]ciclopropilamina [EjR (1-2)]



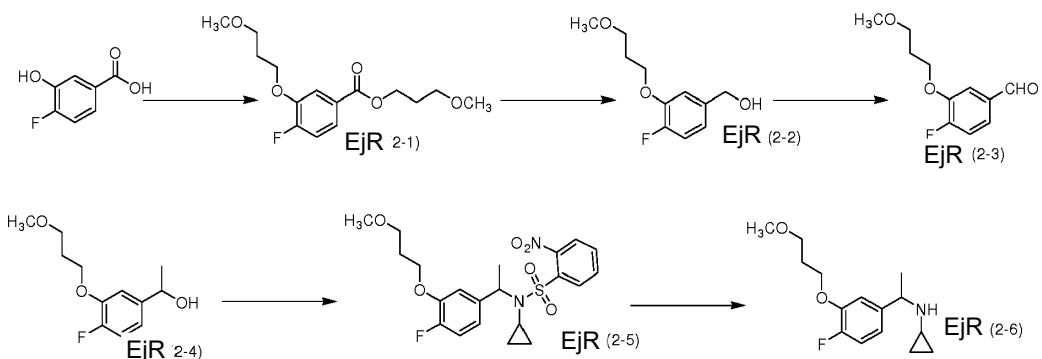
(1) N-Ciclopropil-N-[1-(2-naftil)etil]-2-nitrobencenosulfonamida [EjR (1-1)]:

A una solución de 1-(2-naftil)etanol (344 mg), N-ciclopropil-2-nitrobencenosulfonamida (581 mg) y trifenilfosfina (787 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (590 µL) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante chromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 4/1 → 1/1), y a continuación se tritró con éter dietílico - n-hexano (1:1) para proporcionar N-ciclopropil-N-[1-(2-naftil)etil]-2-nitrobencenosulfonamida [EjR (1-1)] (499 mg) en forma de un polvo incoloro. APCI-MS m/z: 397 [M + H]⁺.

(2) Hidrocloruro de N-[1-(2-naftil)etil]ciclopropilamina [EjR (1-2)]:

A una solución del compuesto obtenido en el apartado (1) (480 mg) y 4-bromotiofenol (250 mg) en N,N-dimetilformamida (12 ml) se le añadió carbonato de potasio (304 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 17 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua dos veces y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (5 ml), y a continuación se le añadió cloruro de hidrógeno 4 normal-acetato de etilo (1 ml). El sólido precipitado se filtró para proporcionar hidrocloruro de N-[1-(2-naftil)etil]ciclopropilamina [EjR (1-2)] (211 mg) en forma de un polvo incoloro. APCI-MS m/z: 212 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 2



(1) 4-Fluoro-3-(3-metoxipropoxi)benzoato de 3-metoxipropilo [EjR (2-1)]:

A una solución de ácido 4-fluoro-3-hidroxibenzoico (2,0 g) en acetonitrilo (100 ml)-N,N-dimetilformamida (50 ml) - agua (2,0 ml) se le añadieron carbonato de potasio (5,31 g) y 1-bromo-3-metoxipropano (4,32 g) y la mezcla se calentó a refluo a 90°C durante 18 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua enfriando con hielo, y a continuación la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 4/1 → 1/2 para proporcionar 4-fluoro-3-(3-metoxipropoxi)benzoato de 3-metoxipropilo [EjR (2-1)] (2,72 g) en forma de un aceite incoloro.

APCI-MS m/z: 301 [M + H]⁺.

(2) [Fluoro-3-(3-metoxipropoxi)fenil]metanol [EjR (2-2)]:

45 A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (344 mg) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió gota a gota una solución del compuesto obtenido en el apartado (1) anterior (2.72 g) en tetrahidrofurano (8 ml) enfriando con hielo, y

a continuación la mezcla se agitó enfriando durante 1 hora. Bajo refrigeración, a la mezcla de reacción se le añadieron secuencialmente y lentamente agua y solución acuosa de hidróxido de sodio 2 normal (1 ml), y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separó la materia insoluble por filtración a través de Celite, y el producto filtrado se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y el residuo resultante se secó sobre sulfato de magnesio. El producto resultante se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1 → 1/2) para proporcionar [fluoro-3-(3-metoxipropoxi)fenil]metanol [EjR (2-2)] (1,78 g) en forma de un aceite incoloro. APCI-MS m/z: 232 [M + NH₄]⁺.

5 10 (3) 4-Fluoro-3-(3-metoxipropoxi)benzaldehído [EjR (2-3)]:

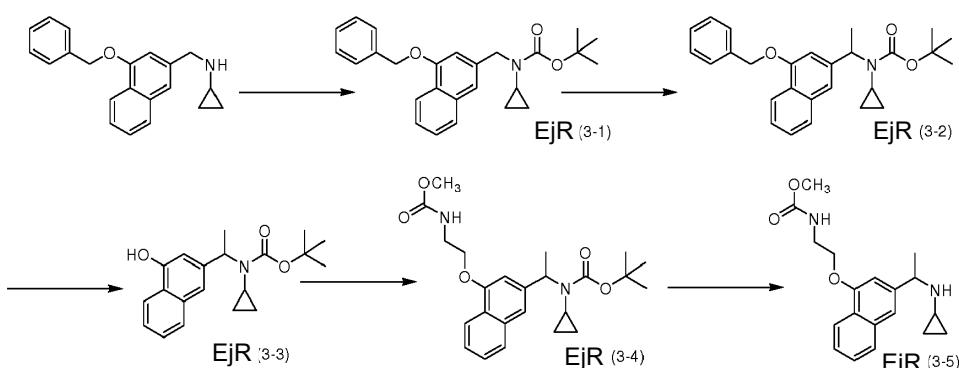
A una solución del compuesto obtenido en el apartado (2) anterior (1,65 g) en diclorometano (43 ml) se le añadió dióxido de manganeso activado al 85% (7,88 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y a continuación se la mezcla se calentó a refljo durante 2 horas. La materia insoluble se separó por filtración a través de Celite, y a continuación el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-fluoro-3-(3-metoxipropoxi)benzaldehído [EjR (2-3)] (1,59 g) en forma de un aceite incoloro. APCI-MS m/z: 213 [M + H]⁺.

20 15 (4) 1-[4-Fluoro-3-(3-metoxipropoxi)fenil]etanol [EjR (2-4)]:

A una solución del compuesto obtenido en el apartado (3) anterior (1,55 g) en tetrahidrofuran (30 ml) se le añadió gota a gota una solución de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico 3M (2,68 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Enfriando con hielo, se le añadió a esto una solución acuosa de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y solución salina saturada, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-[4-fluoro-3-(3-metoxipropoxi)fenil]etanol [EjR (2-4)] (1,43 g) en forma de un aceite de color amarillo. APCI-MS m/z: 246 [M + NH₄]⁺.

25 30 (5) A continuación, se puede obtener un compuesto de amina [EjR (2-6)] de manera similar a la del Ejemplo de Referencia 1.

Ejemplo de Referencia 3



35 (1) {[4-(Benciloxi)-2-naftil]metil}ciclopropilcarbamato de terc-butilo [EjR (3-1)]:

A una solución de N-[{4-(benciloxi)-2-naftil]metil}ciclopropilamina (12,3 g) en diclorometano (150 ml) se le añadieron trietilamina (5,93 ml) y dicarbonato de di-t-butilo (9,29 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa de cloruro de amonio enfriando con hielo, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 19/1 → 9/1) para proporcionar {[4-(benciloxi)-2-naftil]metil}ciclopropilcarbamato de terc-butilo [EjR (3-1)] (15,8 g) en forma de un polvo incoloro. APCI-MS m/z: 404 [M + H]⁺.

(2) {1-[4-(Benciloxi)-2-naftil]etil}ciclopropilcarbamato de terc-butilo [EjR (3-2)]:

A una solución del compuesto obtenido en el apartado (1) anterior (807 mg) y tetrametiletilendiamina (0,39 µL) en tetrahidrofuran (10 ml) se le añadió gota a gota una solución de n-butil-litio en hexano 1,55 M (1,55 ml) a -78°C en

5 argón durante 5 minutos. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, y a continuación se le añadió yodometano (0,187 µl) a -78°C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, y a continuación se agitó enfriando con hielo durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio enfriando con hielo, y a continuación la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica

10 se lavó con agua dos veces y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 20/1 → 6/1) para proporcionar {1-[4-(benciloxi)-2-naftil]ethyl}-ciclopropilcarbamato de terc-butilo [EjR (3-2)] (611 mg) en forma de un aceite incoloro.

APCI-MS m/z: 418 [M + H]⁺.

15 (3) [1-(4-Hidroxi-2-naftil)ethyl]carbamato de terc-butilo [EjR (3-3)]:

20 A una solución del compuesto obtenido en el apartado (2) anterior (126 mg) en metanol (3 ml) se le añadió paladio sobre carbono al 10% (13 mg) y la mezcla se agitó en hidrógeno durante 3 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se filtró un catalizador, y a continuación el producto resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con éter isopropílico/n-hexano (1:1) para proporcionar ciclopropil[1-(4-hidroxi-2-naftil)ethyl]carbamato de terc-butilo [EjR (3-3)] (50 mg) en forma de un polvo incoloro.

25 ESI-MS m/z: 326 [M-H]⁻.

30 (4) {[2-[(3-{1-[(terc-Butoxicarbonil)(ciclopropil)amino]ethyl}-1-naftil)oxi]ethyl} carbamato de metilo [EjR (3-4)]:

35 A una solución del compuesto obtenido en el apartado (3) anterior (243 mg) y (2-bromoethyl)carbamato de metilo (203 mg) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió carbonato de potasio (205 mg), y la mezcla se agitó a 80°C durante 7 horas. Después de enfriar, a la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 4/1 → 1/1) para proporcionar {2-[(3-{1-[(terc-butoxicarbonil)-(ciclopropil)amino]ethyl}-1-naftil)oxi]ethyl}carbamato de metilo [EjR (3-4)] (161 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

40 APCI-MS m/z: 429 [M + H]⁺.

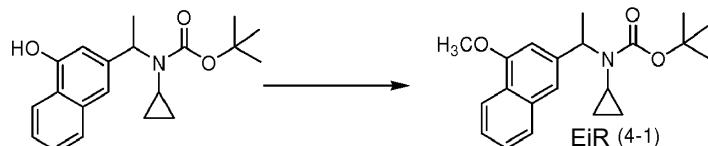
45 (5) [2-{(3-[1-(Ciclopropilamino)ethyl]-1-naftil)oxi}ethyl]carbamato de metilo [EjR (3-5)]:

50 A una solución del compuesto obtenido en el apartado (4) anterior (156 mg) en cloroformo (2 ml) se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno-dioxano 4 normal (2 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida, y al residuo resultante se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo → acetato de metilo/metanol = 10/1) para proporcionar [2-{(3-[1-(ciclopropilamino)ethyl]-1-naftil)oxi}ethyl]carbamato de metilo [EjR (3-5)] (76 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

55 APCI-MS m/z: 329 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 4

45 [1-(4-Metoxi-2-naftil)ethyl]ciclopropilamina [EjR (4-1)]:

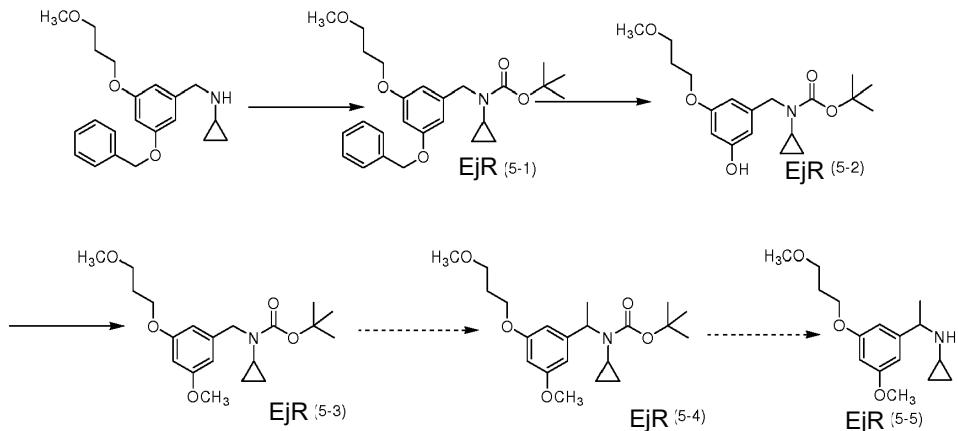


50 A una mezcla de ciclopropil[1-(4-hidroxi-2-naftil)ethylcarbamato de terc-butilo (43 mg) y carbonato de potasio (27 mg) se le añadió N,N-dimetilformamida (2,0 ml), y a continuación se le añadió yoduro de metilo (0,016 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de enfriar, a la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua dos veces y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 10/1 → 4/1) para proporcionar ciclopropil[1-(4-metoxi-2-naftil)ethyl]carbamato de terc-butilo [EjR (4-1)] (33 mg) en forma de un aceite incoloro.

55 APCI-MS m/z: 342 [M + H]⁺.

60 Después, la desprotección del grupo Boc de acuerdo con uno cualquiera de los métodos de los Ejemplos 1 a 5 puede proporcionar el compuesto de amina deseado.

Ejemplo de Referencia 5



5

(1) [3-(Benciloxi)-5-(3-metoxipropoxi)bencil]ciclopropilcarbamato de terc-butilo [EjR (5-1)]:

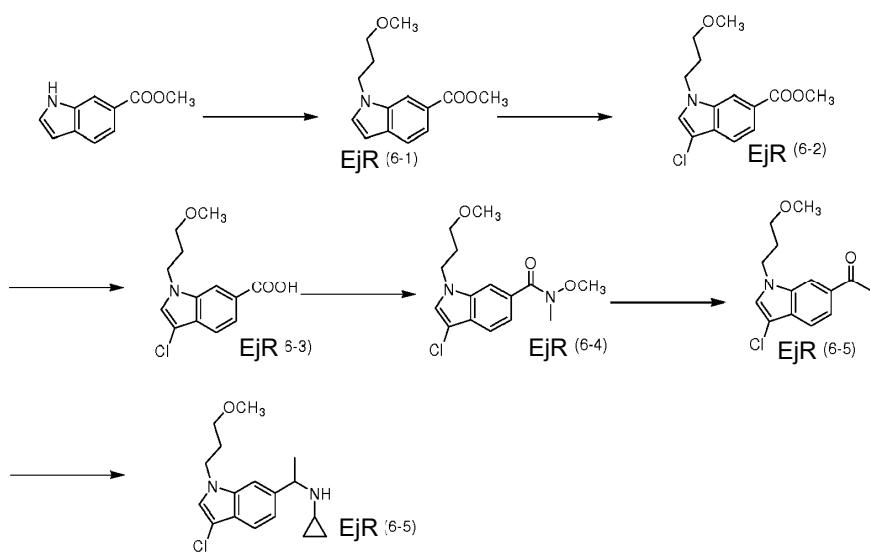
A una solución de N-[3-(benciloxi)-5-(3-metoxipropoxi)bencil]ciclopropilamina (15,4 g) en diclorometano (190 ml) se añadieron trietilamina (6,60 ml) y dicarbonato de di-*t*-butilo (10,3 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio enfriando con hielo, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 14/1) para proporcionar [3-(benciloxi)-5-(3-metoxipropoxi)bencil]ciclopropilcarbamato de terc-butilo [EjR (5-1)] (20,0 g) en forma de un aceite incoloro.
APCI-MS m/z: 459 [M + NH4]⁺.

(2) [3-Hidroxi-5-(3-metoxipropoxi)bencil]carbamato de terc-butilo [EjR (5-2)]:
A una solución del compuesto obtenido en el apartado (1) anterior (14,0 g) en etanol (210 ml) se le añadió hidróxido de paladio sobre carbono al 20% (2,80 g), y la mezcla se agitó en hidrógeno durante 30 minutos. La materia insoluble se filtró y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 4/1 → 2/1) para proporcionar cicloprip[3-hidroxi-5-(3-metoxipropoxi)bencil]carbamato de terc-butilo [EjR (5-2)] (11,0 g) en forma de un aceite incoloro.
APCI-MS m/z: 352 [M + H]⁺.

(3) Cicloprip[3-metoxi-5-(3-metoxipropoxi)bencil]carbamato de terc-butilo [EjR (5-3)]:
A una solución del compuesto obtenido en el apartado (2) anterior (3,51 g) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se le añadió carbonato de potasio (2,07 g), y a continuación se le añadió yodometano (0,75 ml) enfriando con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua dos veces y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1) para proporcionar cicloprip[3-metoxi-5-(3-metoxipropoxi)bencil]carbamato de terc-butilo [EjR (5-3)] (3,65 g) en forma de un aceite incoloro.
APCI-MS m/z: 366 [M + H]⁺.

(4) La metilación de acuerdo con el método del Ejemplo de Referencia 3(2), seguido de la desprotección del grupo Boc de acuerdo con uno cualquiera de los métodos de los Ejemplos 1 a 5 proporciona el compuesto de amina deseado [EjR (5-5)].

Ejemplo de Referencia 6



(1) 1-(3-Metoxipropil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo [EjR (6-1)]:

- 5 A una solución de 1H-indol-6-carboxilato de metilo (5,0 g) en N,N-dimetilformamida (40 ml) se le añadió gota a gota hidruro de sodio con una base oleosa al 60% (1,37 g) enfriando con hielo, y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación, se le añadió gota a gota a esto una solución de 1-bromo-3-metoxipropano (5,24 g) en N,N-dimetilformamida (10 ml) enfriando con hielo, y a continuación se le añadió yoduro de potasio (948 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió secuencialmente acetato de etilo y agua enfriando con hielo, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con agua dos veces y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 9/1 → 4/1) para proporcionar 1-(3-metoxipropil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo [EjR (6-1)] (5,8 g) en forma de un aceite incoloro.
- 10 15 APCI-MS m/z: 248 [M + H]⁺.

