

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 662 026**

51 Int. Cl.:

C07D 265/30 (2006.01) **C07D 487/04** (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01) **C07D 491/048** (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.09.2013 PCT/JP2013/074941**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.03.2014 WO14042263**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2013 E 13836321 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.01.2018 EP 2933248**

54 Título: **Nuevo inhibidor de renina**

30 Prioridad:

14.09.2012 JP 2012203471

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

05.04.2018

73 Titular/es:

**MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION
(50.0%)**

3-2-10, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi

Osaka 541-8505, JP y

**SHANGHAI PHARMACEUTICALS HOLDING CO.,
LTD. (50.0%)**

72 Inventor/es:

IJIMA, TORU;

TAKAHASHI, YOICHI;

HIRAI, MIKI;

SUGAMA, HIROSHI;

TOGASHI, YUKO;

SHEN, JINGKANG;

XIA, GUANGXIN y

WAN, HUIXIN

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 662 026 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevo inhibidor de renina

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que son útiles como medicamento, especialmente como inhibidor de renina, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y para su uso, a un procedimiento para su preparación o a intermedios del mismo.

10

Técnica anterior

Se esperan inhibidores de renina como medicamento para la prevención y/o tratamiento de enfermedades tales como hipertensión, insuficiencia cardíaca, nefropatía diabética y derivados de piperidina 3,4-sustituidos, por ejemplo, (Bibliografía relacionada con Patentes 1). Pero en la bibliografía no se describe un derivado de morfolina.

15

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

20

Lista de Referencias**Bibliografía relacionada con Patentes**

25 Bibliografía relacionada con Patentes 1: documento WO06/069788WO (US 2009/0312304A)
Bibliografía relacionada con Patentes 2: documento WO2008/153182WO (US 2010/0240644A)
Bibliografía relacionada con Patentes 3: documento WO2012/124775 (EP 2 687 518)

30 El WO 2012/124775 describe inhibidores de renina, pero solo se describen estructuras específicas con sustituyentes R⁴ y R⁵ no sustituidos en el radical morfolino.

30

Descripción de la invención**Problema técnico**

35

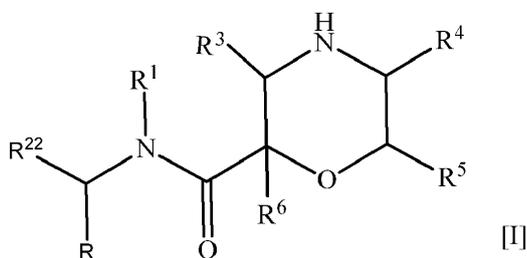
La presente invención proporciona nuevos compuestos que tienen una actividad excelente para inhibir renina.

Solución al problema

40 Para resolver el problema, los autores de la presente invención han estudiado exhaustivamente para encontrar nuevos compuestos que tengan una actividad excelente para inhibir renina y finalmente completaron la presente invención.

45 La presente invención es la siguiente;

(1) Un compuesto de la fórmula [I];



50 en donde R¹ es un cicloalquilo o un alquilo,
R²² es 1) un arilo opcionalmente sustituido, 2) un piridilo opcionalmente sustituido, 3) un pirazolopiridilo opcionalmente sustituido, 4) un indolilo opcionalmente sustituido, 5) un benzofuranilo opcionalmente sustituido, 6) un quinolilo opcionalmente sustituido, 7) un cromanilo opcionalmente sustituido, 8) un dihidrobenzofuranilo opcionalmente sustituido, 9) un indazolilo opcionalmente sustituido, 10) un

5 pirrolopiridinilo opcionalmente sustituido, 11) un benzisoxazolilo opcionalmente sustituido, 12) un indolinilo
 opcionalmente sustituido, 13) un quinazolinilo opcionalmente sustituido, 14) un dihidroquinazolinilo
 opcionalmente sustituido, 15) un furopiridilo opcionalmente sustituido, 16) un isoquinolilo opcionalmente
 sustituido, 17) un pirrolopirimidinilo opcionalmente sustituido, 18) un tetrahidroquinolilo opcionalmente
 sustituido, 19) un tetrahidroindazolilo opcionalmente sustituido, 20) un tetrahidrociclopentapirazolilo
 10 un pirazolilo opcionalmente sustituido, 21) un pirrolilo opcionalmente sustituido, 22) un imidazolilo opcionalmente
 sustituido, 23) un pirazolilo opcionalmente sustituido, 24) un tienilo opcionalmente sustituido, 25) un tiazolilo
 opcionalmente sustituido, 26) un triazolilo opcionalmente sustituido, 27) un pirimidinilo opcionalmente
 sustituido, 28) un pirazilo opcionalmente sustituido, 29) un imidazopiridinilo opcionalmente sustituido, o 30)
 un pirrolopirazilo opcionalmente sustituido,
 R es un grupo alquilo C₁-C₄,
 uno de R⁴ y R⁵ es un grupo seleccionado entre

15 1) un carbamoilo opcionalmente sustituido con un alquilo que está opcionalmente sustituido con 1 o 2
 fenilo,
 2) un alquilo opcionalmente sustituido con un alcoxi opcionalmente sustituido con un halógeno o un
 fenilo; un halógeno; un hidroxilo; un amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos; o ciano; y
 3) un alcoxycarbonilo,

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 el otro, R³ y R⁶, son iguales o diferentes, un átomo de hidrógeno, un carbamoilo opcionalmente sustituido,
 un alquilo opcionalmente sustituido o alcoxycarbonilo,
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 (2) El compuesto de acuerdo con el apartado (1), en donde R³ y R⁶ son ambos átomos de hidrógeno, o una sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 (3) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (2), en donde los sustituyentes de 1) el
 arilo opcionalmente sustituido, 2) el piridilo opcionalmente sustituido, 3) el pirazolopiridilo opcionalmente
 sustituido, 4) el indolilo opcionalmente sustituido, 5) el benzofuranilo opcionalmente sustituido, 6) el quinolilo
 opcionalmente sustituido, 7) el cromanilo opcionalmente sustituido, 8) el dihidrobenzofuranilo opcionalmente
 sustituido, 9) el indazolilo opcionalmente sustituido, 10) el pirrolopiridinilo opcionalmente sustituido, 11) el
 benzisoxazolilo opcionalmente sustituido, 12) el opcionalmente indolinilo sustituido, 13) el quinazolinilo
 35 opcionalmente sustituido, 14) el dihidroquinazolinilo opcionalmente sustituido, 15) el furopiridilo opcionalmente
 sustituido, 16) el isoquinolilo opcionalmente sustituido, 17) el pirrolopirimidinilo opcionalmente sustituido, 18) el
 tetrahidroquinolilo opcionalmente sustituido, 19) el tetrahidroindazolilo opcionalmente sustituido, 20) el
 tetrahidrociclopentapirazolilo opcionalmente sustituido, 21) el pirrolilo opcionalmente sustituido, 22) el imidazolilo
 opcionalmente sustituido, 23) el pirazolilo opcionalmente sustituido, 24) el tienilo opcionalmente sustituido, 25) el
 40 tiazolilo opcionalmente sustituido, 26) el triazolilo opcionalmente sustituido, 27) el pirimidinilo opcionalmente
 sustituido, 28) el pirazilo opcionalmente sustituido, 29) el imidazopiridinilo opcionalmente sustituido, o 30) el
 pirrolopirazilo opcionalmente sustituido en R²² son 1 a 3 grupos seleccionados entre

45 1) un alquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un
 alcanoilamino opcionalmente sustituido con un halógeno, un alcoxycarbonilamino, un alcoxi, un
 aminocarbonilamino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos, un arilo opcionalmente sustituido con un
 halógeno, un alcoxi o un haloalcoxi, un hidroxilo, un heteroarilo, un átomo de halógeno y un grupo amino
 opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos,

50 2) un alquenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un
 alcanoilamino, un alcoxycarbonilamino, un alcoxi, un aminocarbonilamino opcionalmente sustituido con 1 o 2
 alquilos, un arilo, un hidroxilo y un halógeno,

3) un alcoxi opcionalmente sustituido con un alcoxi o un alcoxycarbonilamino,

4) un cicloalquilo,

55 5) un halógeno,

6) un ciano,

7) un grupo heterocíclico alifático,

8) un arilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un alquilo
 opcionalmente sustituido con un alquilsulfonilamino opcionalmente sustituido con un halógeno y un halógeno;
 un halógeno; un alcoxycarbonilo; un metanosulfonilamino; un halometanosulfonilamino; un
 metanosulfonilaminocarbonilo; un benzoilaminocarbonilo; un bencenosulfonilaminocarbonilo; un
 60 hidroxioxazolilo; un hidroxioxadiazolilo; un tetrazolilo; un hidroxilo y un alcoxi opcionalmente sustituido con un
 alcoxi,

- 9) un heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un alquilo, un amino, un halógeno y un alcoxi,
 10) un arilo, y
 11) un amino opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados entre un alquilo opcionalmente sustituido con un alcoxi y alquilsulfonilo,
 12) un alquino opcionalmente sustituido con un hidroxilo,
 13) un heterocíclico oxi alifático,
 14) un arilcarbamoilo opcionalmente sustituido con un alcoxi, y
 15) un alcanilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(4) El compuesto de acuerdo con el apartado (3), en donde los sustituyentes de 1) el arilo opcionalmente sustituido, 2) el piridilo opcionalmente sustituido, 3) el pirazolopiridilo opcionalmente sustituido, 4) el indolilo opcionalmente sustituido, 5) el benzofuranilo opcionalmente sustituido, 6) el quinolilo opcionalmente sustituido, 7) el cromanilo opcionalmente sustituido, 8) el dihidrobenzofuranilo opcionalmente sustituido, 9) el indazolilo opcionalmente sustituido, 10) el pirrolopiridinilo opcionalmente sustituido, 11) el benzisoxazolilo opcionalmente sustituido, 12) el indolinilo opcionalmente sustituido, 13) el quinazolinilo opcionalmente sustituido, 14) el dihidroquinazolinilo opcionalmente sustituido, 15) el furopiridilo opcionalmente sustituido, 16) el isoquinolilo opcionalmente sustituido, 17) el pirrolopirimidinilo opcionalmente sustituido, 18) el tetrahidroquinolilo opcionalmente sustituido, 19) el tetrahidroindazolilo opcionalmente sustituido, 20) el tetrahidrociclopentapirazolilo opcionalmente sustituido, 21) el pirrolilo opcionalmente sustituido, 22) el imidazolilo opcionalmente sustituido, 23) el pirazolilo opcionalmente sustituido, 24) el tienilo opcionalmente sustituido, 25) el tiazolilo opcionalmente sustituido, 26) el triazolilo opcionalmente sustituido, 27) el pirimidinilo opcionalmente sustituido, 28) el pirazilo opcionalmente sustituido, 29) el imidazopiridinilo opcionalmente sustituido, o, 30) el pirrolopirazilo opcionalmente sustituido como R²² son un grupo seleccionado entre

- 1) un alquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un alcanoilamino opcionalmente sustituido con un halógeno, un alcóxicarbonilamino, un alcoxi, un aminocarbonilamino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos, un arilo opcionalmente sustituido con un halógeno, un alcoxi o un haloalcoxi, un hidroxilo, un heteroarilo, un halógeno y un amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos,
 2) un alqueno opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un alcanoilamino, un alcóxicarbonilamino, un alcoxi, un aminocarbonilamino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos, un arilo, un hidroxilo y un halógeno, y
 3) un alcoxi opcionalmente sustituido con un alcoxi o un alcóxicarbonilamino, o un grupo seleccionado entre

- 1) un alquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un alcanoilamino opcionalmente sustituido con un halógeno, un alcóxicarbonilamino, un alcoxi, un aminocarbonilamino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos, un arilo opcionalmente sustituido con un halógeno, un alcoxi o un haloalcoxi, un hidroxilo, un heteroarilo, un halógeno y un amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos,
 2) un alqueno opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un alcanoilamino, un alcóxicarbonilamino, un alcoxi, un aminocarbonilamino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos, un arilo, un hidroxilo y un halógeno, y
 3) un alcoxi opcionalmente sustituido con un alcoxi o un alcóxicarbonilamino, y 1 a 2 grupos seleccionados entre

- 1) un alquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un alcanoilamino opcionalmente sustituido con un halógeno, un alcóxicarbonilamino, un alcoxi, un aminocarbonilamino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos, un arilo opcionalmente sustituido con un halógeno, un alcoxi o un haloalcoxi, un hidroxilo, un heteroarilo, un halógeno y un amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos,
 2) un alqueno opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un alcanoilamino, un alcóxicarbonilamino, un alcoxi, un aminocarbonilamino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos, un arilo, un hidroxilo y un halógeno,
 3) un alcoxi opcionalmente sustituido con un alcoxi o un alcóxicarbonilamino,
 4) un cicloalquilo,
 5) un halógeno,
 6) un ciano,
 7) un grupo heterocíclico alifático,
 8) un arilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un

alquilo opcionalmente sustituido con un alquilsulfonilamino opcionalmente sustituido con un halógeno y un halógeno; un halógeno; un alcoxicarbonilo; un metanosulfonilamino; un halometanosulfonilamino; un metanosulfonilaminocarbonilo; un benzoilaminocarbonilo; un bencenosulfonilaminocarbonilo; un hidroxioxazolilo; un hidroxioxadiazolilo; un tetrazolilo; un hidroxilo; y un alcoxi opcionalmente sustituido con un alcoxi,

9) un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 o 2 grupos seleccionados entre un grupo alquilo, un grupo amino y un grupo alcoxi,

10) un ariloxi,

11) un amino opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados entre un alquilo opcionalmente sustituido con un alcoxi y alquilsulfonilo,

12) un alquinilo opcionalmente sustituido con un hidroxilo,

13) un heterocíclico oxi alifático,

14) un arilcarbamoilo opcionalmente sustituido con un alcoxi, y

15) un alcanilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(5) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1) a (4), en donde R^{22} es un grupo seleccionado entre