(2) 3-Cloro-1-(3-metoxipropil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo [EjR (6-2)]:

- 20 A una solución del compuesto obtenido en el apartado (1) anterior (2,78 g) en diclorometano (35 ml) se le añadió N-clorosuccinimida (1,65 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano → n-hexano/acetato de etilo = 2/1) para proporcionar 3-cloro-1-(3-metoxipropil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo [EjR (6-2)] (3,10 g) en forma de un aceite de color amarillo.
- 25 APCI-MS m/z: 282/284 [M + H]⁺.

(3) Ácido 3-cloro-1-(3-metoxipropil)-1H-indol-6-carboxílico [EjR (6-3)]:

- 30 A una solución del compuesto obtenido en el apartado (2) anterior (1,20 g) en etanol (10 ml) se le añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 2 normal (4,26 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró, y a continuación la mezcla se aciduló añadiendo ácido clorhídrico 2 normal enfriando con hielo, y a continuación se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, y a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 3-cloro-1-(3-metoxipropil)-1H-indol-6-carboxílico [EjR (6-3)] (1,14 g) en forma de un polvo incoloro ESI-MS m/z: 266/268 [M-H]⁻.

(4) 3-Cloro-N-metoxi-1-(3-metoxipropil)-N-metil-1H-indol-6-carboxamida [EjR (6-4)]:

- 40 A una solución del compuesto obtenido en el apartado (3) anterior (1,14 g), hidrocloruro de N,O-dimetilhidroxiamina (831 mg), hidrocloruro de 1-etyl-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (1,25 g) y 1-hidroxibenzotriazol (863 mg) en cloroformo (12 ml) se le añadió diisopropiletilamina (1,85 ml) enfriando con hielo, y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio enfriando con hielo, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se

concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1 → 1/3) para proporcionar 3-cloro-N-metoxi-1-(3-metoxipropil)-N-metil-1H-indol-6-carboxamida [EjR (6-4)] (1,20 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido. APCI-MS m/z: 311/313 [M + H]⁺.

5

(5) 1-[3-Cloro-1-(3-metoxipropil)-1H-indol-6-il]etanona [EjR (6-5)]:

A una solución del compuesto obtenido en el apartado (4) anterior (1,20 g) en tetrahidrofurano (15 ml) se le añadió gota a gota una solución 3M de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (2,56 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 normal enfriando con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 4/1 → 1/1) para proporcionar 1-[3-cloro-1-(3-metoxipropil)-1H-indol-6-il]etanona [EjR (6-5)] (945 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

10

APCI-MS m/z: 266/268 [M + H]⁺.

15

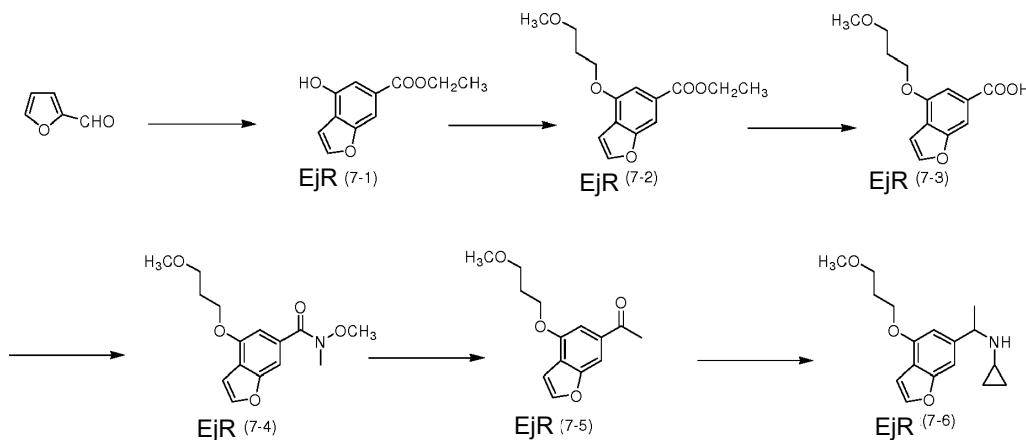
(6) N-{1-[3-Cloro-1-(3-metoxipropil)-1H-indol-6-il]ethyl}ciclopropanamina [EjR (6-6)]:

A una solución del compuesto obtenido en el apartado (5) anterior (155 mg) y ciclopropilamina (99,9 mg) en dicloroetano (3,0 ml) se le añadieron sulfato de magnesio (351 mg), triacetoxiborohidruro sódico (371 mg) y ácido acético (105 mg), y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio enfriando con hielo, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo → acetato de metilo/metanol = 20/1) para proporcionar N-{1-[3-cloro-1-(3-metoxipropil)-1H-indol-6-il]ethyl}ciclopropanamina [EjR (6-6)] (111 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

30

APCI-MS m/z: 307/309 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 7



(1) 4-(Acetiloxi)benzofurano-6-carboxilato de etilo:

35

A una suspensión de hidruro de sodio con una base oleosa al 60% (6,50 g) en tetrahidrofurano (400 ml) se le añadió gota a gota una solución de 1-etyl-2-(dietetoxifosforil)succinato de 4-terc-butilo (55,0 g) en tetrahidrofurano (100 ml) enfriando con hielo durante 30 minutos, y a continuación la mezcla se agitó enfriando durante 1 hora. A continuación, se le añadió a esto una solución de 2-furaldehído (12,8 ml) en tetrahidrofurano (40 ml) enfriando con hielo durante 15 minutos, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se vertió agua helada en la mezcla de reacción enfriando con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar 1-etyl-2-(2-furilmetilen)succinato de 4-terc-butilo (47,0 g) en forma de un aceite bruto de color marrón. A continuación, el aceite (47,0 g) se agitó en ácido trifluoroacético (100 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trató azeotrópicamente con tolueno varias veces para proporcionar ácido (3E)-3-(etoxicarbonil)-4-(2-furil)-but-3-enoico (39,2 g) en forma de un aceite bruto de color marrón. Despues, el aceite (39,2 g) se disolvió en anhídrido acético (100 ml), y se le añadió acetato de potasio (19,8 g) a la mezcla y a continuación se calentó a reflujo durante 45 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar, y a continuación se le añadió agua (100 ml), y después la mezcla

se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 5/1) para proporcionar 4-(acetiloxi)benzofuran-6-carboxilato de etilo (24,7 g) en forma de un sólido de color naranja pálido.

5 APCI-MS m/z: 266 [M + NH₄]⁺.

(2) 4-Hidroxi-1-benzofuran-6-carboxilato de etilo [EjR (7-1)]:

10 A una solución del compuesto obtenido en el apartado (1) anterior (24,7 g) en etanol (150 ml) se le añadió carbonato de potasio (42,0 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, y a continuación se aciduló con ácido clorhídrico al 10%, y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con n-hexano-diclorometano (5:1) para proporcionar 4-hidroxi-1-benzofuran-6-carboxilato de etilo [EjR (7-1)] (19,6 g) en forma de un polvo de color amarillo pálido.

15 APCI-MS m/z: 207 [M + H]⁺.

(3) 4-(3-Metoxipropoxi)-1-benzofuran-6-carboxilato de etilo [EjR (7-2)]:

20 A una solución del compuesto obtenido en el apartado (2) anterior (5,0 g) en acetonitrilo (50 ml) se le añadieron carbonato de potasio (5,0 g) y 1-bromo-3-metoxipropano (4,54 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua enfriando con hielo, y a continuación la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 5/1 → 2/1) para proporcionar 4-(3-metoxipropoxi)-1-benzofuran-6-carboxilato de etilo [EjR (7-2)] (6,61 g) en forma de un aceite incoloro.

25 APCI-MS m/z: 279 [M + H]⁺.

(4) Ácido 4-(3-metoxipropoxi)-1-benzofuran-6-carboxílico [EjR (7-3)]:

30 A una solución del compuesto obtenido en el apartado (3) anterior (2,64 g) en etanol (20 ml) se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 normal (9,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, se le añadió a esto ácido clorhídrico 2 normal enfriando con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, y a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 4-(3-metoxipropoxi)-1-benzofuran-6-carboxílico [EjR (7-3)] (2,40 g) en forma de un polvo incoloro.

35 APCI-MS m/z: 265 [M + H + MeOH-H₂O]⁺.

(5) N-Metoxi-4-(3-metoxipropoxi)-N-metil-1-benzofuran-6-carboxamida [EjR (7-4)]:

40 A una solución del compuesto obtenido en el apartado (4) anterior (2,39 g), N,O-dimetilhidroxiamina-hidrocloruro (1,86 g), hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,74 g) y 1-hidroxibenzotriazol (1,93 g) en cloroformo (30 ml) se le añadió diisopropiletilamina (4,2 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Enfriando con hielo, a la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1 → 1/3) para proporcionar N-metoxi-4-(3-metoxipropoxi)-N-metil-1-benzofuran-6-carboxamida [EjR (7-4)] (2,67 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

45 APCI-MS m/z: 294 [M + H]⁺.

50 (6) 1-[4-((3-Metoxipropoxi)-1-benzofuran-6-il]etanona [EjR (7-5)]:

55 A una solución del compuesto obtenido en el apartado (5) anterior (2,67 g) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió gota a gota una solución 3M de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (6,1 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Enfriando con hielo, se vertió en la mezcla ácido clorhídrico al 10%, y a continuación la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 4/1 → 1/1) para proporcionar 1-[4-((3-metoxipropoxi)-1-benzofuran-6-il]etanona [EjR (7-5)] (2,15 g) en forma de un polvo incoloro.

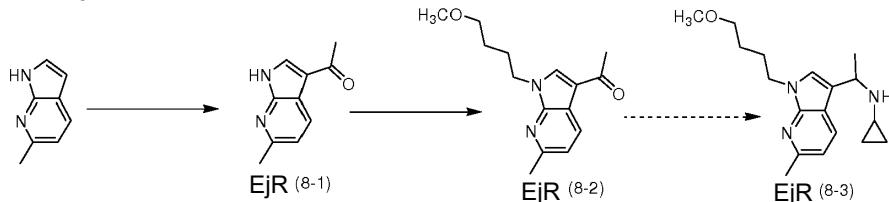
60 APCI-MS m/z: 249 [M + H]⁺.

(7) N-{1-[4-(3-Metoxipropoxi)-1-benzofuran-6-il]etil}ciclopropanamina [EjR (7-6)]:

A una solución del compuesto obtenido en el apartado (6) anterior (2,15 g) y ciclopropilamina (2,10 ml) en

dicloroetano (150 ml) se le añadieron triacetoxiborohidruro sódico (5,50 g), ácido acético (1,48 ml) y sulfato de magnesio (5,20 g), y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. A esto se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio enfriando con hielo, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 20/1 → 13/1) para proporcionar N-[1-[4-(3-metoxipropoxi)-1-benzofuran-6-il]etil)ciclopropanamina [EjR (7-6)] (2,47 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido. APCI-MS m/z: 290 [M + H]⁺.

10 Ejemplo de Referencia 8



(1)1-(6-Metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etanona [EjR (8-1)]:

15 A una solución de 6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (500 mg) en dicloroetano (6 ml) se le añadieron cloruro de aluminio (1,09 g) y cloruro de acetilo (0,40 ml), y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La solución de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con éter isopropílico para proporcionar 1-(6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etanona [EjR (8-1)] (481 mg) en forma de un polvo de color amarillo. APCI-MS m/z: 175 [M + H]⁺.

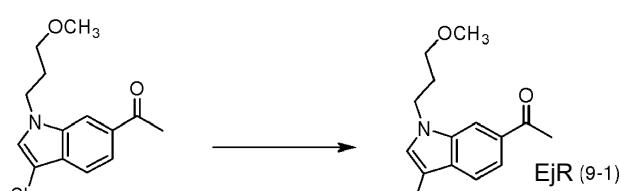
(2)1-[1-(4-Metoxibutil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]etanona [EjR (8-2)]:

25 A una solución del compuesto obtenido en el apartado (1) anterior (280 mg) en N,N-dimetilformamida (6 ml) se le añadió hidruro sódico con una base oleosa al 60% (83,6 mg), y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A esto se le añadió gota a gota una solución de 4-metilbencenosulfonato de 4-metoxibutilo en N,N-dimetilformamida (1 ml), y a continuación se le añadió yoduro de potasio (267 mg) y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1 → 1/9) para proporcionar 1-[1-(4-metoxibutil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]etanona [EjR (8-2)] (366 mg) en forma de un aceite de color amarillo. APCI-MS m/z: 261 [M + H]⁺.

(3) Se obtiene un compuesto de amina [EjR (8-3)] de manera similar a la del Ejemplo de Referencia 7(7).

40 Ejemplo de Referencia 9

1-[1-(3-Metoxipropil)-3-metil-1H-indol-6-il]etanona [EjR (9-1)]:



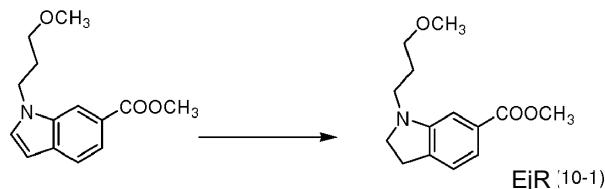
45 A una solución de 1-[3-cloro-1-(3-metoxipropil)-1H-indol-6-il]etanona (843 mg) en 1,4-dioxano (15 ml) se le añadieron fosfato de potasio (1,35 g), trimetilboroxina (883 mg), tris(dibencildenacetona)dipaladio (290 mg) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (X-Phos) (605 mg) en argón, y la mezcla se calentó para agitar a 110°C durante 4 horas. A esto se le añadió agua enfriando con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1 → 3/2) para proporcionar 1-[1-(3-metoxipropil)-3-metil-1H-indol-6-il]-

etanona [EjR (9-1)] (663 mg) en forma de un aceite de color amarillo.
APCI-MS m/z: 246 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 10

5

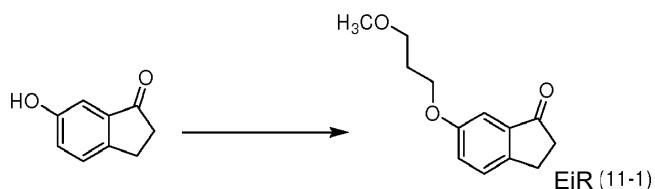
1-(3-Metoxipropil)indolino-6-carboxilato de metilo [EjR (10-1)]:



- 10 A una mezcla de 1-(3-metoxipropil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo (1,5 g) y cianohidroborato de sodio (1,61 g) se le añadió ácido acético (15 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio enfriando con hielo, y la mezcla se neutralizó mediante la adición de hidrogenocarbonato de sodio, y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano → n-hexano/acetato de etilo = 2/1) para proporcionar 1-(3-metoxipropil)indolino-6-carboxilato de metilo [EjR (10-1)] (1,20) en forma de un aceite de color amarillo pálido. APCI-MS m/z: 250 [M + H]⁺.
- 15

20 Ejemplo de Referencia 11

6- (3-Metoxipropoxi)indan-1-ona [EjR (11-1)]:



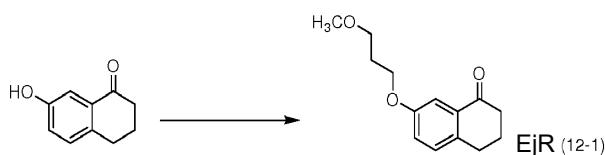
25

- A una solución de 6-hidroxiindan-1-ona (1,48 g) en acetonitrilo (30 ml) se le añadieron 4-metilbencenosulfonato de 4-metoxibutilo (2,93 g), yoduro de potasio (166 mg) y carbonato de potasio (2,07 g), y la mezcla se calentó para agitar a 80°C durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua enfriando con hielo, y a continuación la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 7/3), y a continuación se trituró con n-hexano/éter isopropílico (2:1) para proporcionar 6-(3-metoxipropoxi)indan-1-ona [EjR (11-1)] (1,1 g) en forma de un polvo incoloro. APCI-MS m/z: 221 [M + H]⁺.

35

Ejemplo de Referencia 12

7- (3-Metoxipropoxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona [EjR (12-1)]:

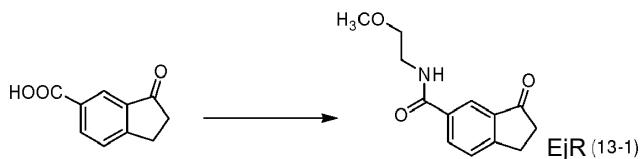


40

- A una solución de 7-hidroxi-1-tetralona (4,05 g) en acetonitrilo (75 ml) se le añadieron 1-bromo-3-metoxipropano (4,59 g), yoduro de potasio (415 mg) y carbonato de potasio (5,18 g), y la mezcla se calentó para agitar a 80°C durante 23 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua enfriando con hielo, y a continuación la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con n-hexano para proporcionar 7-(3-metoxipropoxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona [EjR (12-1)] (4,80 g) en forma de un polvo incoloro. APCI-MS m/z: 235 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 13

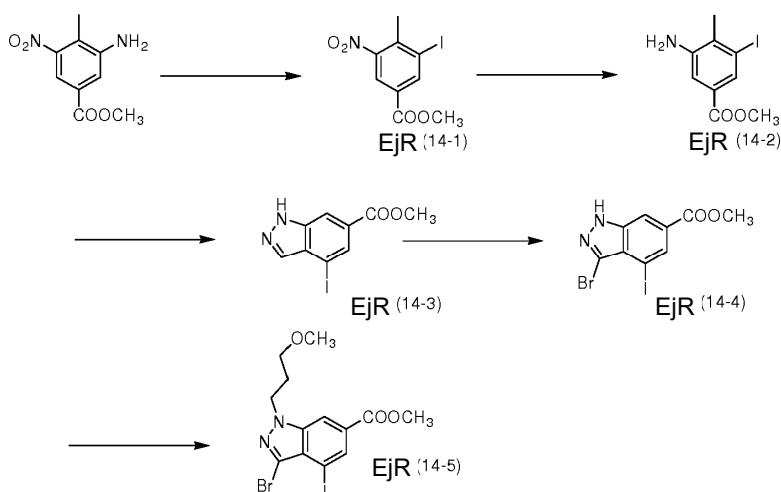
N-(2-Metoxietil)-3-oxoindan-5-carboxamida [EjR (13-1)]:



A una suspensión de ácido 1-indanona-6-carboxílico (1,76 g) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se le añadió carbonildiimidazol (3,24 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A esto se le añadió una solución de 2-metoxietilamina (3,76 g) en diclorometano (50 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y a continuación se disolvió en cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml), y a continuación se le añadió ácido clorhídrico 1 normal (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con éter isopropílico-acetato de etilo (2:1) para proporcionar N-(2-metoxietil)-3-oxoindan-5-carboxamida [EjR (13-1)] (1,87 g) en forma de un polvo de color pardo.