2) el piridilo opcionalmente sustituido,

3) el pirazolopiridilo opcionalmente sustituido,

7) el cromanilo opcionalmente sustituido,

13) el quinazolinilo opcionalmente sustituido,

14) el dihidroquinazolinilo opcionalmente sustituido,

15) el furopiridilo opcionalmente sustituido, y

29) el imidazopiridinilo opcionalmente sustituido,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(6) El compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1) a (5), en donde R^{22} es un grupo seleccionado entre 16) el isoquinolilo opcionalmente sustituido, 17) el pirrolopirimidinilo opcionalmente sustituido, 18) el tetrahydroquinolilo opcionalmente sustituido, 19) el tetrahydroindazolilo opcionalmente sustituido, 20) el tetrahydrociclopentapirazolilo opcionalmente sustituido, 21) el pirrolilo opcionalmente sustituido, 22) el imidazolilo opcionalmente sustituido, 23) el pirazolilo opcionalmente sustituido, 24) el tienilo opcionalmente sustituido, 25) el tiazolilo opcionalmente sustituido, 26) el triazolilo opcionalmente sustituido, 27) el pirimidinilo opcionalmente sustituido, 28) el pirazilo opcionalmente sustituido, y 30) el pirrolopirazilo opcionalmente sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(7) El compuesto de acuerdo con el apartado (1), en donde los sustituyentes de 1) el arilo opcionalmente sustituido, 2) el piridilo opcionalmente sustituido, 3) el pirazolopiridilo opcionalmente sustituido, 4) el indolilo opcionalmente sustituido, 5) el benzofuranilo opcionalmente sustituido, 6) el quinolilo opcionalmente sustituido, 7) el cromanilo opcionalmente sustituido, 8) el dihidrobenzofuranilo opcionalmente sustituido, 9) el indazolilo opcionalmente sustituido, 10) el pirrolopiridinilo opcionalmente sustituido, 11) el benzisoxazolilo opcionalmente sustituido, 12) el indolinilo opcionalmente sustituido, 13) el quinazolinilo opcionalmente sustituido, 14) el dihidroquinazolinilo opcionalmente sustituido, 15) el furopiridilo opcionalmente sustituido, 16) el isoquinolilo opcionalmente sustituido, 17) el pirrolopirimidinilo opcionalmente sustituido, 18) el tetrahydroquinolilo opcionalmente sustituido, 19) el tetrahydroindazolilo opcionalmente sustituido, 20) el tetrahydrociclopentapirazolilo opcionalmente sustituido, 21) el pirrolilo opcionalmente sustituido, 22) el imidazolilo opcionalmente sustituido, 23) el pirazolilo opcionalmente sustituido, 24) el tienilo opcionalmente sustituido, 25) el tiazolilo opcionalmente sustituido, 26) el triazolilo opcionalmente sustituido, 27) el pirimidinilo opcionalmente sustituido, 28) el pirazilo opcionalmente sustituido, 29) el imidazopiridinilo opcionalmente sustituido, o, 30) el pirrolopirazilo opcionalmente sustituido como R^{22} son un grupo seleccionado entre

1) un alquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un alcanoilamino opcionalmente sustituido con un halógeno, un alcoxicarbonilamino, un alcoxi, un aminocarbonilamino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos, un arilo opcionalmente sustituido con un halógeno, un alcoxi o un haloalcoxi, un hidroxilo, un heteroarilo, un halógeno y un amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos,

2) un alquenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un alcanoilamino, un alcoxicarbonilamino, un alcoxi, un aminocarbonilamino opcionalmente sustituido con 1 o 2

alquilos, un arilo, un hidroxilo y un halógeno, y

3) un alcoxi opcionalmente sustituido con un alcoxi o un alcocarbonilamino, y un grupo seleccionado entre

5 1) un arilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un alquilo opcionalmente sustituido con un alquilsulfonilamino opcionalmente sustituido con un halógeno y un halógeno; un halógeno; un alcocarbonilo; un metanosulfonilamino; un halometanosulfonilamino; un metanosulfonilaminocarbonilo; un benzoilaminocarbonilo; un benenosulfonilaminocarbonilo; un hidroxioxazolilo; un hidroxioxadiazolilo; un tetrazolilo; un hidroxilo; y un alcoxi opcionalmente sustituido con un alcoxi; y

10 2) un heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un alquilo, un amino, un halógeno y un alcoxi,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 (8) El compuesto de acuerdo con el apartado (7), en donde R^{22} es un grupo seleccionado entre

2) un pirídilo opcionalmente sustituido, 21) un pirrolilo opcionalmente sustituido, 22) un imidazolilo opcionalmente sustituido, 23) un pirazolilo opcionalmente sustituido, 24) un tienilo opcionalmente sustituido, 25) un tiazolilo opcionalmente sustituido, 26) un grupo triazolilo opcionalmente sustituido, 27) un pirimidilo opcionalmente sustituido, y 28) un pirazilo opcionalmente sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 (9) Un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de hipertensión, la insuficiencia cardíaca, la nefropatía diabética y similares que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de los apartados (1) a (8) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(10) Sustancia de cualquiera de (1) a (8) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento y/o profilaxis de hipertensión, insuficiencia cardíaca o nefropatía diabética.

30 El término "alquilo" o "alcoxi" en la presente invención se ilustra mediante un grupo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, y son preferibles los grupos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, y son especialmente preferibles los grupos que tienen de 1 a 4 átomos de carbono.

35 El término "alquenilo" se ilustra mediante un grupo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, y es preferible el grupo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, y es especialmente preferible el grupo que tiene de 3 a 5 átomos de carbono.

40 El término "alquinilo" se ilustra mediante un grupo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, y es preferible el grupo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, y es especialmente preferible el grupo que tiene de 3 a 5 átomos de carbono.

El término "alcanoilo" se ilustra mediante un grupo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 7 átomos de carbono, y es preferible el grupo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono.

45 El término "cicloalquilo" se ilustra mediante un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, son preferibles los grupos que tienen de 3 a 6 átomos de carbono y son especialmente preferibles los grupos que tienen de 3 a 4 átomos de carbono.

50 El término "halógeno" se ilustra mediante un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo, y se prefieren un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo, y es especialmente preferible un átomo de flúor.

El término "arilo" se ilustra mediante un fenilo, un naftilo y es preferible un fenilo.

55 El término "heteroarilo" es, por ejemplo, un grupo cíclico aromático que comprende 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y átomos de azufre, incluyendo un grupo monocíclico que tiene un anillo de 5 a 6 miembros, un grupo bicíclico de un anillo de 8 a 10 miembros en donde los mismos o diferentes anillos heteroaromáticos monocíclicos están fusionados entre sí, y un grupo bicíclico de un anillo de 8 a 10 miembros en el que un anillo heteroaromático monocíclico está fusionado con un benceno.

60 El anillo heterocíclico alifático en el "grupo heterocíclico alifático" y "heterocíclico oxi alifático" se ilustra mediante, por ejemplo, un anillo heterocíclico no aromático que comprende 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de

nitrógeno, átomos de oxígeno y átomos de azufre que tienen 5 a 12 anillos miembros en su conjunto y que pueden estar total o parcialmente saturados.

5 El alquilo inferior en R se ilustra, por ejemplo, mediante un grupo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y es especialmente preferible un metilo.

Como cicloalquilo de R¹, es preferible el ciclopropilo.

10 1) El grupo arilo opcionalmente sustituido, 2) el piridilo opcionalmente sustituido, 3) el pirazolopiridilo opcionalmente sustituido, 4) el indolilo opcionalmente sustituido, 5) el benzofuranilo opcionalmente sustituido, 6) el quinolilo opcionalmente sustituido, 7) el cromanilo opcionalmente sustituido, 8) el dihidrobenzofuranilo opcionalmente sustituido, 9) el indazolilo opcionalmente sustituido, 10) el pirrolopiridinilo opcionalmente sustituido, 11) el benzisoxazolilo opcionalmente sustituido, 12) el indolinilo opcionalmente sustituido, 13) el quinazolinilo opcionalmente sustituido, 14) el dihidroquinazolinilo
15 opcionalmente sustituido, 15) el furopiridilo opcionalmente sustituido, 16) el isoquinolilo opcionalmente sustituido, 17) el pirrolopirimidinilo opcionalmente sustituido, 18) el tetrahidroquinolilo opcionalmente sustituido, 19) el tetrahidroindazolilo opcionalmente sustituido, 20) el tetrahidrociclopentapirazolilo
20 opcionalmente sustituido, 21) el pirrolilo opcionalmente sustituido, 22) el imidazolilo opcionalmente sustituido, 23) el pirazolilo opcionalmente sustituido, 24) el tienilo opcionalmente sustituido, 25) el tiazolilo
opcionalmente sustituido, 26) el triazolilo opcionalmente sustituido, 27) el pirimidinilo opcionalmente
sustituido, 28) el pirazilo opcionalmente sustituido, 29) el imidazopiridinilo opcionalmente sustituido, o, 30) el
pirrolopirazilo opcionalmente sustituido como R²² es preferiblemente un grupo sustituido con 1 a 3
sustituyentes. Uno de dichos 1 a 3 sustituyentes se selecciona preferiblemente entre

25 1) un alquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un alcanoilamino, un alcocarbonilamino, un alcoxi, un aminocarbonilamino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos, arilo, un hidroxilo y un halógeno,

2) un alquenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un alcanoilamino, un alcocarbonilamino, un alcoxi, un aminocarbonilamino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos, un arilo, un hidroxilo y un halógeno, y

30 3) un alcoxi opcionalmente sustituido con un alcoxi,
y, especialmente de manera preferible, uno de dichos 1 a 3 sustituyentes se selecciona preferiblemente
entre

35 1) un alquilo (C2-4) opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un alcanoilamino, un alcocarbonilamino, un alcoxi, un aminocarbonilamino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos, arilo, hidroxilo y un halógeno,

2) un alquenilo (C2-4) opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un alcanoilamino, un alcocarbonilamino, un alcoxi, un aminocarbonilamino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos, arilo, hidroxilo y un halógeno, y

40 3) un alcoxi (C2-4) opcionalmente sustituido con un alcoxi,

especialmente, uno de dichos 1 a 3 sustituyentes es preferiblemente

45 un alquilo (C2-4) opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un alcanoilamino, un alcocarbonilamino, un alcoxi, un aminocarbonilamino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos, arilo, hidroxilo y un halógeno, específicamente, uno de dichos 1 a 3 sustituyentes son un alcocarbonilamino (C2-4) alquilo.

50 El compuesto [I] de la presente invención puede utilizarse 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 hidrocloreto, 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 un sustituyente tal como uno o varios grupos carboxilo, los ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable incluyen, sales con una base (tal como metal alcalino tal como sal de sodio y sal de potasio o metal alcalinotérreo tal como la sal de calcio).

55 "Los compuestos descritos en los Ejemplos" comprenden una forma libre de cualquier compuesto que se describe como una forma de sal en los Ejemplos.

60 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, R⁶, desde el punto de vista de la inhibición de 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.

La presente invención también incluye una sal intramolecular, un hidrato, un solvato farmacéuticamente aceptable y una forma polimorfa cristalina 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 siguientes, sino que incluye la totalidad de los compuestos de la fórmula [I] y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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 la hipertensión, la insuficiencia cardíaca, la nefropatía diabética, y pueden ser ventajosos como medicamento debido a su baja toxicidad.

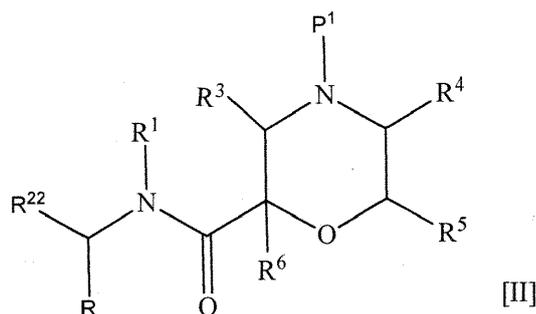
El compuesto [I] de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden administrar por vía oral o parenteral, y se pueden formular en una preparación farmacéutica convencional tal como comprimidos, gránulos, cápsulas, polvos, inyectables o inhalantes, etc.

La dosis del compuesto [I] de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede variar de acuerdo con las vías 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.

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]

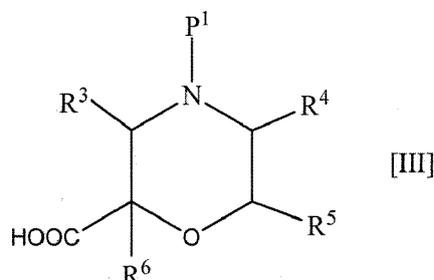
El compuesto [I] de la presente invención o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede preparar desprotegiendo P¹ del compuesto de la fórmula [II];



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

Método para preparar el compuesto [II]

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



donde los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente, o un derivado activado del mismo con un compuesto amínico de la fórmula [IV];



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

- 5 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.

Reacción en el método para preparar el compuesto [I]

- 10 Los ejemplos del grupo protector que se muestra como P¹ incluyen un grupo protector de amino habitual tal como un t-butoxicarbonilo, un benciloxycarbonilo, un 4-metoxibenciloxycarbonilo, un bencilo, un 4-metoxibencilo, un acetilo, un benzoilo, un tosilo.

- 15 El grupo protector P¹ del compuesto [II] puede desprotegerse mediante tratamiento 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 un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico. 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 carbonato de sodio y de potasio, un amiduro de metal alcalino tal como amiduro de sodio y amiduro de litio, un alcóxido de metal alcalino tal como sodio metóxido, un metal alcalino tal como sodio, y un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.). En cuanto al agente desprotector, pueden utilizarse bromuro de zinc y trifluorometanosulfonato de trimetilsilano, etc. La reducción catalítica puede llevarse a cabo utilizando preferiblemente paladio sobre carbono, hidróxido de paladio sobre carbono, óxido de platino 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, tetrahydrofurano, cloruro de metileno, cloroforno, 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 la temperatura de ebullición del disolvente.

Reacción en el método para preparar el compuesto [II]

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

- 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) con el compuesto [IV], después de que el compuesto [III] se convierte en el derivado reactivo del mismo. Los ejemplos del agente de condensación incluyen N,N-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) o hidrodoruro de los mismos, carbonildiimidazol (CDI), difenilfosforilazida (DPPA), cianofosfonato de dietilo (DEPC), y entre ellos es preferible DCC, EDC o su hidrocloreuro.

- 45 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 convierte en un haluro de ácido utilizando un agente halogenante (p.ej., cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, cloruro de oxalilo), un anhídrido de ácido mixto utilizando éster clorocarbonato (p.ej., clorocarbonato de metilo, clorocarbonato de etilo, cloroformiato de isobutilo) o cloruro de ácido (cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo), o un éster activado de compuesto de N-hidroxilamina (1-hidroxisuccinimida, 1-hidroxibenzotriazol) o de compuesto de fenol (p-nitrofenol) o un éster de alcohol inferior (éster metílico, éster etílico). En un método para la conversión en un haluro de ácido, la adición de un catalizador tal como dimetilformamida puede acelerar la reacción. Como captador de ácido, se utiliza una base inorgánica o una base orgánica cuando sea 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 los ejemplos de una base orgánica incluyen trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicido[5,4,0]undeca-7-eno, N,N-dietilanilina, piridina, lutidina, colidina. En la presente reacción, se utilizan preferiblemente trietilamina, diisopropiletilamina, piridina como captador de ácido. Cuando se utiliza el captador de ácido en esta reacción, se utiliza un captador de ácido como disolvente.