APCI-MS m/z: 234 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 14



25 (1) 3-Yodo-4-metil-5-nitrobenzoato de metilo [EjR (14-1)]:

A una suspensión de 3-amino-4-metil-5-nitrobenzoato de metilo (36,0 g) en ácido clorhídrico 6 normal (276 ml) se le añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (13,0 g) en agua (35 ml) enfriando en agua con hielo y sal durante 20 minutos, y la mezcla se agitó enfriando con hielo durante 1 hora. A continuación, se le añadió gota a gota una solución de yoduro de potasio (34,1 g) en agua (280 ml) enfriando con hielo durante 20 minutos, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió agua enfriando con hielo, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 50/1) para proporcionar 3-yodo-4-metil-5-nitrobenzoato de metilo [EjR (14-1)] (40,5 g) en forma de un polvo amarillo.

(2) 3-Amino-5-yodo-4-metilbenzoato de metilo [EjR (14-2)]:

40 A una solución del compuesto obtenido en el apartado (1) anterior (40,5 g) en acetato de etilo (500 ml) se le añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (142 g) y la mezcla se calentó con agitación a 60°C durante 1 hora. La solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio se vertió en la mezcla de reacción enfriando con hielo, y a continuación se filtró la materia insoluble a través de Celite. La capa orgánica se separó, y a continuación se lavó con solución salina

saturada, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar 3-amino-5-yodo-4-metilbenzoato de metilo [EjR (14-2)] (35,3 g) en forma de un polvo de color amarillo pálido. APCI-MS m/z: 292 [M + H]⁺.

5 (3) 4-Yodo-1H-indazol-6-carboxilato de metilo [EjR (14-3)]:

A una suspensión del compuesto obtenido en el apartado (2) anterior (35,3 g) en agua (615 ml) se le añadieron ácido clorhídrico concentrado (102 ml) y tetrafluoroborato de amonio (16,5 g), y la mezcla se enfrió a -3°C. Enfriando, se añadió gota a gota a esto una solución de nitrato sódico (9,20 g) en agua (34 ml) durante 20 minutos.

10 La mezcla se agitó a -3°C durante 1 hora, y a continuación el cristal precipitado se filtró, se lavó secuencialmente con agua (100 ml) y éter dietílico (100 ml), y a continuación se secó a presión reducida. El sólido resultante se suspendió en cloroformo (420 ml), y a continuación se añadieron a esto acetato de potasio (13,1 g) y 18-corona-6 (801 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua enfriando con hielo, y a continuación la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con cloroformo para proporcionar 4-yodo-1H-indazol-6-carboxilato de metilo [EjR (14-3)] (18,9 g) en forma de un polvo de color naranja pálido.

15 APCI-MS m/z: 303 [M + H]⁺.

20 (4) 3-Bromo-4-yodo-1H-indazol-6-carboxilato de metilo [EjR (14-4)]:

El compuesto obtenido en el apartado (3) anterior (24,5 g) se disolvió en ácido acético (720 ml), y después de bloquear la luz, se le añadió bromo (8,30 ml) gota a gota a la mezcla a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 40 horas, se añadió bromo (4,15 ml) a la misma y la mezcla se agitó durante 24 horas adicionales a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron ácido acético (100 ml) y bromo (4,15 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, y a continuación se le añadió tiosulfato de sodio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, y después el sólido precipitado se filtró. El sólido se lavó con agua, y a continuación se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución salina saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con éter isopropílico para proporcionar 3-bromo-4-yodo-1H-indazol-

30 6-carboxilato de metilo [EjR (14-4)] (27,3 g) en forma de un polvo de color amarillo pálido.
APCI-MS m/z: 381/383 [M + H]⁺.

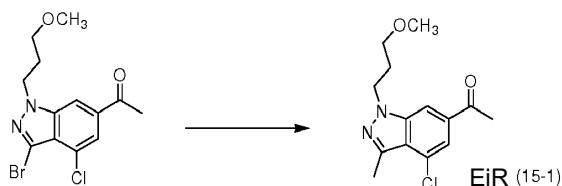
35 (5) 3-Bromo-4-yodo-1-(3-metoxipropil)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo [EjR (14-5)]:

35 A una solución del compuesto obtenido en el apartado (4) anterior (22,3 g) en N,N-dimetilformamida (200 ml) se le añadió hidruro de sodio con una base oleosa al 60% (2,81 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla se le añadió una solución de 1-bromo-3-metoxipropano (10,8 g) en N,N-dimetilformamida (40 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se vertió ácido clorhídrico al 10% en la solución de reacción enfriando con hielo, y a continuación la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 9/1) para proporcionar 3-bromo-4-yodo-1-(3-metoxipropil)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo [EjR (14-5)] (23,5 g) en forma de un polvo de color naranja pálido.

40 APCI-MS m/z: 453/455 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 15

50 1-[4-Cloro-1-(3-metoxipropil)-3-metil-1H-indazol-6-il]etanona [EjR (15-1)]:



55 A una solución de 1-[3-bromo-4-chloro-1-(3-metoxipropil)-1H-indazol-6-il]etanona (1,0 g) en 1,4-dioxano (20 mL) se le agregaron carbonato de potasio (1,2 g), trimetilboroxina (0,41 ml) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloropaladio (II) (212 mg) en argón, y la mezcla se calentó con agitación a 80°C durante 24 horas. Después, se le añadió agua enfriando con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante

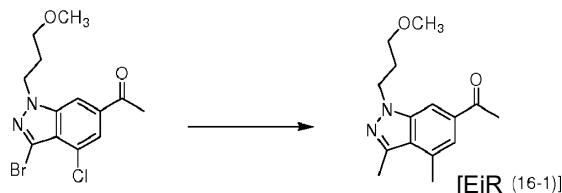
se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice-NH (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 4/1 → 3/2) para proporcionar 1-[4-cloro-1-(3-metoxipropil)-3-metil-1H-indazol-6-il]etanona [EjR (15-1)] (392 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

APCI-MS m/z: 281/283 [M + H]⁺.

5

Ejemplo de Referencia 16

1-[1-(3-Metoxipropil)-3,4-dimetil-1H-indazol-6-il]etanona [EjR (16-1)]:



10

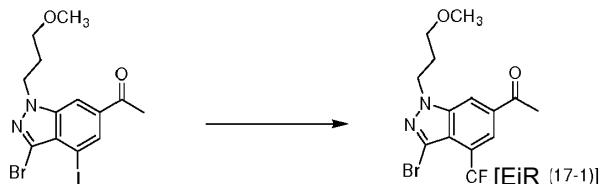
A una solución de 1-[3-bromo-4-cloro-1-(3-metoxipropil)-1H-indazol-6-il]etanona (1,0 g) en 1,4-dioxano (7,5 ml) se le añadieron carbonato de potasio (1,2 g), trimetilboroxina (1,0 ml) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloropaladio (II) (212 mg) en argón, y la mezcla se calentó con agitación a 110°C durante 24 horas. Despues, se le añadió agua enfriando con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice - NH (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1 → 1/1) para proporcionar 1-[1-(3-metoxipropil)-3,4-dimetil-1H-indazol-6-il]etanona [EjR (16-1)] (689 mg) en forma de un aceite de color naranja.

20 APCI-MS m/z: 261 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 17

1-[3-Bromo-1-(3-metoxipropil)-4-(trifluorometil)-1H-indazol-6-il]etanona [EjR (17-1)]:

25

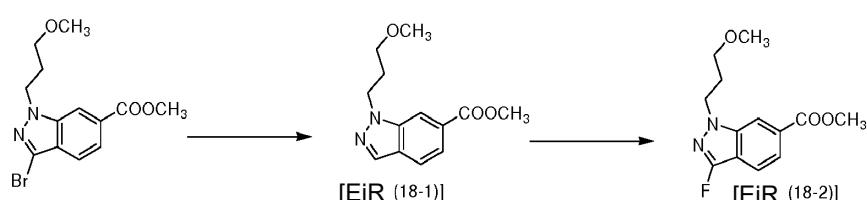


Una mezcla de 1-[3-bromo-4-yodo-1-(3-metoxipropil)-1H-indazol-6-il]etanona (500 mg), fluorosulfonildifluoroacetato de metilo (1,36 g), hexametilfosforilamida (1,27 g) y yoduro de cobre (I) (337 mg) se calentó con agitación en N,N-dimetilformamida (7,0 ml) en atmósfera de argón a 75°C durante 15 horas. Se vertieron agua y acetato de etilo en la mezcla de reacción enfriando con hielo, y a continuación se filtró la materia insoluble a través de Celite. La capa orgánica se separó, y a continuación se lavó secuencialmente con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano → n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para proporcionar 1-[3-bromo-1-(3-metoxipropil)-4-(trifluorometilo)-1H-indazol-6-il]etanona [EjR (17-1)] (87 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

APCI-MS m/z: 379/381 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 18

40



(1) 1-(3-Metoxipropil)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo [EjR (18-1)]:

45 A una solución de 3-bromo-1-(3-metoxipropil)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (3,0 g) y diisopropiletilamina (2,4 ml) en metanol (60 ml) se le añadió catalizador de paladio sobre carbono al 10% (600 mg) y la mezcla se agitó en hidrógeno durante 1 hora. Se filtró la materia insoluble, y a continuación el producto filtrado se concentró a presión

reducida. El residuo se disolvió en cloroformo, se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico al 10%, agua y solución salina saturada, y a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(3-metoxipropil)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo [EjR (18-1)] (2,40 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

5 (2) 3-Fluoro-1-(3-metoxipropil)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo [EjR (18-2)]:

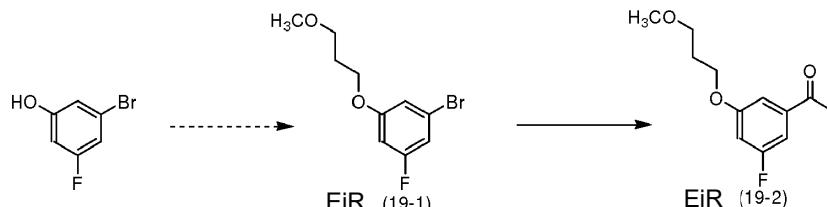
A una solución del compuesto obtenido en el apartado (1) anterior (2,20 g) en acetonitrilo (30 ml) se le añadió Selectfluor (Marca comercial registrada) (3,45 g) y la mezcla se agitó a 80°C durante 15 horas. A continuación, se le añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico enfriando con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano → n-hexano/acetato de etilo = 5/1) para proporcionar 3-fluoro-1-(3-metoxipropil)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo [EjR (18-2)] (1,01 g) en forma de un aceite incoloro.

APCI-MS m/z: 267 [M + H]⁺.

15

Ejemplo de Referencia 19

1-[3-Fluoro-5-(3-metoxipropoxi)fenil]etanona [EjR (19-2)]



20

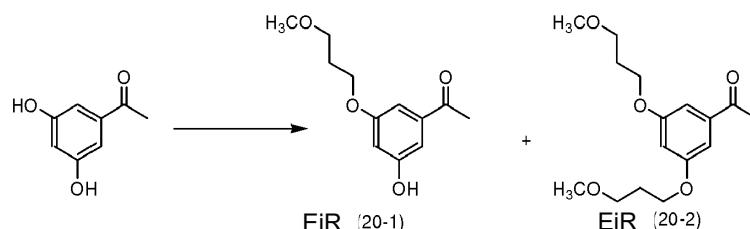
Se añadió 1-bromo-3-fluoro-5-(3-metoxipropoxi)benceno (4,0 g) a agua (30,4 ml), y a continuación se añadieron monoviniléter de etilenglicol (6,8 ml), carbonato de potasio (2,52 g), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (125 mg) y acetato de paladio (34 mg), y la mezcla se calentó con agitación a 90°C durante 22 horas. Después de enfriar, se le añadió ácido clorhídrico concentrado (7,2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución salina saturada y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio. Después de concentrar a presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 20/1 → 2/1) para proporcionar 1-[3-fluoro-5-(3-metoxipropoxi)fenil]etanona [EjR (19-2)] (1,03 g) en forma de un aceite de color amarillo. APCI-MS m/z: 227 [M + H]⁺.

Se prepara un material de partida a partir de 1-bromo-3-fluoro-fenol, por ejemplo, de manera similar a la del Ejemplo de Referencia 11 o 12.

35

Ejemplo de Referencia 20

1-[3-Hidroxi-5-(3-metoxipropoxi)fenil]etanona [EjR (20-1)]:



40

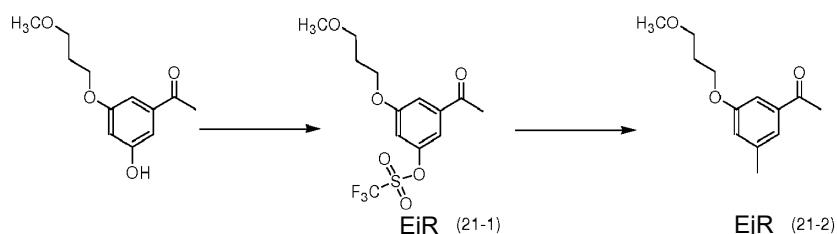
A una solución de 1-(3,5-dihidroxifenil)etanona (10 g) en N,N-dimetilformamida (164 ml) - agua (5 ml) se le añadieron carbonato de potasio (13,6 g) y 4-metilbenceno sulfonato de 3-metoxipropilo (16,1 g) y la mezcla se calentó con agitación a 80°C durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y a continuación se le añadió agua, y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1 → 1/1) para proporcionar 1-[3-hidroxi-5-(3-metoxipropoxi)fenil]etanona [EjR (20-1)] (4,65 g) en forma de un polvo incoloro y 1-[3,5-bis(3-metoxipropoxi)fenil]etanona [EjR (20-2)] (4,98 g) en forma de un aceite incoloro.

2: APCI-MS m/z: 225 [M + H]⁺.

50

3: APCI-MS m/z: 297 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 21



(1) Trifluorometanosulfonato de 3-acetil-5-(3-metoxipropoxi)fenilo [EjR (21-1)]:

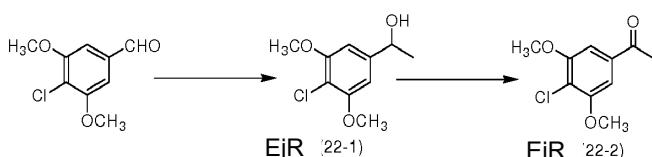
A una solución de 1-[3-hidroxi-5-(3-metoxipropoxi)fenil]etanona (4,65 g) en cloroformo (100 ml) se le añadió piridina (5,02 ml) enfriando con hielo, y a continuación se le añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (3,67 ml) enfriando con hielo, y después la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Después, se le añadió a esto ácido clorhídrico 1 normal, y la mezcla se extrajo con cloroformo, y a continuación la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, y a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto de trifluorometanosulfonato de 3-acetil-5-(3-metoxipropoxi)fenilo [EjR (21-1)] (8,22 g) en forma de un aceite de color amarillo.

APCI-MS m/z: 374 [M+NH₄]⁺.

(2) 1-[3-(3-Metoxipropoxi)-5-metilfenil]etanona [EjR (21-2)]:

A una solución del compuesto obtenido en el apartado (1) (8,22 g) en 1,4-dioxano (100 ml) se le añadieron carbonato de potasio (8,6 g), trimetilboroxina (3,5 ml) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloropaladio (II) (1,51 g), y la mezcla se calentó con agitación a 110°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano → n-hexano/acetato de etilo = 5/1) para proporcionar 1-[3-(3-metoxipropoxi)-5-metilfenil]etanona [EjR (21-2)] (4,15 g) en forma de un aceite de color marrón. APCI-MS m/z : 223 [$M + H$]⁺.

Ejemplo de Referencia 22



(1) 1-(4-Cloro-3,5-dimetoxifenil)etanol [EiR (22-1)]:

A una solución de 4-cloro-3,5-dimetoxibenzoaldehído (1,0 g) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió gota a gota una solución 3 M de bromuro de metilmagnesio en éter dietilíco (1,83 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se le añadió a esto una solución acuosa de cloruro de amonio enfriando con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y solución salina saturada, y después se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto de 1-(4-cloro-3,5-dimetoxifenil)etanol [EJR (22-1)] (1,23 g) en forma de un polvo incoloro.

APCI-MS m/z: 200 [M + H-H₂O]⁺.