- 60 En la reacción de condensación que se muestra más arriba, ésta se puede conducir o acelerar añadiendo 4-aminopiridina.

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 cloroforno, diclorometano, dicloroetano, tolueno, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetato de etilo, disolventes relacionados con amidas (N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona etc.), piridina, 2,6-lutidina, agua, y también se puede utilizar una mezcla de los mismos. Entre ellos, se prefieren cloroforno, tetrahidrofurano, dioxano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, y una mezcla de cloroforno y N,N-dimetilformamida, etc.

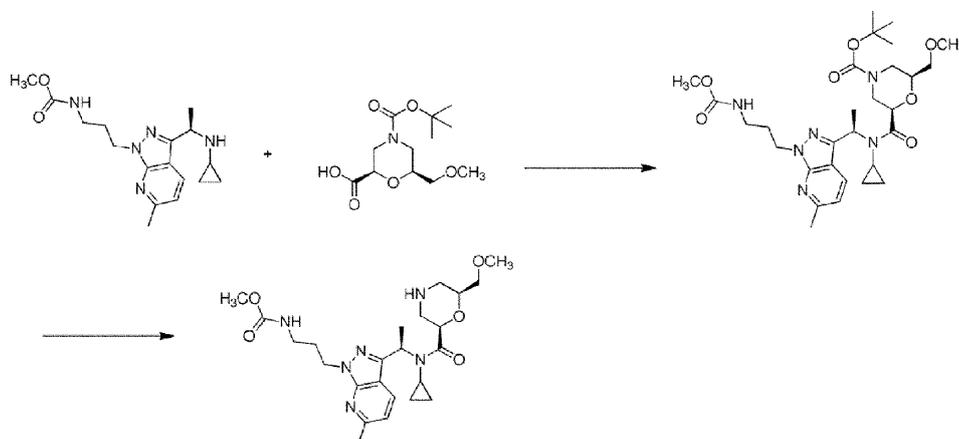
Usualmente, la reacción de condensación anterior puede llevarse a cabo de una temperatura de -20°C a la temperatura de reflujo del disolvente y, si fuera necesario, puede llevarse a cabo a una temperatura inferior que se selecciona adecuadamente.

Los ejemplos de los compuestos [I] de la presente invención preparados mediante los métodos ilustrados anteriormente se muestran a continuación.

Ejemplos

Ejemplo 1*

[* El asterisco identifica un ejemplo de acuerdo con la invención]

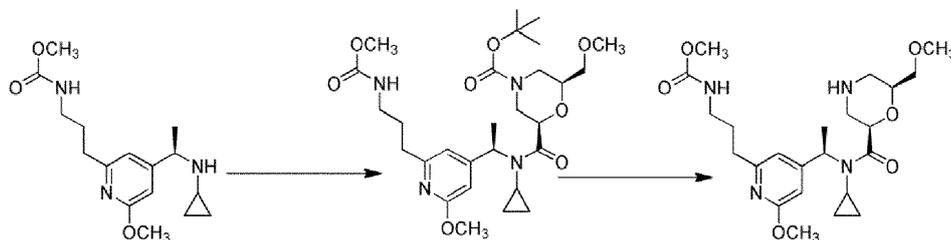


(1) A una solución de (3-{3-[(1R)-1-(ciclopropilamino)etil]-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il}propil)carbamato de metilo (4,00 g) y ácido (2R,6S)-4-(terc-butoxicarbonil)-6-(metoximetil)morfolin-2-carboxílico (3,66 g) en N,N-dimetilformamida (80 mL) se le añadieron hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (3,45 g), 1-hidroxibenzotriazol (1,63 g) enfriando con hielo, y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio 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 → acetato de etilo) para proporcionar (2R,6S)-2-{ciclopropil[(1R)-1-(1-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)etil]carbamoil}-6-(metoximetil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (5,57 g).
APCI-MS m/z: 589 [M + H]⁺.

(2) A una solución de (2R,6S)-2-{ciclopropil[(1R)-1-(1-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)etil]carbamoil}-6-(metoximetil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (5,28 g) en diclorometano (30 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (15 mL) enfriando con hielo y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción resultante se concentró a presión reducida, y se añadió cloroforno al residuo resultante, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio para neutralizar la mezcla enfriando con hielo, y a continuación se separó la capa orgánica. 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: acetato de etilo → acetato de etilo/metanol = 20/1) para proporcionar (3-{3-[(1R)-1-(ciclopropil[(2R,6S)-6-(metoximetil)morfolin-2-il]carbonil)amino]etil}-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il}propil)carbamato de metilo (3,72 g).

APCI-MS m/z 489 [M + H]⁺.

Ejemplo 2 *



5

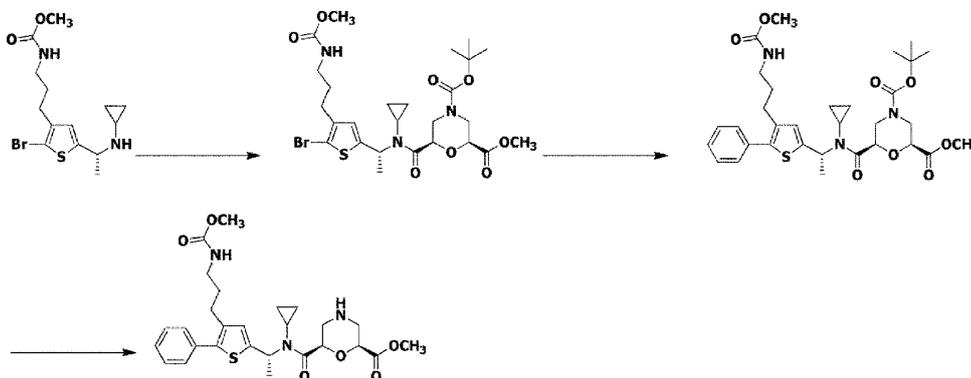
(1) A una solución de ácido (2R,6S)-4-(terc-butoxicarbonil)-6-(metoximetil)morfolin-2-carboxílico (7,59 g) en diclorometano (70 mL) se le añadieron diisopropiletilamina (9,60 mL) y clorofosfato de difenilo (5,71 mL) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a los 15 minutos enfriando con hielo. Se añadió gota a gota una solución de (3-{4-[(1R)-1-(ciclopropilamino)etil]-6-metoxipiridin-2-il}propil)carbamato de metilo (5,65 g) en diclorometano (20 mL) enfriando con hielo, y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 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 doroformo. 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 → acetato de etilo) para proporcionar (2R,6S)-2-{ciclopropil[(1R)-1-(2-metoxi-6-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}piridin-4-il)etil]carbamoi]-6-(metoximetil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (7,13 g).

APCI-MS m/z 565 [M + H]⁺.

(2) A una solución de (2R,6S)-2-{ciclopropil[(1R)-1-(2-metoxi-6-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}piridin-4-il)etil]carbamoi]-6-(metoximetil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (7,13 g) en diclorometano (50 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (25 mL) enfriando con hielo, y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción resultante se concentró a presión reducida, y se añadió acetato de etilo al residuo resultante, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio para neutralizar la mezcla enfriando con hielo, y a continuación se separó la capa orgánica. 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: acetato de etilo → acetato de etilo/metanol = 20/1) para proporcionar (3-{4-[(1R)-1-(ciclopropil[(2R,6S)-6-(metoximetil)morfolin-2-il]carbonil)amino]etil]-6-metoxipiridin-2-il}propil)carbamato de metilo (5,40 g).