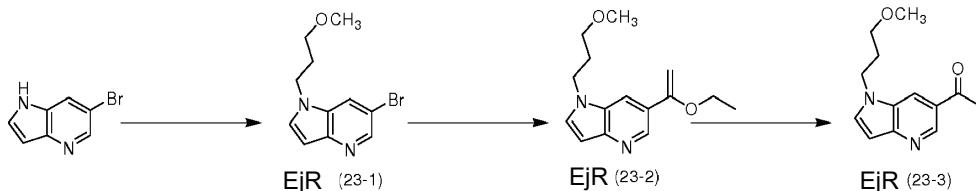
(2) 1-(4-Cloro-3,5-dimetoxifenil)etanona [EjR (22-2)]:

45 A una solución del compuesto obtenido en el apartado (1) anterior (1,23 g) en diclorometano (28 ml) se le añadió dióxido de manganeso activado al 85% (5, 81 g) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 4 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se le añadió agua-cloroformo, y se separó por filtración la materia insoluble a través de Celite, y después se separó la capa orgánica. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 10/1 → 1/1) para proporcionar 1-(4-cloro-3,5)-dimetoxifenil)etanona [EJR (22-2)] (723 mg) en forma de un polvo incoloro.

50

APCI-MS m/z : 215 [$M + H$]⁺.

Ejemplo de Referencia 23



(1) 6-(1-Etoxivinil)-1-(3-metoxipropyl)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina [EjR (23-2)]:

A una solución de 6-bromo-1-(3-metoxipropyl)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (1,5 g) en tolueno (30 ml) se le añadieron tri-n-butilestaño-1-etoxivinilo (5,65 mL) y diclorobis-(trifenilfosfina)paladio (II) (782 mg), y la mezcla se calentó con agitación a 110°C durante 30 minutos. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se le añadió a esto agua-acetato de etilo, y se filtró la materia insoluble a través de Celite. La capa orgánica se separó, y a continuación se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice-NH (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 4/1 → 1/1) para proporcionar 6-(1-etoxivinil)-1-(3-metoxipropyl)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina [EjR (23-2)] (1,69 g) en forma de un aceite de color amarillo.

Se obtiene un compuesto de partida [EjR (23-1)] mediante 3-metoxipropilación en N de 6-bromo-1-1H-pirrolo-[3,2-b]piridina.

APCI-MS m/z: 261 [M + H]⁺.

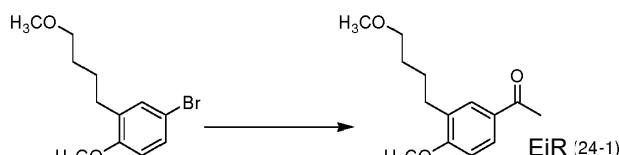
(2) 1-[1-(3-Metoxipropil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]etanona [EjR (23-3)]:

El compuesto obtenido en el apartado (1) anterior (1,69 g) se disolvió en cloroformo (20 ml), y a continuación se le añadió cloruro de hidrógeno 4 normal/1,4-dioxano enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A continuación, se le añadió a esto una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio enfriando con hielo, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice-NH (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1 → 1/1) para proporcionar 1-[1-(3-metoxipropil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]etanona [EjR (23-3)] (766 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

APCI-MS m/z: 233 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 24

1-[4-Metoxi-3-(4-metoxibutil)fenil]etanona [EjR (24-1)]:

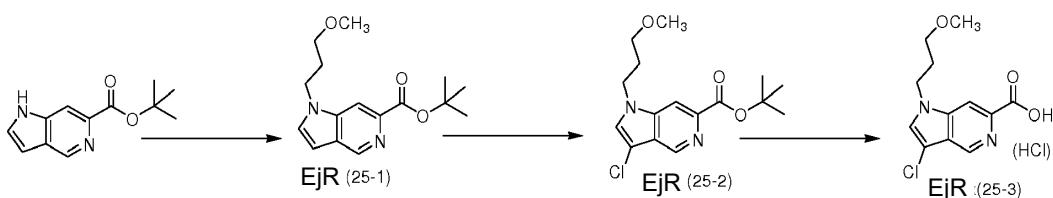


A una solución de 4-bromo-1-metoxi-2-(4-metoxibutil)benceno (523 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadieron cloruro de litio (326 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (381 mg) y tri-n-butilestaño-1-etoxivinilo (1,11 ml), y la mezcla se calentó con agitación a 80°C durante 20 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente,

y a continuación se le añadió una solución acuosa de fluoruro de potasio, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se extrajo con éter dietílico y a continuación se le añadió ácido clorhídrico al 10% y la mezcla se agitó durante 1 hora. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 9/1 → 1/1) para proporcionar 1-[4-metoxi-3-(4-metoxibutil)fenil]etanona [EjR (24-1)] (195 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

APCI-MS m/z: 237 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 25



(1) 1-(3-Metoxipropil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxilato de terc-butilo [EjR (25-1)]:

- 5 A una solución de 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxilato de terc-butilo (2,0 g) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se le añadió gota a gota hidruro de sodio con una base oleosa al 60% (385 mg) enfriando con hielo, y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después, se le añadió gota a gota una solución de 1-bromo-3-metoxipropano (1,47 g) en N,N-dimetilformamida (5 ml) enfriando con hielo, y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua enfriando con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para proporcionar 1-(3-metoxipropil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxilato de terc-butilo [EjR (25-1)] (2,52 g) en forma de un aceite de color amarillo.
- 10 15 APCI-MS m/z: 291 [M + H]⁺.

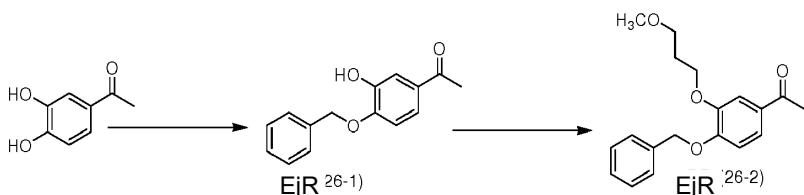
(2) 3-Cloro-1-(3-metoxipropil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxilato de terc-butilo [EjR (25-2)]:

- 20 A una solución del compuesto obtenido en el apartado (1) anterior (2,52 g) en diclorometano (50 ml) se le añadió N-clorosuccinimida (1,50 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua enfriando con hielo, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice-NH (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 9/1) para proporcionar 3-cloro-1-(3-metoxipropil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxilato de terc-butilo [EjR (25-2)] (2,45 g) en forma de un polvo incoloro.
- 25 30 APCI-MS m/z: 325/327 [M + H]⁺.

(3) Ácido 3-cloro-1-(3-metoxipropil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxílico · hidrocloruro [EjR (25-3)]:

- 35 40 El compuesto obtenido en el apartado (2) anterior (2,42 g) se añadió a ácido trifluoroacético (24 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió ácido clorhídrico acuoso 1 normal (15 ml) enfriando con hielo, y a continuación la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con éter isopropílico para proporcionar hidrocloruro de ácido 3-cloro-1-(3-metoxipropil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxílico [EjR (25-3)] (2,20 g) en forma de un polvo de color marrón.
- 45 50 ESI-MS m/z: 267/269 [M-H]⁻.

Ejemplo de Referencia 26



- 40 45 (1) 1-[4-(Bencilioxi)-3-hidroxifenil]etanona [EjR (26-1)]:

A una solución de 3',4'-dihidroxiacetofenona (25,4 g) en N,N-dimetilacetamida (420 ml) se le añadieron carbonato de potasio (23,1 g) y bromuro de bencilo (19,9 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se filtró la materia insoluble y a continuación se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano → n-hexano/acetato de etilo = 20/1), y a continuación se trituró con acetato de etilo para proporcionar 1-[4-(bencilioxi)-3-hidroxifenil]etanona [EjR (26-1)] (11,0 g) en forma de un polvo incoloro.

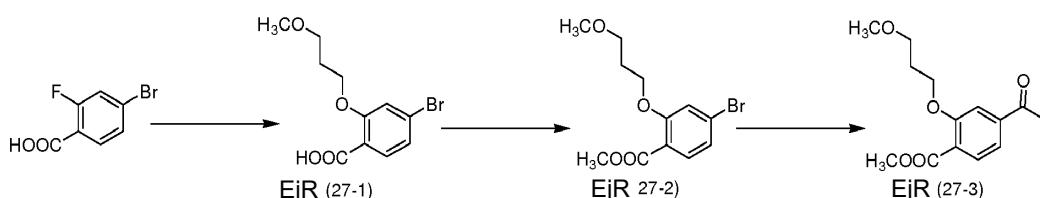
50 APCI-MS m/z: 243 [M + H]⁺.

(2) 1-[4-(Bencilioxi)-3-(3-metoxipropil)fenil]etanona [EjR (26-2)]:

A una solución del compuesto obtenido en el apartado (1) anterior (11,0 g) en acetonitrilo (113 ml) se le añadieron carbonato de potasio (9,37 g) y 4-metilbenceno sulfonato de 3-metoxipropilo (13,2 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con éter diisopropílico para proporcionar 1-[4-(bencilio)-3-(3-metoxipropil)fenil]etanona [EjR (26-2)] (8,75 g) en forma de un polvo incoloro.

5 APCI-MS m/z: 315 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 27



(1) Ácido 4-bromo-2-(3-metoxipropoxi)benzoico [EjR (27-1)]:

15 A una solución de 3-metoxi-1-propanol (5,02 g) en N,N-dimetilformamida (37 ml) se le añadió hidruro de sodio con una base oleosa al 60% (2,05 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se le añadió gota a gota una solución de ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (300 mg) en N,N-dimetilformamida (60 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. A la solución de reacción se le añadieron agua y n-hexano, y a continuación la solución mixta se aciduló con ácido clorhídrico concentrado. El polvo incoloro resultante se filtró para proporcionar ácido 4-bromo-2-(3-metoxipropoxi)benzoico [EjR (27-1)] (4,43 g). ESI-MS m/z: 289 [M-H]⁻.

(2) 4-Bromo-2-(3-metoxipropoxi)benzoato de metilo [EjR (27-2)]:

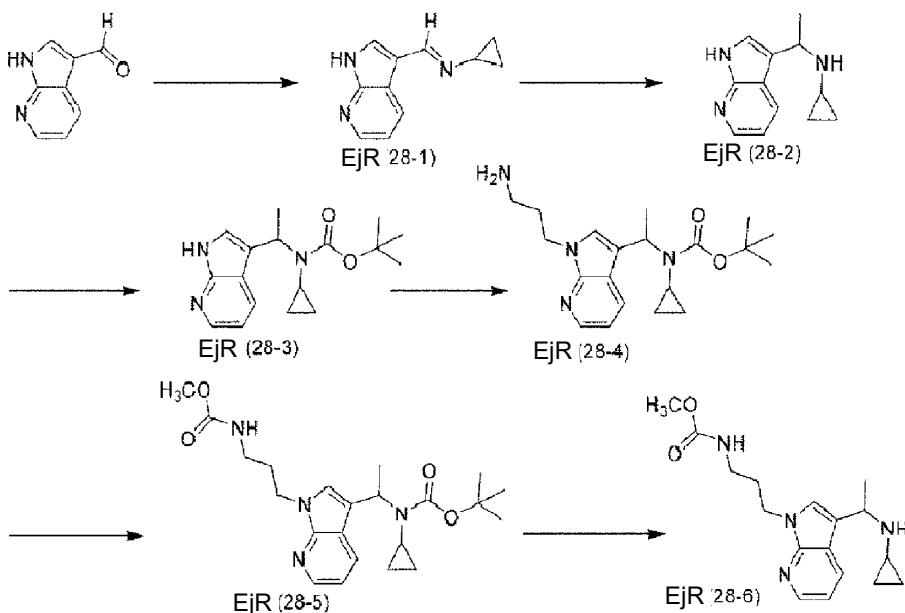
25 A una mezcla del compuesto obtenido en el apartado (1) anterior (4,42 g) y carbonato de potasio (4,22 g) se le añadió N,N-dimetilformamida (20 ml), y a continuación se le añadió yoduro de metilo (1,43 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de enfriar, a la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua dos veces y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 20/1 → 3/1) para proporcionar 4-bromo-2-(3-metoxipropoxi)benzoato de metilo [EjR (27-2)] (4,01 g) en forma de un aceite incoloro.

APCI-MS m/z: 343/305 [M + H]⁺.

35 (3) 4-Acetyl-2-(3-metoxipropoxi)benzoato de metilo [EjR (27-3)]:

A una solución del compuesto obtenido en el apartado (2) anterior (4,0 g) en tolueno (44 ml) se le añadieron tri-n-butilestaño-1-etoxivinilo (8,90 ml) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,85 g), y la mezcla se calentó con agitación a 100°C durante 17 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se le añadió cloruro de hidrógeno-1,4-dioxano 4 normal (24 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, y a continuación se añadieron sulfato de magnesio y gel de sílice- NH, y se filtró la materia insoluble. El producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 20/1) para proporcionar 4-acetil-2-(3-metoxipropoxi)benzoato de metilo [EjR (27-3)] (1,02 g) en forma de un aceite de color amarillo.
 APCI-MS m/z: 267 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 28



(1) N-[(1E)-1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen]ciclopropilamina [EjR (28-1)]:

5 A una suspensión de 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbaldehído (1,46 g) en etanol (30 ml) se le añadió ciclopropilamina (1,41 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 19 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y a continuación se trató azeotrópicamente con tolueno. El residuo resultante se trituró con éter isopropílico/n-hexano (3:1) para proporcionar N-[(1E)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetilen]ciclopropilamina [EjR (28-1)] (1,75 g) en forma de un polvo incoloro.

10 APCI-MS m/z: 186 [M + H]⁺.

(2) N-[1-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etil]ciclopropilamina [EjR (28-2)]:

15 A una suspensión del compuesto obtenido en el apartado (1) anterior (1,11 g) y 1-(trimetilsilil)-1H-benzotriazol (2,20 ml) en tolueno (50 ml) se le añadió gota a gota una solución 3M de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (10 ml) enfriando con hielo durante 10 minutos, y la mezcla se agitó a 110°C durante 6 horas. La solución de reacción se vertió en una solución de cloruro de amonio enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. Se filtró la materia insoluble y a continuación se separó la capa orgánica, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre sulfato de sodio y a continuación se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con una solución acuosa de ácido cítrico al 10%. La capa acuosa se alcalinizó con una solución acuosa de carbonato de potasio, y a continuación se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto de N-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etil]-ciclopropilamina [EjR (28-2)] (800 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

25 (3) Ciclopropil[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etil]carbamato de terc-butilo [EjR (28-3)]:

30 A una solución del compuesto obtenido en el apartado (2) anterior (800 mg) y carbonato de potasio (1,10 g) en tetrahidrofuran (10 ml) - agua (10 ml) se le añadió una solución de dicarbonato de di-t-butilo (786 mg) en tetrahidrofuran (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo (20 ml), y a continuación se añadieron hidróxido de sodio (320 mg) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (68 mg), y la mezcla se agitó a 50°C durante 30 minutos. La solución de reacción se enfrió, y a continuación se filtró la materia insoluble, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1 → 1/3) para proporcionar ciclopropil[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)etil]carbamato de terc-butilo [EjR (28-3)] (338 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

40 APCI-MS m/z: 302 [M + H]⁺.

(4) {1-[1-(3-Aminopropil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]etil}-ciclopropilcarbamato de terc-butilo [EjR (28-4)]:

A una solución del compuesto obtenido en el apartado (3) anterior (301 mg) en acetonitrilo (10 ml) se le añadieron hidróxido de sodio (300 mg) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (17 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después, se le añadió hidrocloruro de 3-cloropropilamina (650 mg) y la mezcla se agitó a 70°C durante 4 horas. La solución de reacción se enfrió, y a continuación se filtró la materia insoluble, y el

5 producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo, y se lavó secuencialmente con agua y solución salina saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto de {1-[1-(3-aminopropil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]etil}ciclopropilcarbamato de terc-butilo [EjR (28-4)] (378 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

10 APCI-MS m/z: 359 [M + H]⁺.

(5) [3-(3-{1-[(terc-Butoxicarbonil)(ciclopropil)amino]ethyl}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)propil]carbamato de metilo [EjR (28-5)]:

15 A una solución del compuesto obtenido en el apartado (4) anterior (370 mg) en cloroformo (10 ml) se añadieron piridina (0,25 ml) y cloroformiato de metilo (0,16 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró, y a continuación se trató azeotrópicamente con tolueno. El residuo resultante se disolvió en cloroformo, y se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio 1 normal. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida. El

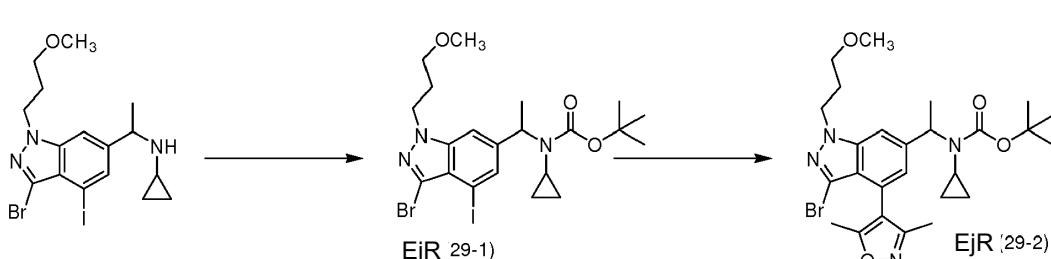
20 residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1 → acetato de etilo) para proporcionar [3-(3-{1-[(terc-butoxicarbonil)-(ciclopropil)amino]ethyl}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)propil]carbamato de metilo [EjR (28-5)] (203 mg) en forma de un aceite incoloro.

APCI-MS m/z: 417 [M + H]⁺.

25 (6) (3-{3-[1-(Ciclopropilamino)ethyl]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il}propil)carbamato de metilo [EjR (28-6)]:

A una solución del compuesto obtenido en el apartado (5) anterior (187 mg) y 2,6-lutidina (0,157 ml) en diclorometano (4 ml) se le añadió triflato de trimetilsililo (0,180 µl) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A continuación, se le añadieron a esto solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y metanol (2 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo → cloroformo/metanol = 5/1 → cloroformo/metanol/agua amoniacial = 50/10/1) para proporcionar (3-{3-[1-(ciclopropilamino)ethyl]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il}propil)carbamato de metilo [EjR (28-6)] (89 mg) en forma de un aceite incoloro.

35 Ejemplo de Referencia 29



40 (1) N-{1-[3-Bromo-4-yodo-1-(3-metoxipropil)-1H-indazol-6-il]ethyl}ciclopropilcarbamato de terc-butilo [EjR (29-1)]:

A una solución de N-{1-[3-bromo-4-yodo-1-(3-metoxipropil)-1H-indazol-6-il]ethyl}ciclopropanamina (10,2 g) en diclorometano (200 ml) se le añadió dicarbonato de di-t-butilo (5,12 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. A continuación, se le añadió a esto dimetilaminopiridina (261 mg) y la mezcla se agitó durante 6 horas adicionales a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió agua enfriando con hielo, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 9/1 → 4/1) para proporcionar N-{1-[3-bromo-4-yodo-1-(3-metoxipropil)-1H-indazol-6-il]ethyl}ciclopropilcarbamato de terc-butilo [EjR (29-1)] (7,62 g) en forma de un aceite de color amarillo.

(2) {1-[3-Bromo-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(3-metoxipropil)-1H-indazol-6-il]ethyl}-ciclopropilcarbamato de terc-butilo [EjR (29- 2)]:

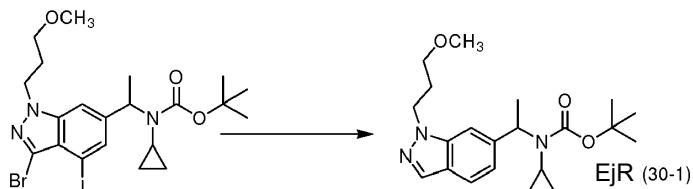
55 A una solución del compuesto obtenido en el apartado (1) anterior (300 mg) y ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (146 mg) en dimetoxietano (5,0 ml) se le añadió solución acuosa de carbonato de sodio 2M (2,6 ml) bajo argón, y a

continuación se le añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (30 mg), y la mezcla se agitó a 105°C durante 22 horas. Después, se le añadió agua enfriando con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano → n-hexano/acetato de etilo = 3/2) para proporcionar {1-[3-bromo-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(3-metoxipropil)-1H-indazol-6-il]ethyl}ciclopropilcarbamato de terc-butilo [EjR (29-2)] (154 mg) en forma de un aceite incoloro.
APCI-MS m/z: 547/549 [M + H]⁺.

La desprotección del grupo Boc se realiza de acuerdo con el método anterior.

Ejemplo de Referencia 30

Ciclopropil{1-[1-(3-metoxipropil)-1H-indazol-6-il]ethyl}carbamato de terc-butilo [EjR (30-1)]

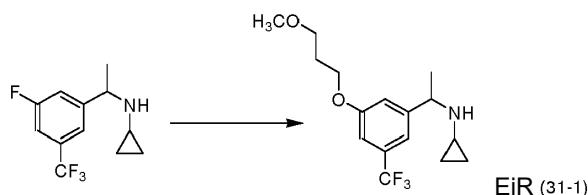


A una solución de N-{1-[3-bromo-4-yodo-1-(3-metoxipropil)-1H-indazol-6-il]ethyl}ciclopropilcarbamato de terc-butilo (1,0 g) en 1,4-dioxano (20 mL) se le añadieron diisopropiletilamina (0,90 mL) y catalizador de paladio sobre carbono al 10% (200 mg), y la mezcla se agitó en hidrógeno durante 42 horas. Se filtró la materia insoluble, y a continuación el producto filtrado se lavó secuencialmente con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 9/1 → 4/1) para proporcionar ciclopropil{1-[1-(3-metoxipropil)-1H-indazol-6-il]ethyl}carbamato de terc-butilo [EjR (30-1)] (167 mg) en forma de un aceite incoloro.

APCI-MS m/z: 374 [M + H]⁺.

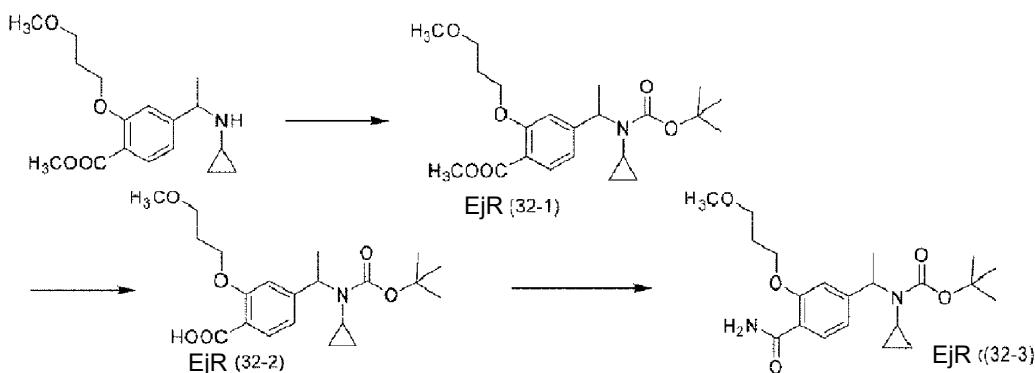
Ejemplo de Referencia 31

N-{1-[3-(3-Metoxipropil)-5-(trifluorometil)fenil]ethyl}ciclopropanamina [EjR (31-1)]



A una solución de 3-metoxi-1-propanol (0,14 ml) en N,N-dimethylformamida (3,0 ml) se le añadió hidruro de sodio con una base oleosa al 60% (97 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, se le añadió gota a gota una solución de N-{1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]ethyl}ciclopropilamina (300 mg) en N,N-dimethylformamida (1,0 ml), y la mezcla se calentó con agitación a 40°C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 10/1 → 2/3) para proporcionar N-{1-[3-(3-metoxipropil)-5-(trifluorometil)fenil]ethyl}ciclopropanamina [EjR (31-1)] (227 mg) en forma de un aceite incoloro.
APCI-MS m/z: 318 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 32



(1) 4-[1-[(terc-Butoxicarbonil)ciclopropil]amino]etil]-2-(3-metoxipropoxi)benzoato de metilo [E]R (32-1):

- 5 A una solución de 4-[1-(ciclopropilamino)ethyl]-2-(3-metoxipropoxi)benzoato de metilo (1,20 g) en cloroformo (9,6 ml)
 se le añadieron dicarbonato de di-t-butilo (2,00 g) y trietilamina (2,34 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a
 temperatura ambiente durante 20 horas. A la solución de reacción se le añadió agua enfriando con hielo, y la mezcla
 se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y a continuación se concentró a
 presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-
 hexano/acetato de etilo = 10/1 → 2/1) para proporcionar 4-{1-[(terc-butoxicarbonil)-(ciclopropil)amino] etil}-2-(3-
 metoxipropoxi)benzoato de metilo (7,62 g) en forma de un aceite incoloro.
 10 APCI-MS m/z: 408 [M + H]⁺.

(2) Ácido 4-{1-[(terc-butoxicarbonil)(ciclopropil)amino]etil}-2-(3-metoxipropoxi)benzoico [EjR (32-2)]:

- 15 A una solución del compuesto obtenido en el apartado (1) anterior (1,10 g) en metanol (13,5 ml) se le añadió
 solución acuosa de hidróxido de sodio 2 normal (13,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió cloroformo, y a continuación se le añadió ácido clorhídrico 2 normal (13,5 ml) enfriando con hielo. La capa orgánica se separó, y a continuación se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo → cloroformo/metanol = 20/1) para proporcionar ácido 4-{1-[(terc-butoxicarbonil)(ciclopropil)amino]etil}-2-(3-metoxipropoxi)benzoico (1,14 g) en forma de un aceite incoloro.
 20 ESI-MS m/z: 392 [M-H]⁻.

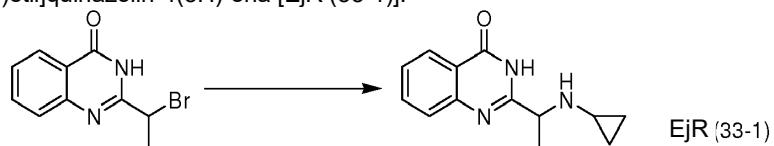
(C) 2014 Microsoft Corporation. All rights reserved. [EID: CC-ON]

- A una solución del compuesto obtenido en el apartado (2) anterior (250 mg) en N,N-dimetilformamida (3,2 ml) se le añadieron cloruro de amonio (40,8 mg) diisopropiletilamina (0,133 ml), hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (146 mg) y 1-hidroxibenzotriazol (103 mg), y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y solución salina saturada, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/2 → 1/6) para proporcionar {1-[4-(aminocarbonil)-3-(3-metoxipropoxi)-fenil]etil}ciclopropilcarbamato de terc-butilo (164 mg) en forma de un aceite incoloro.
APCI-MS m/z: 393 [M + H]⁺.

De forma similar, la desprotección del grupo Boc se realiza de acuerdo con el método anterior.

- 40 Ejemplo de Referencia 33

2-[1-(Ciclopropilamino)etil]quinazolin-4(3H)-ona [EjR (33-1)]:



- 45 A una suspensión de 2-(1-bromoetil)quinazolin-4(3H)-ona (2,53 g) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se le añadió ciclopripilamina (3,46 ml), y la mezcla se diluyó con N,N-dimetilformamida (20 ml) y agua (1 ml), y a continuación se agitó durante 18 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo se le añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y a continuación la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa

orgánica se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con éter diisopropílico/acetato de etilo (20:1) para proporcionar 2-[1-(ciclopropilamino)etil]- quinazolin-4(3H)-ona [EjR (33-1)] (1,71 g) en forma de un polvo incoloro.
APCI-MS m/z: 230 [M + H]⁺.

5

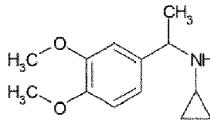
Ejemplos de Referencia 34 a 100

Los siguientes compuestos de los Ejemplos de Referencia 34 a 100 se prepararon de acuerdo con los métodos de los Ejemplos de Referencia anteriores. Cada símbolo de los Métodos A-1 a F se refiere a cada método según los 10 siguientes métodos de los Ejemplos de Referencia.

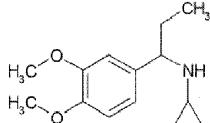
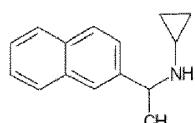
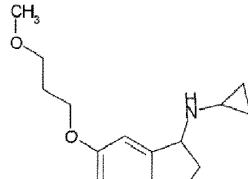
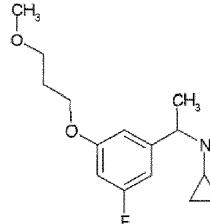
Método A-1	Ejemplo de Referencia 1
Método A-2	Ejemplo de Referencia 2
Método B	Ejemplo de Referencia 3
Método C-1	Ejemplo de Referencia 6
Método C-2	Ejemplo de Referencia 7
Método C-3	Ejemplo de Referencia 8
Método D	Ejemplo de Referencia 28
Método E-1	Ejemplo de Referencia 29
Método E-2	Ejemplo de Referencia 30
Método E-3	Ejemplo de Referencia 31
Método E-4	Ejemplo de Referencia 32
Método F	Ejemplo de Referencia 33

[Tabla 73]

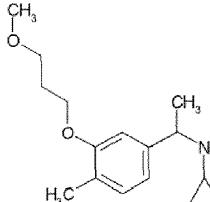
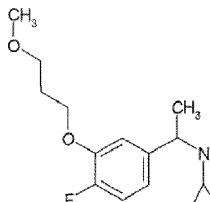
Núm. Ej. Ref.	Fórmula estructural	a	b	c	d	e	f
34		HCl	279,3746	P	280	[M + H] ⁺	B
35		HCl	221,2955	P	222	[M + H] ⁺	C-2
36			287,3999	O	288	[M + H] ⁺	C-3

Núm. Ej. Ref.	Fórmula estructural	a	b	c	d	e	f
37			221,2955	O	222	[M + H] ⁺	C-2

[Tabla 74]

38			235,322	O	236	[M + H] ⁺	C-2
39		HCl	211,3022	P	212	[M + H] ⁺	A
40		HCl	261,3593	P	262	[M + H] ⁺	C-2
41			267,3391	O	268	[M + H] ⁺	C-2

[Tabla 75]

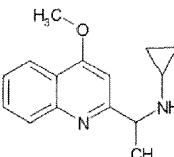
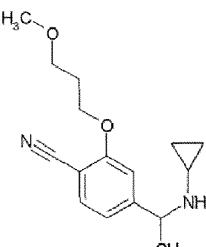
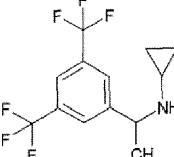
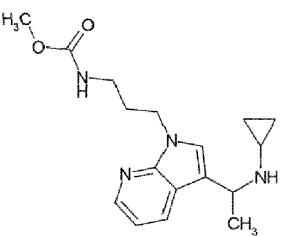
42			263,3752	O	264	[M + H] ⁺	A-2
43			267,3391	O	268	[M + H] ⁺	A-2

44		263,3752	O	264	[M + H] ⁺	C-2
45		279,3746	O	280	[M + H] ⁺	C-2

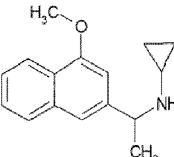
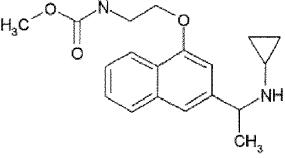
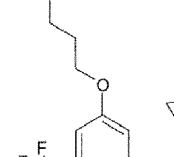
[Tabla 76]

46		301,4265	O	302	[M + H] ⁺	C-3
47		305,3904	O	306	[M + H] ⁺	C-3
48		321,845	O	322/324	[M + H] ⁺	C-1
49		301,4265	O	302	[M + H] ⁺	C-1

[Tabla 77]

50			242,3162	P	243	[M + H] ⁺	C--2
51			274,3581	O	275	[M + H] ⁺	C-2
52		HCl	297,2394	P	298	[M + H] ⁺	C-2
53			316,3981	O	317	[M + H] ⁺	D

[Tabla 78]

54			241,3282	O	242	[M + H] ⁺	B
55			328,4055	O	329	[M + H] ⁺	B
56			317,3466	O	318	[M + H] ⁺	E-3

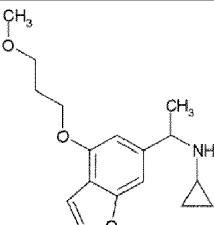
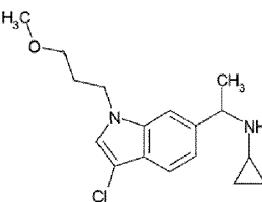
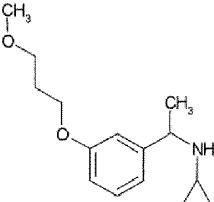
57		255,7405	○	256/258	[M + H] ⁺	C-2
----	--	----------	---	---------	----------------------	-----

[Tabla 79]

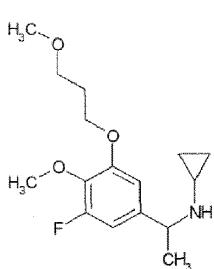
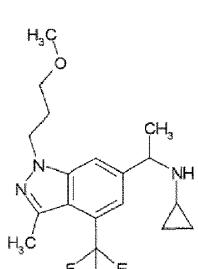
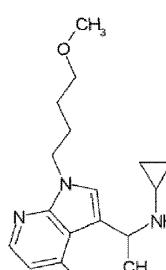
58		255,7405	○	256/258	[M + H] ⁺	C-2
59		337,4537	○	338	[M + H] ⁺	C-2
60		274,3581	○	275	[M + H] ⁺	C-2
61		274,4011	○	275	[M + H] ⁺	C-1

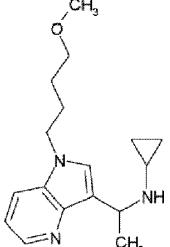
[Tabla 80]

62		275,3859	○	276	[M + H] ⁺	C-2
----	--	----------	---	-----	----------------------	-----

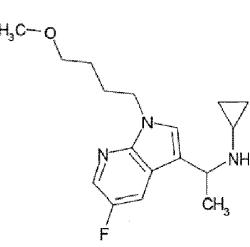
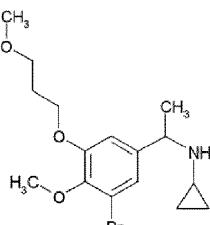
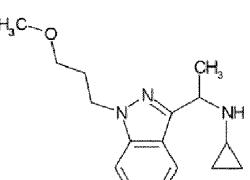
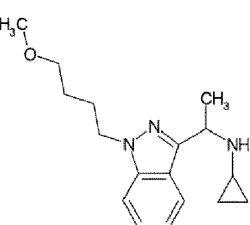
63			289,3694	○	290	[M + H] ⁺	C-2
64			306,8303	○	307/309	[M + H] ⁺	C-1
65			249,3486	○	250	[M + H] ⁺	C-2

[Tabla 81]

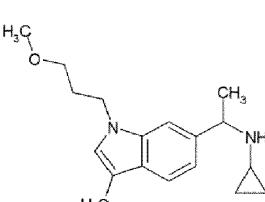
66			297,3651	○	298	[M + H] ⁺	B
67			355,3979	○	356	[M + H] ⁺	C-1
68			321,845	○	322/324	[M + H] ⁺	C-3