APCI-MS m/z 465 [M + H]⁺.

Ejemplo 3*



35

(1) A una solución de ácido (2R,6S)-4-(terc-butoxicarbonil)-6-(metoxicarbonil)morfolin-2-carboxílico (289 mg) en diclorometano (20 mL) se le añadieron diisopropilamina (523 μL) y clorofosfato de difenilo (415 μL), bajo una corriente de nitrógeno y enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos enfriando con hielo, a continuación se añadió a la misma una solución de (3-{2-bromo-5-[(1R)-1-(ciclopropilamino)etil]tiofen-3-

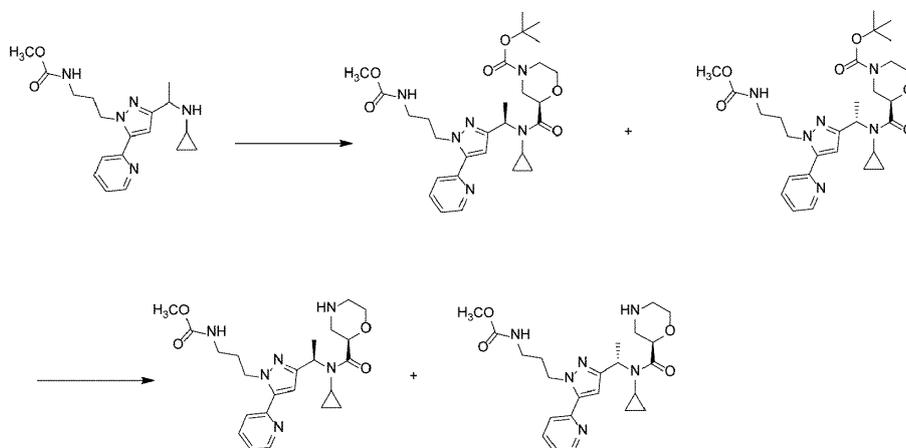
40

il)propil)carbamato de metilo (361 mg) en diclorometano (3 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con clorofomo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 75/25 → 40/60) para proporcionar (2S,6R)-6-[[[(1R)-1-(5-bromo-4-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}tiofen-2-il)etil](ciclopropil)carbamoil]morfolin-2,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo y 2-metilo (522 mg).
APCI-MS m/z: 632/634 [M + H]⁺.

(2) A una solución de (2S,6R)-6-[[[(1R)-1-(5-bromo-4-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}tiofen-2-il)etil](ciclopropil)carbamoil]morfolin-2,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo 2-metilo (504 mg) en 1,2-dimetoxietano (12 mL) se le añadieron ácido fenilborónico (195 mg), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (56 mg), y una solución acuosa de carbonato de potasio 2 normal (1,2 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas en corriente de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se agitó durante un tiempo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución salina saturada, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 70/30 → 30/70) para proporcionar (2S,6R)-6-(ciclopropil[(1R)-1-(4-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}-5-feniltiofen-2-il)etil]carbamoil]morfolin-2,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo y 2-metilo (307 mg).
APCI-MS m/z: 630 [M + H]⁺.

(3) A una solución de (2S,6R)-6-(ciclopropil[(1R)-1-(4-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}-5-feniltiofen-2-il)etil]carbamoil]morfolin-2,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo y 2-metilo (342 mg) en didorometano (10 mL) se le añadieron 2,6-lutidina (285 µL) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (344 µL) gota a gota enfriando con hielo, y bajo una corriente de nitrógeno, la mezcla se agitó durante 30 minutos enfriando con hielo. A la solución de reacción se le añadieron metanol y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos, y a continuación se extrajo con clorofomo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se redisolvió en la mezcla disolvente de metanol (20 mL)-agua (2 mL), y se añadió una cantidad apropiada de fluoruro de potasio a la mezcla, y a continuación la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de destilar el disolvente de reacción a presión reducida, el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: clorofomo/metanol = 100/0 → 94/6) para proporcionar (2S,6R)-6-(ciclopropil[(1R)-1-(4-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}-5-feniltiofen-2-il)etil]carbamoil]morfolin-2-carboxilato de metilo (214 mg).
APCI-MS m/z: 530 [M + H]⁺.

Ejemplo 4



(1) A una solución de ácido (2R)-4-(terc-butoxicarbonil)morfolin-2-carboxílico (104 mg) y diisopropiletamina

(213 μL) en diclorometano (2,5 mL) se le añadió clorofosfato de difenilo (131 mg) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 minutos a la misma temperatura. A la solución de reacción se le añadió una solución de (3-{3-[1-(ciclopropilamino)etil]-5-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]propil}carbamato de metilo (140 mg) en diclorometano (2,5 mL) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice-NH (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para proporcionar (2R)-2-(ciclopropil{(1R)-1-[1-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}-5-(piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il]etil}carbamoil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (104 mg) y (2R)-2-(ciclopropil{(1S)-1-[1-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}-5-(piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il]etil}carbamoil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (110 mg).

APCI-MS m/z: 557 [M + H]⁺.

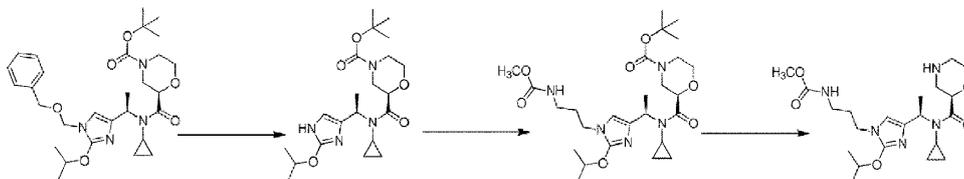
(2) A una solución de (2R)-2-(ciclopropil{(1R)-1-[1-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}-5-(piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il]etil}carbamoil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (100 mg) en diclorometano (1,0 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (1,0 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo resultante se diluyó con etanol y se purificó con un cartucho Waters PoraPak™ Rxn CX (material de carga de intercambio catiónico fuerte) (disolvente de purificación: agua \rightarrow etanol, eluyente: amoniaco-metanol 1 normal) para proporcionar (3-{3-[(1R)-1-{ciclopropil[(2R)-morfolin-2-ilcarbonil]amino]etil}-5-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]propil}carbamato de metilo (77 mg).

APCI-MS m/z: 457 [M + H]⁺.

(3) Partiendo de (2R)-2-(ciclopropil{(1S)-1-[1-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}-5-(piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il]etil}carbamoil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (105 mg) y utilizando un método análogo al anterior se obtuvo (3-{3-[(1S)-1-{ciclopropil[(2R)-morfolin-2-ilcarbonil]amino]etil}-5-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]propil}carbamato de metilo (81 mg).

APCI-MS m/z: 457 [M + H]⁺.

Ejemplo 5



(1) A una solución de (2R)-2-[(1R)-1-[1-{(benciloxi)metil}-2-(propan-2-iloxi)-1H-imidazol-4-il]etil](ciclopropil)carbamoil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (215 mg) en metanol (6,0 mL) se le añadió hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (80 mg), y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 6 horas. Se añadió a la misma hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (80 mg), y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. La materia insoluble se separó mediante filtración a través de Celite, y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (2R)-2-(ciclopropil{(1R)-1-[2-(propan-2-iloxi)-1H-imidazol-4-il]etil}carbamoil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (190 mg).

APCI-MS m/z: 423 [M + H]⁺.