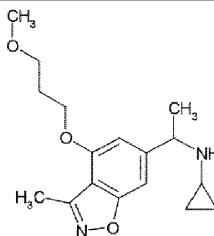
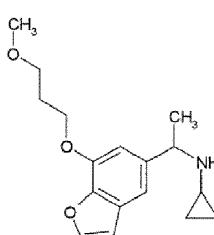
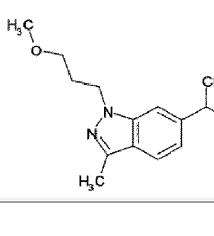
69			287,3999	O	288	[M + H] ⁺	C-3
----	---	--	----------	---	-----	----------------------	-----

[Tabla 82]

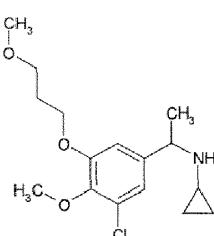
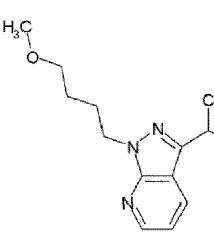
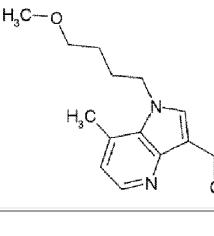
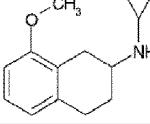
70			305,3904	O	306	[M + H] ⁺	C-3
71			358,2707	O	358/360	[M + H] ⁺	C-2
72			273,3733	O	274	[M + H] ⁺	C-3
73			287,3999	O	288	[M + H] ⁺	C-3

[Tabla 83]

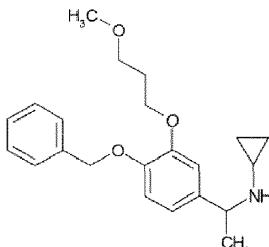
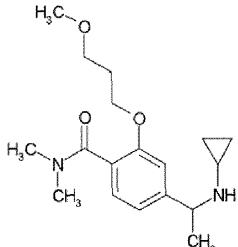
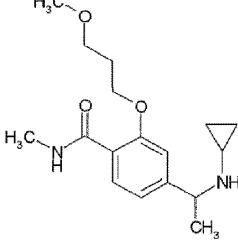
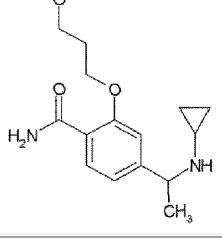
74			286,4118	O	287	[M + H] ⁺	C-1
----	---	--	----------	---	-----	----------------------	-----

75		304,3841	O	305	[M + H]+	C-2
76		289,3694	O	290	[M + H]+	C-2
77		287,3999	O	288	[M + H]+	C-1

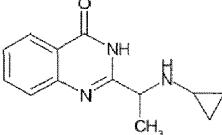
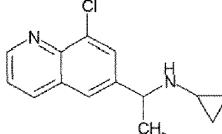
[Tabla 84]

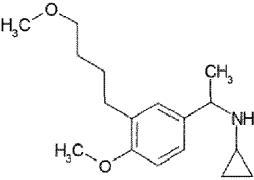
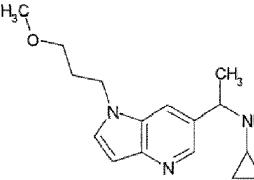
78		313,8197	O	314/316	[M + H]+	C-2
79		288,388	O	289	[M + H]+	C-3
80		301,4265	O	302	[M + H]+	C-3
81		217,3068	O	218	[M + H]+	C-2

[Tabla 85]

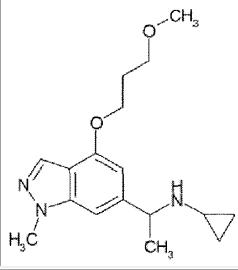
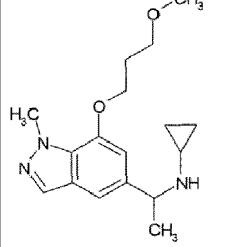
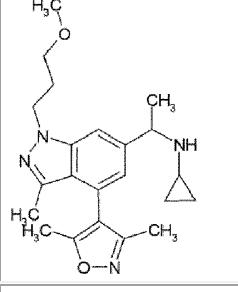
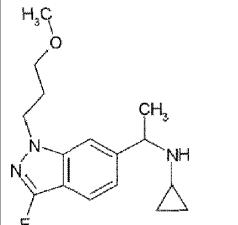
82		355,4706	O	356	[M + H] ⁺	C-2
83		320,4265	O	321	[M + H] ⁺	E-4
84		306,3999	O	307	[M + H] ⁺	E-4
85		292,3734	P	293	[M + H] ⁺	E-4

[Tabla 86]

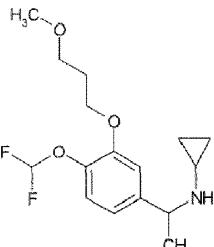
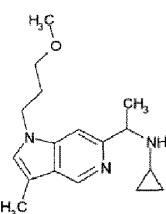
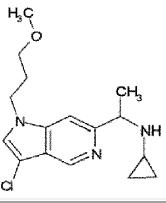
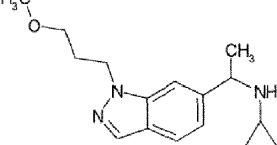
86		229,2777	P	230	[M + H] ⁺	F
87		246,7353	O	247/249	[M + H] ⁺	C-2

88			277,4018	O	278	[M + H] ⁺	C-2
89			273,3733	O	274	[M + H] ⁺	C-1

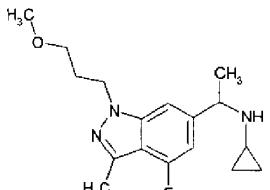
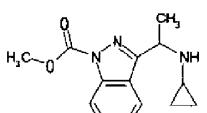
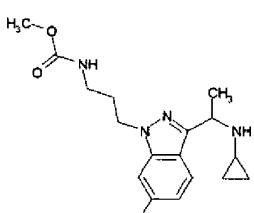
[Tabla 87]

90			303,3993	O	304	[M + H] ⁺	C-2
91			303,3993	O	304	[M + H] ⁺	C-2
92			382,4992	O	383	[M + H] ⁺	E-1
93			291,3638	O	292	[M + H] ⁺	C-1

[Tabla 88]

94			315,3555	○	316	[M + H] ⁺	C-2
95			287,3999	○	288	[M + H] ⁺	C-1
96			307,8184	○	308/310	[M + H] ⁺	C-1
97			273,3733	○	274	[M + H] ⁺	E-2

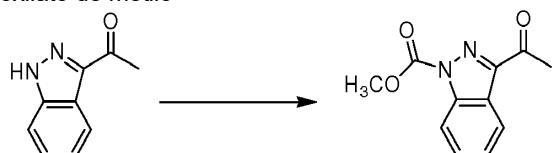
[Tabla 89]

98			305,3904	○	306	[M + H] ⁺	C-1
99			259,3037	○	260	[M + H] ⁺	C-1
100			334,3885	○	335	[M + H] ⁺	C-1

Núm. Ej. Ref.:	Número de ejemplo de referencia
a:	sal
b:	Peso molecular
c:	Propiedades
d:	Resultados de MS APCI
e:	Especie iónica
f:	Método
O:	Aceite
P:	Polvo

Ejemplo de Referencia 101

3-Acetyl-1H-indazolo-1-carboxilato de metilo

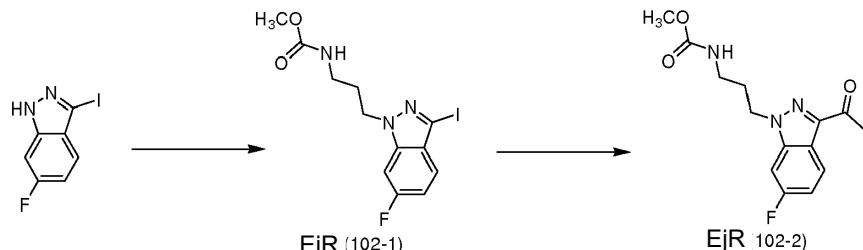


EjR (101-1)

A una solución de 1-(1H-indazol-3-il)etanona (5,0 g) y trietilamina (6,53 ml) en cloroformo (80 ml) se le añadió gota a gota una solución de clorocarbonato de metilo (3,24 g) en cloroformo (20 ml) enfriando con hielo durante 1 hora, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La solución de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con n-hexano para proporcionar 3-acetil-1H-indazol-1-carboxilato de metilo [EjR (101-1)] (6,67 g) en forma de un polvo incoloro.

15 Ejemplo de Referencia 102

[3-(3-Acetyl-6-fluoro-1H-indazol-1-il)propil]carbamato de metilo [EjR (102-2)]



201

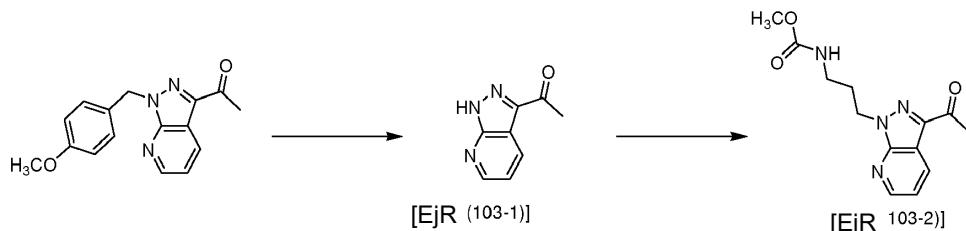
(1) A una solución de 6-fluoro-3-yodo-1H-indazol (1,5 g) y (3-bromopropil)carbamato de metilo (1,68 g) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadió carbonato de potasio (1,58 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/20 → 3/2) para proporcionar [3-(6-fluoro-3-yodo-1H-indazol-1-il)propil]carbamato de metilo [EjR (102-1)] (836 mg) en forma de un aceite de color rojo.
APCI-MS m/z: 378 [M + H]⁺.

(2) A una solución del compuesto obtenido en el apartado (1) (830 mg) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadieron tri-n-butilestaño-1-etoxivinilo (1,03 g) y diclorobis (trifenilfosfina)paladio (II) (155 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 17 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se le añadió una solución de fluoruro de potasio (250 mg) en agua (3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación, se le añadió ácido clorhídrico 1 normal (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y a continuación se filtró la materia insoluble. Al producto filtrado se le añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se

purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 20/1 → 1/1) para proporcionar [3-(3-acetil-6-fluoro-1H-indazol-1-il)propil]carbamato de metilo [EjR (102-2)] (437 mg) en forma de un aceite de color rojo.

APCI-MS m/z: 294 [M + H]⁺.

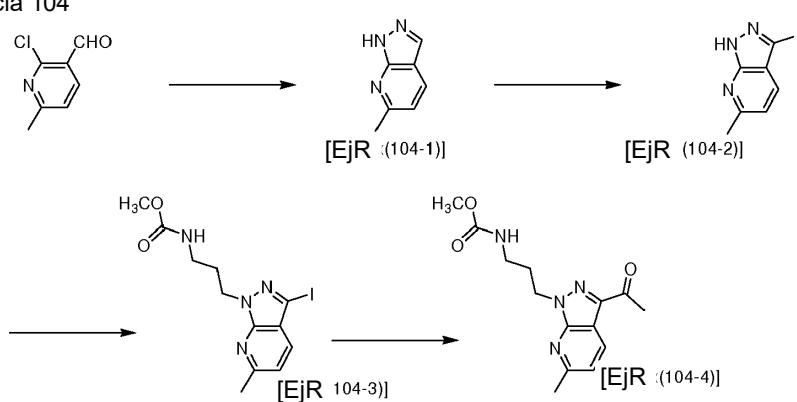
5 Ejemplo de Referencia 103



1) A 1-[1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]etanona (3,14 g) se le añadió ácido trifluoroacético (20 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 días. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo, y a continuación se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluente: n-hexano/acetato de etilo = 95/5 → 7/3) para proporcionar 1-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)etanona) [EjR (103-1)] (1,73 g) en forma de un polvo de color amarillo pálido. APCI-MS m/z: 162 [M + H]⁺.

2) A una solución de 1-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)etanona (500 mg) y (3-bromopropil)carbamato de metilo (912 mg) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadió carbonato de potasio (864 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 95/5 → 1/1) para proporcionar [3-(3-acetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)propil]-carbamato de metilo [EjR (103-2)] (308 mg) en forma de un aceite de color rojo.

25 APCI-MS m/z: 277 [M]
Ejemplo de Referencia 104



30 1) A una mezcla de 2-cloro-6-metilnicotinaldehido (5,0 g) y monohidrato de hidrazina (6,24 ml) se le añadió monohidrato de ácido para-toluenosulfónico (3,67 g) y la mezcla se agitó a 130°C durante 18 horas. La solución de reacción se enfrió, y a continuación se le añadió una solución acuosa de ácido cítrico al 10%, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con solución salina saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar 6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina [EjR (104-1)] (3,61 g) en forma de un polvo de color marrón.

APCI-MS m/z: 134 [M + H]⁺.

40 2) A una solución de 6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (4,44 g) y yodo (16,9 g) en N,N-dimetilformamida (100 ml) se le añadió hidróxido de potasio (7,48 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se vertió en agua con hielo, y el producto precipitado se filtró. El producto filtrado se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución salina saturada y a continuación se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se combinó con el producto precipitado mencionado anteriormente y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo → cloroformo/metanol = 19/1) para proporcionar 3-yodo-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina [EjR (104-2)] (6,48 g) en forma de un polvo de color marrón.

APCI-MS m/z: 260 [M + H]⁺.

3) Se trataron 3-yodo-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina y (3-bromopropil)carbamato de metilo de manera similar a la del Ejemplo de Referencia 102(1) para proporcionar [3-(3-yodo)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]propil]carbamato de metilo [EjR (104-3)] en forma de un polvo incoloro.

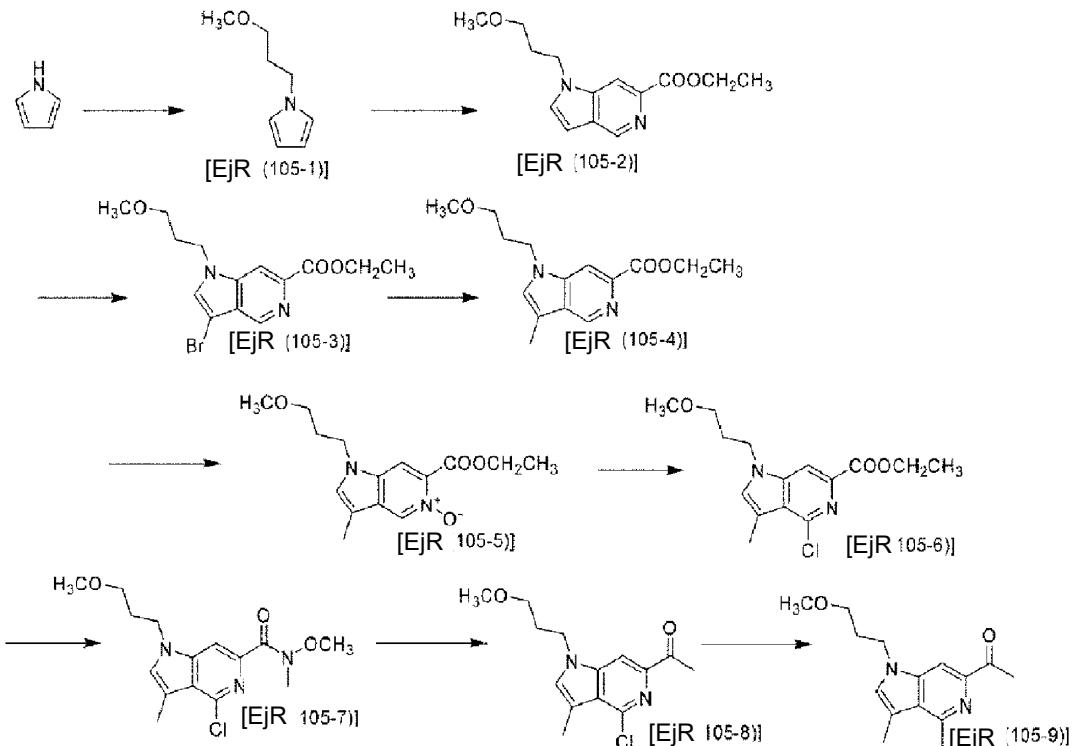
APCI-MS m/z: 375 [M + H]⁺.

4) El [3-(3-yodo-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)propil]carbamato de metilo y el tri-n-butilestaño-etoxyvinilo se trataron de manera similar a la del Ejemplo de Referencia 102(2) para proporcionar [3-(3-acetyl-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)propil]carbamato de metilo [EjR (104-4)] en forma de un polvo incoloro.

APCI-MS m/z: 291 [M + H]⁺.

10

Ejemplo de Referencia 105



15

1) A una solución de 1H-pirrol (5,0 g) en N,N-dimetilformamida (40 ml) se le añadió gota a gota hidruro sódico (3,58 g) enfriando con hielo, y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación, se le añadió gota a gota una solución de 1-bromo-3-metoxipropano (2,74 g) en N,N-dimetilformamida (2 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua enfriando con hielo, y a continuación la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 100/1 → 20/1) para proporcionar 1-(3-metoxipropil)-1H-pirrol [EjR (105-1)] (9,07 g) en forma de un aceite incoloro.

20

2) Una solución de 1-(3-metoxipropil)-1H-pirrol (3,92 g), 3-dimetilamino-2-(dimetilaminometilenamino)acrilato de etilo (7,20 g) (ref. Liebigs Ann. Chem. 1980, 344-357) y ácido trifluoroacético (8,33 ml) en ácido acético (32 ml)

se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, y a continuación se calentó a refljo durante 3 horas. Después de enfriar, la solución de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio enfriando con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1 → AcOEt) para proporcionar 1-(3-metoxipropil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-6-carboxilato de etilo [EjR (105-2)] (4,79 g) en forma de un aceite de color marrón.

25

APCI-MS m/z: 263 [M + H]⁺.

30

3) A una solución de 1-(3-metoxipropil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxilato de etilo (2,00 g) en diclorometano (40 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (1,49 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se

35

concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice-NH (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 9/1 → 4/1) para proporcionar 3-bromo-1-(3-metoxipropil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxilato de etilo [EjR (105-3)] (2,12 g) en forma de un aceite de color amarillo. APCI-MS m/z: 341/343 [M + H]⁺.

5 4) A una solución de 3-bromo-1-(3-metoxipropil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxilato de etilo (1,70 g) en 1,4-dioxano (25 ml) se le añadieron trimetilboroxina (2,09 ml), carbonato de cesio (4,87 g), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisopropil-1,1'-bifenilo (X-Phos) (297 mg) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (228 mg) en argón, y la mezcla se agitó a 110°C durante 15 horas. La solución de reacción se enfrió, y a continuación se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano → acetato de etilo) para proporcionar 1-(3-metoxipropil)-3-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxilato de etilo [EjR (105-4)] (831 mg) en forma de un aceite de color amarillo. APCI-MS m/z: 277 [M + H]⁺.

10 15) A una solución de 1-(3-metoxipropil)-3-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxilato de etilo (100 mg) en cloroformo (2 ml) se le añadió ácido meta-cloroperoxibenzoico (250 mg) enfriando con hielo, y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró, y a continuación el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice-NH (eluyente: acetato de etilo → acetato de etilo/metanol = 10/1) para proporcionar 1-(3-metoxipropil)-3-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxilato de etilo 5-óxido [EjR (105-5)] (41 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido. APCI-MS m/z: 293 [M + H]⁺.

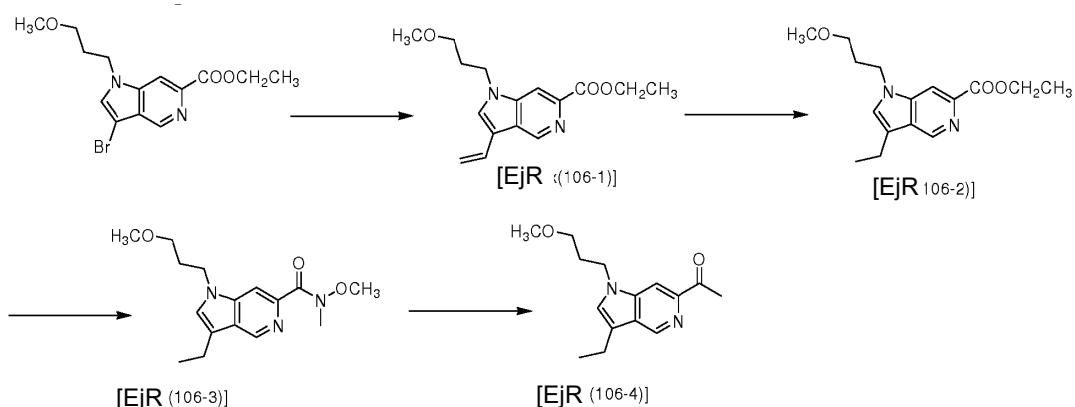
15 20) 6) Una solución de 1-(3-metoxipropil)-3-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxilato de etilo (40 mg) en oxícloruro de fósforo (2 ml) se agitó a 100°C durante 1 hora. La solución de reacción se concentró y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo. Se lavó secuencialmente con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano → n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para proporcionar 4-cloro-1-(3-metoxipropil)-3-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxilato de etilo [EjR (105-6)] (23 mg) en forma de un polvo incoloro. APCI-MS m/z: 311/313 [M + H]⁺.

25 30) 7) A una solución de 4-cloro-1-(3-metoxipropil)-3-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxilato de etilo (290 mg) en etanol (6 ml) se le añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 2 normal (0,95 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Después, se le añadió ácido clorhídrico 2 normal (0,95 ml) enfriando con hielo, y a continuación se concentró la solución de reacción. A una solución del residuo en cloroformo (6 ml) se le añadieron hidrocloruro de N,O-dimetilhidroxiamina (137 mg), hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (268 mg), 1-hidroxibenzotriazol (189 mg) y diisopropiletilamina (325 µL) enfriando con hielo, y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio enfriando con hielo, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano → acetato de etilo) para proporcionar 4-cloro-N-metoxi-1-(3-metoxipropil)-N,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxamida [EjR (105-7)] (277 mg) en forma de un aceite incoloro. APCI-MS m/z: 326/328 [M + H]⁺.

35 40) 8) Se trataron 4-cloro-N-metoxi-1-(3-metoxipropil)-N,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxamida y bromuro de metilmagnesio de manera similar a la del Ejemplo de Referencia 6(5) para proporcionar 1-[4-cloro-1-(3-metoxipropil)-3-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il]etanona [EjR (105-8)] en forma de un polvo incoloro. APCI-MS m/z: 281/283 [M + H]⁺.

45 45) 9) A una solución de 1-[4-cloro-1-(3-metoxipropil)-3-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il]etanona (50 mg) en 1,4-dioxano (2 mL) se le añadieron trimetilboroxina (50 µL), carbonato de cesio (174 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisopropil-1,1'-bifenilo (X-Phos) (17 mg) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (8 mg) en argón, y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió, y a continuación se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano → n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para proporcionar 1-[1-(3-metoxipropil)-3,4-dimetil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il]etanona [EjR (105-9)] (105 mg) en forma de un aceite incoloro. APCI-MS m/z: 261 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 106



5 1) A una solución de 3-bromo-1-(3-metoxipropyl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxilato de etilo (200 mg) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadieron complejo de trivinilboroxina-piridina (141 mg), carbonato de cesio (573 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (X-Phos) (56 mg) y tris(dibencildenacetona)dipaladio (27 mg) en argón, y la mezcla se agitó a 100°C durante 1 hora. La solución de reacción se enfrió, y a continuación se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 9/1 → 4/1)

10 para proporcionar 1-(3-metoxipropyl)-3-vinil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxilato de etilo [EjR (106-1)] (118 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

APCI-MS m/z: 289 [M + H]⁺.

15 2) A una solución de 1-(3-metoxipropyl)-3-vinil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxilato de etilo (460 mg) en etanol (9 ml) se le añadió paladio sobre carbono al 10% (92 mg) y la mezcla se agitó en hidrógeno durante 1 hora. Se separó por filtración la materia insoluble, y a continuación el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 9/1 → 1/1) para proporcionar 3-ethyl-1-(3-metoxipropyl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxilato de etilo [EjR (106-2)] (294 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

APCI-MS m/z: 291 [M + H]⁺.

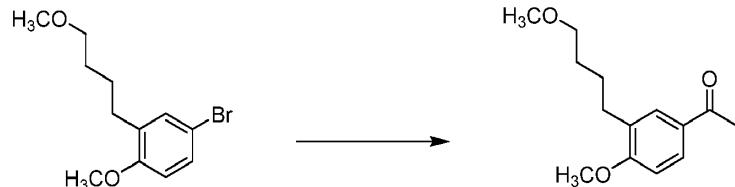
20 3) El 3-ethyl-1-(3-metoxipropyl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxilato de etilo se trató con una solución acuosa de hidróxido de sodio e hidrocloruro de N,O-dimetilhidroxiamina de manera similar a la del Ejemplo de Referencia 105(7) para proporcionar 3-ethyl-N-methoxy-1-(3-metoxipropyl)-N-methyl-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxamida [EjR (106-3)] en forma de un aceite de color amarillo pálido.

APCI-MS m/z: 306 [M + H]⁺.

25 4) Se trataron 3-ethyl-N-methoxy-1-(3-metoxipropyl)-N-methyl-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxamida y bromuro de metilmagnesio de manera similar a la del Ejemplo de Referencia 6(5) para proporcionar 1-[3-ethyl-1-(3-metoxipropyl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il]etanona [EjR (106-4)] en forma de un aceite de color amarillo pálido.

APCI-MS m/z: 261 [M + H]⁺.

30 Ejemplo de Referencia 107



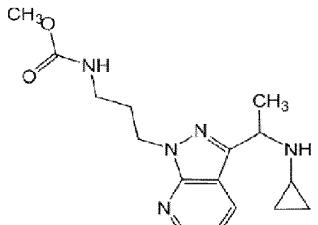
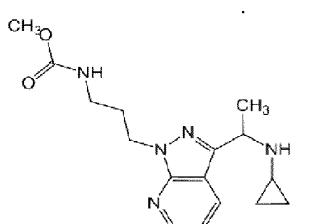
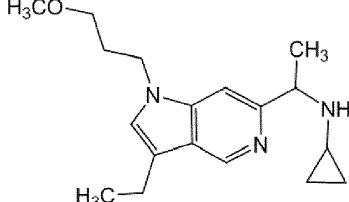
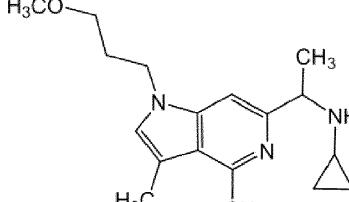
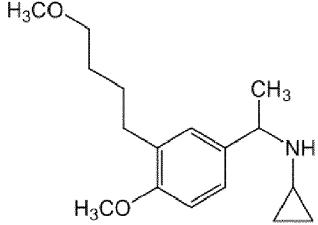
35 Se trataron 4-bromo-1-metoxi-2-(4-metoxibutyl)benceno y tri-n-butilestaño-1-etoxivinilo de manera similar a la del Ejemplo de Referencia 27(3) para proporcionar 1-[4-methoxy-3-(4-metoxibutyl)fenil]etanona en forma de un aceite de color amarillo.

APCI-MS m/z: 237 [M + H]⁺.

40 Ejemplos de Referencia 108 a 112

40 Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 103 a 107 se trataron de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 6(6) para proporcionar los siguientes compuestos.

[Tabla 90]

Núm. Ej. Ref.	Fórmula estructural	a	b	c	d	e
108			317,3861	O	318	[M + H] ⁺
109			331,4127	O	332	[M + H] ⁺
110			301,4265	O	302	[M + H] ⁺
111			301,4265	O	302	[M + H] ⁺
112			277,4018	O	278	[M + H] ⁺

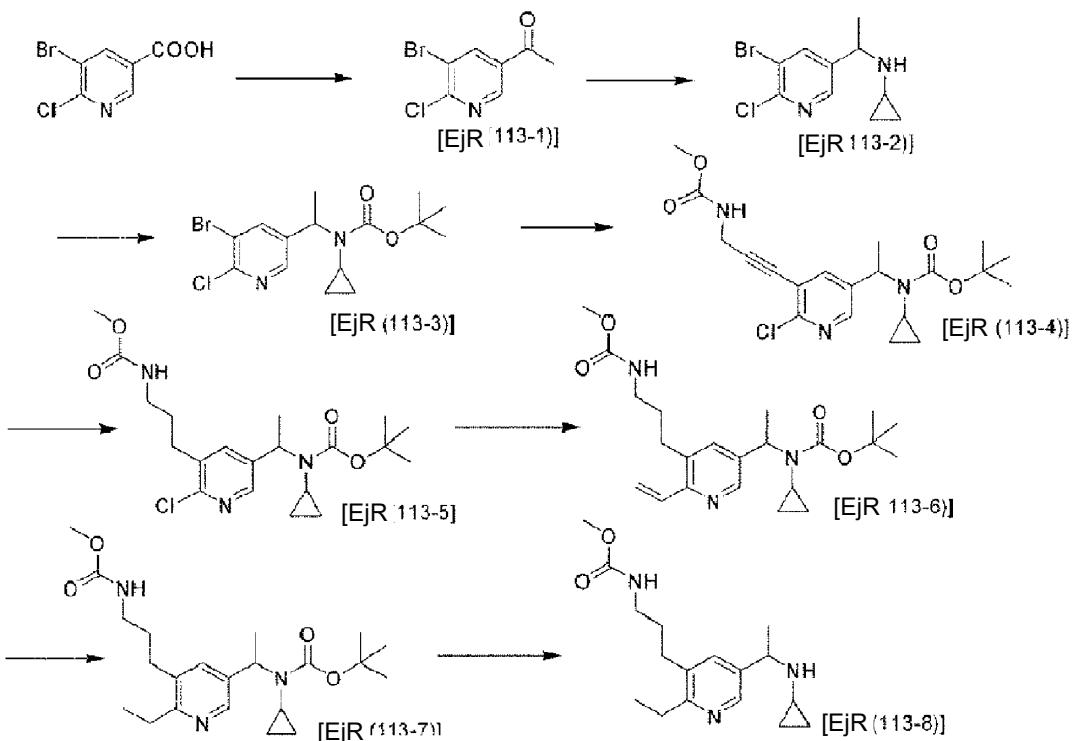
Núm. Ej. Ref.: número de Ejemplo de Referencia

a: sal

b: Peso molecular

c: Propiedades

Ejemplo de Referencia 113



1) Se trataron ácido 5-bromo-6-cloronicotínico e hidrocloruro de N,O-dimetilhidroxiamina de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 7(5), y a continuación el compuesto resultante y el bromuro de metilmagnesio se trataron de manera similar al Ejemplo de Referencia 7(6) para proporcionar 1-(5-bromo-6-cloropiridin-3-il)-etanona [EjR (113-1)] en forma de un polvo incoloro.

APCI-MS m/z: 234/236 [M + H]⁺.

2) Se trataron 1-(5-bromo-6-cloropiridin-3-il)etanona y ciclopripilamina de una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 6(6) para proporcionar N-[1-(5-bromo-6-cloropiridin-3-il)ethyl]ciclopripilamina [EjR (113-2)] en forma de un aceite de color amarillo pálido.

APCI-MS m/z: 275/277 [M + H]⁺.

3) A una solución de N-[1-(5-bromo-6-cloropiridin-3-il)ethyl]ciclopripilamina (2,47 g) en acetato de etilo (15 ml) - tetrahidrofurano (15 ml) - agua (15 ml) se le añadieron hidrogenocarbonato de sodio (3,78 g) y dicarbonato de di-terc-butilo (3,94 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 41 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, y a continuación la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 4/1 → 1/1) para proporcionar [1-(5-bromo-6-cloropiridin-3-il)ethyl]ciclopripilcarbamato de terc-butilo [EjR (113-3)] (2,6 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

4) A una solución de [1-(5-bromo-6-cloropiridin-3-il)ethyl]ciclopripilcarbamato de t-butilo (530 mg) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se le añadieron prop-2-in-1-ilcarbamato de metilo (384 mg), trietylamina (1,96 ml), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (69 mg) y yoduro de cobre (I) (40 mg), y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió, y a continuación se diluyó con acetato de etilo, y se separó por filtración la materia insoluble. El producto filtrado se lavó secuencialmente con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 4/1 → 1/1) para proporcionar [3-(5-{1-[(terc-butoxicarbonil)(ciclopripil)amino]ethyl}-2-chloropiridin-3-il)prop-2-in-1-il]carbamato de metilo [EjR (113-4)] (362 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

APCI-MS m/z: 408/410 [M + H]⁺.

5) Se redujo [3-(5-{1-[(terc-butoxicarbonil)(ciclopripil)amino]ethyl}-2-chloropiridin-3-il)prop-2-in-1-il]carbamato de metilo de una manera similar a la del Ejemplo 296(5) para proporcionar [3-(5-{1-[(terc-butoxicarbonil)-(ciclopripil)amino]ethyl}-2-chloropiridin-3-il)propil]carbamato de metilo [EjR (113-5)] en forma de un aceite de color amarillo pálido.

APCI-MS m/z: 412/414 [M + H]⁺.

6) A una solución de [3-(5-{1-[(terc-butoxicarbonil)(ciclopripil)amino]ethyl}-2-chloropiridin-3-il)propil]carbamato de metilo (380 mg) en dimetoxietano (8 ml) se le añadieron éster de pinacol de ácido vinilborónico (235 µL), carbonato de sodio 2M (1,38 mL) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (65 mg), y la mezcla se agitó a 85°C durante 17 horas. La solución de reacción se enfrió, y a continuación se separó por filtración la materia insoluble a través de Celite, y al producto filtrado se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo.