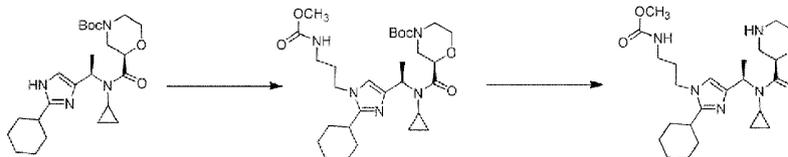
(2) A una solución de (2R)-2-(ciclopropil{(1R)-1-[2-(propan-2-iloxi)-1H-imidazol-4-il]etil}carbamoil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (185 mg) y (3-bromopropil)carbamato de metilo (215 mg) en N,N-dimetilformamida (4,0 mL) se le añadió carbonato de potasio (242 mg), y a continuación la mezcla se agitó a 60°C durante 17 horas. Después de enfriar la solución de reacción, se añadió agua a la misma, 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: clorofomo \rightarrow clorofomo/metanol = 10/1) para proporcionar (2R)-2-(ciclopropil{(1R)-1-[1-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}-2-(propan-2-iloxi)-1H-imidazol-4-il]etil}carbamoil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (143 mg).

APCI-MS m/z: 538 [M + H]⁺.

(3) A una solución de (2R)-2-(ciclopropil{(1R)-1-[1-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}-2-(propan-2-iloxi)-1H-imidazol-4-il]etil}carbamoil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (140 mg) en diclorometano (3,0 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (1,0 mL) enfriando con hielo, y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción resultante se concentró a presión reducida, se añadió clorofomo al residuo resultante, y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio

para neutralizar la mezcla enfriando con hielo, y a continuación se separó la capa orgánica. 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: acetato de etilo → acetato de etilo/metanol = 8/1) para proporcionar (3-{4-[(1R)-1-{ciclopropil[(2R)-morfolin-2-ilcarbonil]amino}etil]-2-(propan-2-iloxi)-1H-imidazol-1-il]propil}carbamato de metilo (81 mg).
APCI-MS m/z: 438 [M + H]⁺.

Ejemplo 6

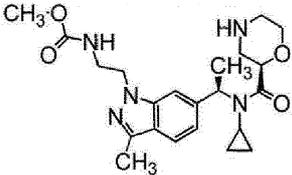
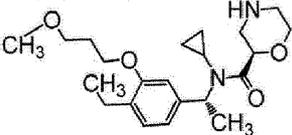
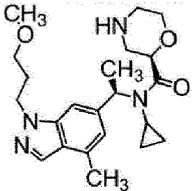
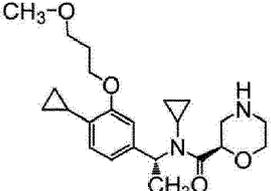


(1) A una solución de (2R)-2-[[[(1R)-1-(2-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)etil](ciclopropil)carbamoi]morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (735 mg) y (3-bromopropil)carbamato de metilo (482 mg) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se le añadió carbonato de potasio (453 mg), y a continuación la mezcla se agitó a 60°C durante 17 horas. Se añadió a esto (3-bromopropil)carbamato de metilo adicional (964 mg), y la mezcla se agitó a 60°C durante 48 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y a continuación la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó brevemente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 1/0 → 19/1), y a continuación se purificó mediante cromatografía de penetración en gel (eluyente: cloroformo) para proporcionar (2R)-2-[[[(1R)-1-(2-ciclohexil-1-{3-[(metoxicarbonil)aminopropil]-1H-imidazol-4-il)etil](ciclopropil)carbamoi]morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (640 mg).
APCI-MS m/z: 562 [M + H]⁺.

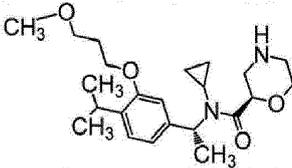
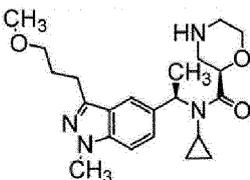
(2) A una solución de (2R)-2-[[[(1R)-1-(2-ciclohexil-1-{3-[(metoxicarbonil)aminopropil]-1H-imidazol-4-il)etil](ciclopropil)carbamoi]morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (630 mg) en diclorometano (10 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (1,5 mL) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. La mezcla se concentró a presión reducida, y al residuo resultante se le añadió una solución 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-NH (eluyente: acetato de etilo/metanol = 19/1 → 17/3) para proporcionar (3-{2-ciclohexil-4-[(1R)-1-{ciclopropil[(2R)-morfolin-2-ilcarbonil]amino}etil]-1H-imidazol-1-il]propil}carbamato de metilo (410 mg).
APCI-MS m/z: 462 [M + H]⁺.

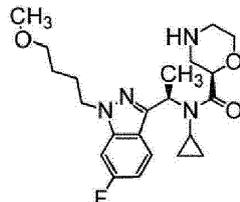
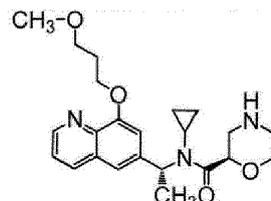
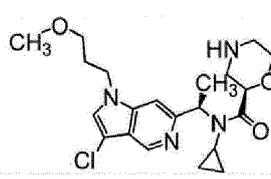
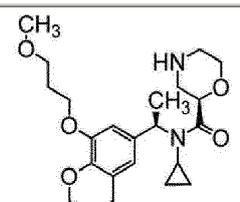
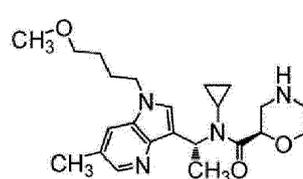
[Tabla 1.]

Núm. de Ejemplo	Fórmula Química	Resultado MS	Método MS	Especie Iónica
Ejemplo 7		414	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 8		414	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 9		430	APCI	[M+H] ⁺

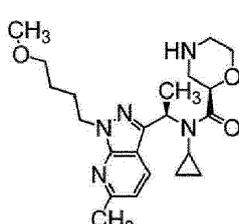
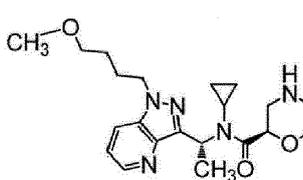
Núm. de Ejemplo	Fórmula Química	Resultado MS	Método MS	Especie Iónica
				
Ejemplo 10		391	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 11		426	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 12		401	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 13		403	APCI	[M+H] ⁺

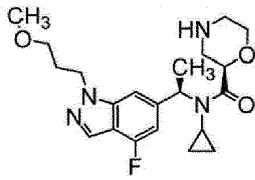
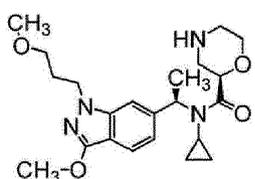
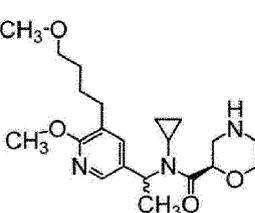
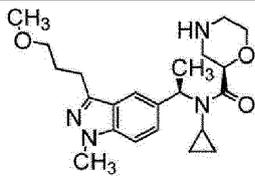
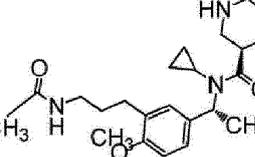
[Tabla 2.]