La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1 → 1/4) para proporcionar [3-(5-{1-[terc-butoxicarbonil]-(ciclopropil)amino}etil}-2-vinilpiridin-3-il)propil]carbamato de metilo [EjR (113-6)] (282 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

5 APCI-MS m/z: 404 [M + H]⁺.

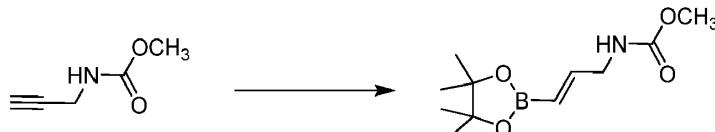
7) A una solución de [3-(5-{1-[terc-butoxicarbonil]-(ciclopropil)amino}etil}-2-vinilpiridin-3-il)propil] carbamato de metilo (280 mg) en metanol (10 ml) se le añadió paladio sobre carbono al 10% (140 mg) y la mezcla se agitó en hidrógeno durante 2 horas. Se separó por filtración la materia insoluble, y a continuación el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo → cloroformo/metanol = 4/1) para proporcionar [3-(5-{1-[terc-butoxicarbonil]-(ciclopropil)amino}etil}-2-ethylpiridin-3-il)propil]carbamato de metilo [EjR (113-7)] (210 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

10 APCI-MS m/z: 406 [M + H]⁺.

15 8) A una solución de [3-(5-{1-[terc-butoxicarbonil]-(ciclopropil)amino}etil}-2-ethylpiridin-3-il)propil]carbamato de metilo (204 mg) en diclorometano (1,5 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio enfriada con hielo y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice - NH (eluyente: cloroformo → cloroformo/metanol = 20/1) para proporcionar (3-(5-{1-(ciclopropilamino)etil}-2-ethylpiridin-3-il)propil)carbamato de metilo [EjR (113-8)] (142 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

20 APCI-MS m/z: 306 [M + H]⁺.

25 Ejemplo de Referencia 114



30 A una solución de (-)-α-pineno (3,64 ml) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió gota a gota complejo de borano-sulfuro de dimetilo (1,09 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la solución de reacción se le añadió gota a gota una solución de prop-2-in-1-ilcarbamato de metilo (1,0 g) en tetrahidrofurano (3 ml) enfriando con hielo, y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. A la solución de reacción se le añadió gota a gota acetaldehído (5 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en éter dietílico (15 ml). A la solución se le añadió pinacol (1,56 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se lavó con agua, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 10/1 → 3/2) para proporcionar [(2E)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)prop-2-en-1-il]carbamato de metilo (1,18 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

40 APCI-MS m/z: 242 [M + H]⁺.

Ejemplo de ensayo

45 [Actividad inhibidora frente a renina humana]

50 Se mezclaron un sustrato de péptido sintético (Nma-KHPFH LVIHK(Dnp)-NH₂)y el compuesto de ensayo, y se analizó la intensidad de fluorescencia utilizando un fluorofotómetro antes de comenzar una reacción enzimática (longitud de onda de excitación: 340 nm, longitud de onda de medición: 460 nm). Se añadió renina humana recombinante y la mezcla se incubó a 37°C durante 1 hora, y se midió la intensidad de fluorescencia después de la reacción utilizando un fluorofotómetro (longitud de onda de excitación: 340 nm, longitud de onda de medición: 460 nm). La actividad de la renina se evaluó basándose en la intensidad de fluorescencia que se obtuvo deduciendo la intensidad antes de la reacción de la intensidad después de la reacción, y se calculó una concentración inhibidora del 50% (CI50) a partir de las actividades de renina bajo la existencia de diversas concentraciones del compuesto de ensayo. Los compuestos Ejemplo en la presente memoria mostraron los siguientes valores.

Resultado del Ensayo 1

(De los cuales los Ejemplos 18, 27, 35 y 88 son ejemplos de referencia)

ES 2 652 454 T3

[Tabla 91]

Ejemplo	CI50 (nM)
6	13
7	13
8	490
9	7,3
10	1,2
12	73
17	210
18	44
19	10
21	8,4
22	270
24	240
25	19
26	320
27	300
28	1,4
29	5,9
30	30
31	580
35	6,8
36	0,5
37	6,6
38	3,7
39	1,4
40	14
41	2,3
42	1,5
43	1,6
44	30
45	8,5
46	17
49	89
52	4,2
53	72
54	31
55	1,9
56	35
57	0,4
58	16

ES 2 652 454 T3

Ejemplo	CI50 (nM)
59	2,1
60	7
61	14
62	12
63	800
64	0,9
65	6,4
66	2,4
67	1,5
68	140
69	21
70	0,6
71	21
75	78
76	37
78	1
79	1,1
80	8,4
81	25
82	16
83	330
85	11
86	16
87	7
88	52
89	3,9
90	71
91	15
92	62
93	41
94	120
97	0,7
98	4,4
99	7,3
100	41
101	29
102	290
103	2,4
104	89

Resultado del ensayo 2

(De los cuales los Ejemplos 115, 116, 122 y 123 son ejemplos de referencia)

5

[Tabla 92]

Ejemplo	CI50 (nM)
105	8,1
106	530
109	500
110	67
113	540
114	4,1
115	87
116	16
122	19
123	42
124	3,2
125	12
126	6,6
127	15
128	3,3
129	42
132	16
133	20
134	250
135	11
136	33
137	6,3
138	12
139	2,5
140	10
141	4
142	17
143	58
144	4,8
145	63
146	28
147	16
149	13
150	8,7
151	34
152	1,2

Ejemplo	CI50 (nM)
153	46
268	3,6
269	6,6
270	0,4
271	3,7
276	2,5
280	0,9
281	6,7
284	0,5
285	6,1
286	3
287	35

Resultado del Ensayo 3

[Tabla 93]

Ejemplo	CI50 (nM)
299	1,6
301	3,3
304	1,3
305	12
306	230

5

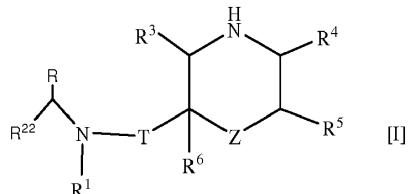
APLICABILIDAD INDUSTRIAL

El compuesto [I] de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tienen actividad inhibidora de renina y pueden ser útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de hipertensión, insuficiencia cardíaca, nefropatía diabética y similares. Además, el compuesto [II] es útil como intermedio sintético para preparar el compuesto [I].

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula [I];



en donde R¹ es un grupo cicloalquilo o un grupo alquilo no sustituido; R²² es

- 23) un grupo dihidropiranopiridilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi, un grupo alcoxi sustituido con un grupo alcoxi, un grupo alcoxi sustituido con un grupo alquilcarbonilamino, un grupo alcoxi sustituido con un grupo arilcarbonilamino, un grupo alcoxi sustituido con un grupo carbonilamino sustituido con heterociclo, grupo alcoxi sustituido con un grupo cicloalquilcarbonilamino, un grupo alcoxi sustituido con un grupo aloxicarbonilamino, un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxicarbonilamino, un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi sustituido con un grupo alcoxi, un grupo alcoxi sustituido con un grupo arilo, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi, un grupo oxo, un átomo de halógeno, un grupo alquilo sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ariloxi, un grupo arilo, un grupo arilo sustituido con un grupo alcoxi, un grupo heterocíclico, un grupo ciano, un grupo alcanoilo C₂-C₇, un grupo carbamoilo o un grupo carbamoilo sustituido con un grupo alquilo,
- 24) un grupo dihidrobenzotienilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi, un grupo alcoxi sustituido con un grupo alcoxi, un grupo alcoxi sustituido con un grupo alquilcarbonilamino, un grupo alcoxi sustituido con un grupo arilcarbonilamino, un grupo alcoxi sustituido con un grupo carbonilamino sustituido con heterociclo, un grupo alcoxi sustituido con un grupo cicloalquilcarbonilamino, un grupo alcoxi sustituido con un grupo aloxicarbonilamino, un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi, un grupo alcoxi sustituido con un grupo arilo, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi, un grupo oxo, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilo sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ariloxi, un grupo arilo, un grupo arilo sustituido con un grupo alcoxi, un grupo heterocíclico, un grupo ciano, un grupo alcanoilo C₂-C₇, un grupo carbamoilo o un grupo carbamoilo sustituido con un grupo alquilo,
- 25) un grupo dihidrotienopiridilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi, un grupo alcoxi sustituido con un grupo alcoxi, un grupo alcoxi sustituido con un grupo alquilcarbonilamino, un grupo alcoxi sustituido con un grupo arilcarbonilamino, un grupo alcoxi sustituido con un grupo carbonilamino sustituido con heterociclo, un grupo alcoxi sustituido con un grupo cicloalquilcarbonilamino, un grupo alcoxi sustituido con un grupo aloxicarbonilamino, un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi, un grupo alcoxi sustituido con un grupo arilo, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi, un grupo oxo, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilo sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ariloxi, un grupo arilo, un grupo arilo sustituido con un grupo alcoxi, un grupo heterocíclico, un grupo ciano, un grupo alcanoilo C₂-C₇, un grupo carbamoilo o un grupo carbamoilo sustituido con un grupo alquilo, o
- 26) un grupo imidazopiridinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi, un grupo alcoxi sustituido con un grupo alcoxi, un grupo alcoxi sustituido con un grupo alquilcarbonilamino, un grupo alcoxi sustituido con un grupo arilcarbonilamino, un grupo alcoxi sustituido con un grupo carbonilamino sustituido con heterociclo, un grupo alcoxi sustituido con un grupo cicloalquilcarbonilamino, un grupo alcoxi sustituido con un grupo aloxicarbonilamino, un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi, un grupo alcoxi sustituido con un grupo arilo, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi, un grupo oxo, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilo sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ariloxi, un grupo arilo, un grupo arilo sustituido con un grupo alcoxi, un grupo heterocíclico, un grupo ciano, un grupo alcanoilo C₂-C₇, un grupo carbamoilo o un grupo carbamoilo sustituido con un grupo alquilo;
- 45 R es un grupo alquilo C₁-C₆;
T es un grupo carbonilo;
Z es -O- o -NH-;
R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes,
- 50 1) un átomo de hidrógeno,
2) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi, un grupo alquilo sustituido con un grupo fenilo, un grupo cicloalquilo, un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo hidroxialquilo o un grupo alquilo sustituido con alcoxi,
- 55 3) un grupo alquilo opcionalmente sustituido con
i) un grupo hidroxi,
ii) un grupo alcoxi opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi sustituido con un átomo de halógeno, un grupo amino sustituido con un grupo alquilcarbonilo, un grupo amino sustituido con un grupo arilcarbonilo, un grupo carbonilamino sustituido con un grupo heterociclo, un grupo amino sustituido con un cicloalquilcarbonilo, un grupo amino sustituido con un grupo aloxicarbonilo, un grupo arilo, un grupo ariloxi,
- 60 iii) un grupo carboxi,

iv) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi, un grupo alquilo sustituido con un grupo fenilo, un grupo cicloalquilo, un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo hidroxialquilo o un grupo alquilo sustituido con alcoxi.

5

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R²² es cualquier grupo seleccionado entre;

alcoxi C₁-C₆ sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo arilo sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo heterocíclico, un grupo ciano y un grupo alcoxi C₁-C₆,

5 25) un grupo dihidrobenzotienilo opcionalmente sustituido con el mismo o diferente, de uno a cuatro grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con un grupo C₁-C₆ alcoxcarbonilamino, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo arilo sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo heterocíclico, un grupo ciano y un grupo alcoxi C₁-C₆,

10 26) un grupo dihidrotienopiridilo opcionalmente sustituido con el mismo o diferente, de uno a cuatro grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con un grupo aloxicarbonilamino C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo arilo sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo heterocíclico, un grupo ciano y un grupo alcoxi C₁-C₆, y

15 27) un grupo imidazopiridinilo opcionalmente sustituido con el mismo o diferente, de uno a cuatro grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con un grupo aloxicarbonilamino C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido con un grupo alcoxi inferior, un grupo arilo sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo heterocíclico, un grupo ciano y un grupo alcoxi C₁-C₆,

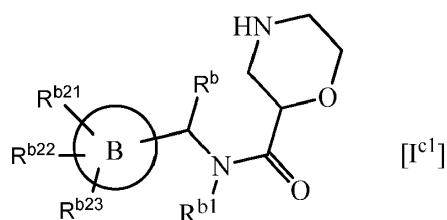
20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R²² se selecciona entre un

- 3) grupo naftildinilo,
- 4) grupo piridilo,
- 5) pirazolopiridilo,
- 10) grupo cromanilo,
- 17) grupo quinazolinilo,
- 18) grupo dihidroquinazolinilo,
- 19) grupo furopiridilo,
- 20) grupo dihidrofuropiridilo,
- 21) grupo quinoxalinilo,
- 22) grupo tienopiridilo,
- 23) dihidropiranopiridilo,
- 24) grupo dihidrobenzotienilo, y
- 25) grupo dihidrotienopiridilo,

35 opcionalmente sustituido como se define en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se muestra por la fórmula I^{c1}:



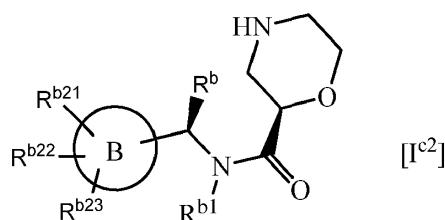
40 en donde R^b es alquilo C₁-C₆,
R^{b1} es cicloalquilo o alquilo,
el anillo B se selecciona entre

- 1) un grupo arilo
- 2) un grupo tetrahidronaftilo,
- 3) un grupo naftildinilo,
- 4) un grupo piridilo,
- 5) un grupo pirazolopiridilo,
- 6) un grupo indolilo,
- 7) un grupo benzofuranilo,
- 8) un grupo benzotienilo,
- 9) un grupo de quinolilo
- 10) un grupo de cromanilo,
- 11) un grupo dihidrobenzofuranilo,
- 12) un grupo de indazolilo
- 13) un grupo pirrolopiridilo,

- 14) un grupo benzoisoxazolilo,
 15) un grupo xantenilo,
 16) un grupo indolinilo,
 5 17) un grupo de quinazolinilo
 18) un grupo dihidroquinazolinilo
 19) un grupo fuopiridilo,
 20) un grupo dihidrofuopiridilo,
 21) un grupo quinoxalinilo,
 22) un grupo tienopiridilo,
 10 23) un grupo dihidropiranopiridilo,
 24) un grupo dihidrobenzotienilo,
 25) un grupo dihidrotienotienilo y
 26) un grupo imidazopiridinilo,
 15 R^{b21} a R^{b23} son iguales o diferentes, y un grupo seleccionado entre 1) hidrógeno, 2) halógeno, 3) alquilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre halógeno, alcoxi y aloxicarbonilamino, 4) alcoxi opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre alcoxi y aloxicarbonilamino, 5) ciano, 6) carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo y 7) oxo,

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, que se muestra por la fórmula I^{c2}:



- 25 en donde R^b es alquilo C₁-C₆,
 R^{b1} es cicloalquilo o alquilo,
 el anillo B se selecciona entre
 1) un grupo arilo,
 2) un grupo tetrahidronaftilo,
 30 3) un grupo naftildinilo,
 4) un grupo piridilo,
 5) un grupo pirazolopiridilo,
 6) un grupo indolilo,
 7) un grupo benzofuranilo,
 35 8) un grupo benzotienilo,
 9) un grupo de quinolilo,
 10) un grupo de cromanilo,
 11) un grupo dihidrobenzofuranilo,
 12) un grupo de indazolilo,
 40 13) un grupo pirrolopiridilo,
 14) un grupo benzoisoxazolilo,
 15) un grupo xantenilo,
 16) un grupo indolinilo,
 17) un grupo de quinazolinilo,
 45 18) un grupo dihidroquinazolinilo,
 19) un grupo fuopiridilo,
 20) un grupo dihidrofuopiridilo,
 21) un grupo quinoxalinilo,
 22) un grupo tienopiridilo,
 50 23) un grupo dihidropiranopiridilo,
 24) un grupo dihidrobenzotienilo,
 25) un grupo dihidrotienotienilo y
 26) un grupo imidazopiridinilo,
 55 R^{b21} a R^{b23} son iguales o diferentes, y un grupo seleccionado entre 1) hidrógeno, 2) halógeno, 3) alquilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre halógeno, alcoxi y aloxicarbonilamino, 4) alcoxi opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre alcoxi y aloxicarbonilamino, 5) ciano, 6) carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo y 7) oxo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, en donde el anillo B se selecciona entre

- 5 3) un grupo naftilidinilo,
- 4) un grupo piridilo,
- 5) un grupo de pirazolopiridilo,
- 10 10) un grupo de cromanilo,
- 17) un grupo quinazolinilo, y
- 18) un grupo dihidroquinazolinilo,
- 19) un grupo furopiridilo,
- 20) un grupo dihidrofuropiridilo,
- 21) un grupo quinoxalinilo,
- 15 22) un grupo tienopiridilo,
- 23) un grupo dihidropiranopiridilo,
- 24) un grupo dihidrobenzotienilo, y
- 25 25) un grupo dihidrotienopiridilo

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el anillo B se selecciona entre

- 25 4) un grupo piridilo
- 5) un grupo de pirazolopiridilo
- 17) un grupo quinazolinilo, y
- 18) un grupo dihidroquinazolinilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4-7, en donde R^{b1} es un grupo cicloalquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde R^{b1} es un grupo ciclopropilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9, en donde R^{b21} es un grupo seleccionado entre alquilo opcionalmente sustituido con alcoxi y alcoxcarbonilamino, y alcoxi opcionalmente sustituido con alcoxi y alcoxcarbamolio, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (I) es (3-{4-[1-{Ciclopropil-[morfolin-2-ilcarbonil]amino}etil]-6-metoxipiridin-2-il}propil)carbamato de metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (I) es (3-{4-[(1R)-1-{Ciclopropil[(2R)-morfolin-2-ilcarbonil]amino}etil]-6-metoxipiridin-2-il}propil)carbamato de metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (I) es (2R)-N-Ciclopropil-N-((1R)-1-[1-(3-metoxipropil)-3,4-dimetil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il]etil)morfolin-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

55 14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (I) es (3-{3-[1-{Ciclopropil-[morfolin-2-ilcarbonil]aminoetil]-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il}propil})carbamato de metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (I) es (3-{3-[(1R)-1-{Ciclopropil[(2R)-morfolin-2-ilcarbonil]amino}etil]-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il}propil)carbamato de metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 16. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15.

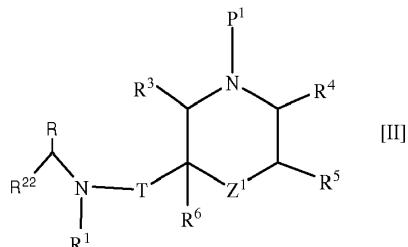
65 17. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de hipertensión, insuficiencia cardíaca, nefropatía diabética que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de hipertensión, insuficiencia cardíaca, nefropatía diabética.

5

19. Un compuesto de la fórmula [III]:



en donde R, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R²² y T tienen los significados definidos en la reivindicación 1, y
Z¹ es -O-; y

P¹ es un grupo protector seleccionado de un grupo que consiste en un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo 4-metoxibenciloxicarbonilo, un grupo bencilo, un grupo 4-metoxibencilo, un grupo acetilo, un grupo benzoilo y un grupo tosilo; o una sal del mismo

10