Ejemplo 14		405	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 15		401	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 16		419	APCI	[M+H] ⁺

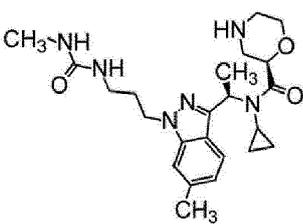
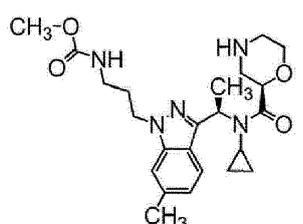
				
Ejemplo 17		414	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 18		421/423	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 19		419	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 20		415	APCI	[M+H] ⁺

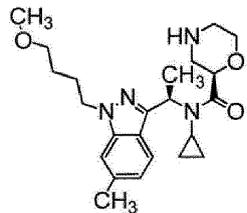
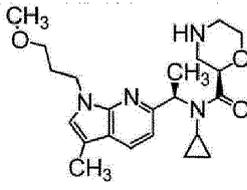
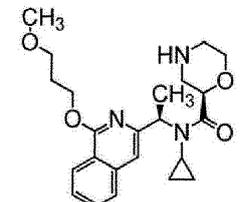
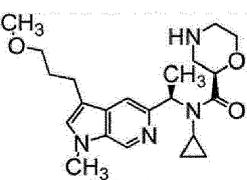
[Tabla 3.]

Ejemplo 21		416	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 22		402	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 23		405	APCI	[M+H] ⁺

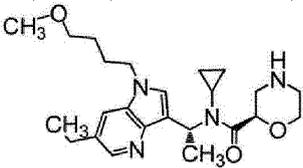
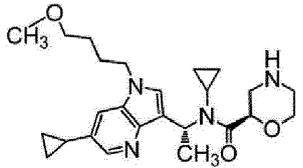
				
Ejemplo 24		417	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 25		392	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 26		401	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 27		404	APCI	[M+H] ⁺

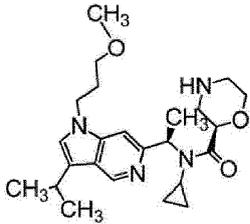
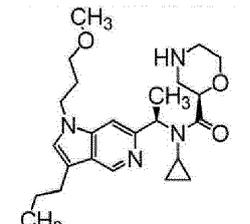
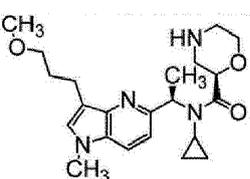
[Tabla 4.]

Ejemplo 28		443	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 29		444	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 30		415	APCI	[M+H] ⁺

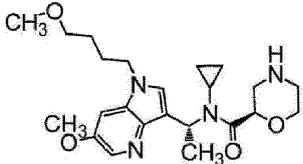
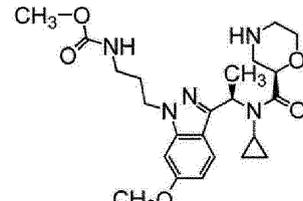
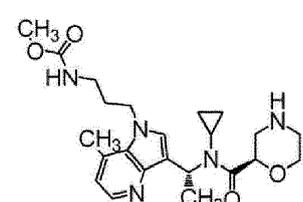
				
Ejemplo 31		401	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 32		414	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 33		401	APCI	[M+H] ⁺

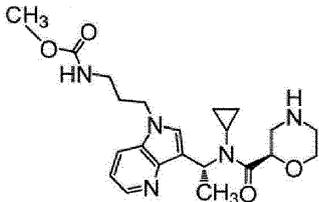
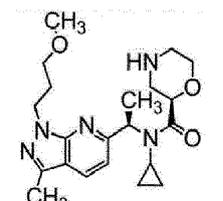
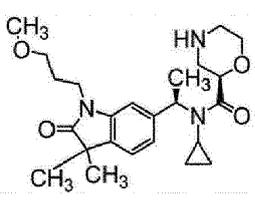
[Tabla 5.]

Ejemplo 34		401	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 35		429	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 36		441	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 37		429	APCI	[M+H] ⁺

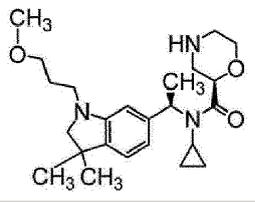
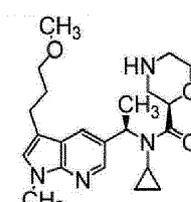
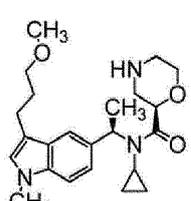
				
Ejemplo 38		429	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 39		401	APCI	[M+H] ⁺

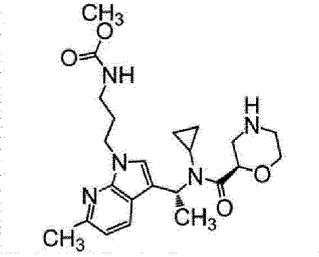
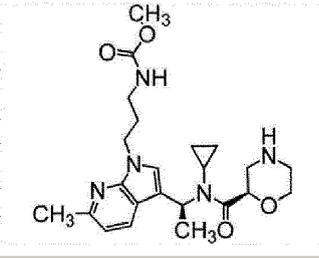
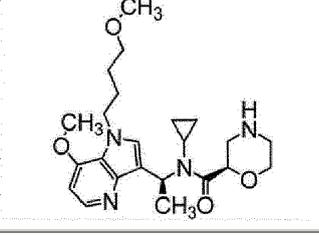
[Tabla 6.]

Ejemplo 40		431	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 41		460	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 42		444	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 43		430	APCI	[M+H] ⁺

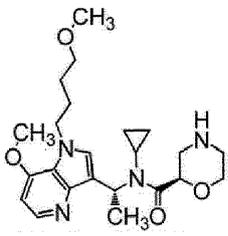
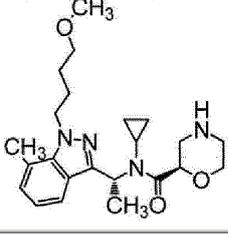
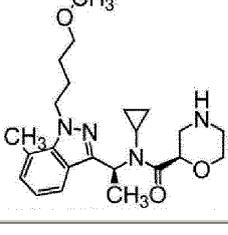
				
Ejemplo 44		402	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 45		430	APCI	[M+H] ⁺

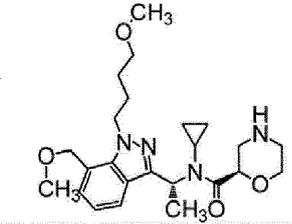
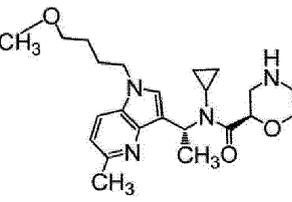
[Tabla 7.]

Ejemplo 46		416	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 47		401	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 48		400	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 49		444	APCI	[M+H] ⁺

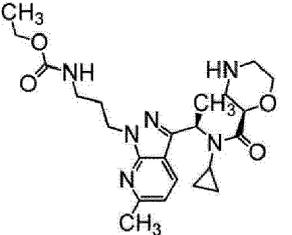
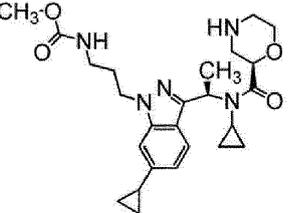
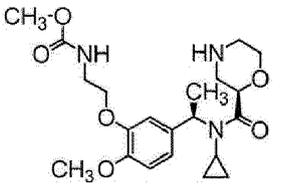
				
Ejemplo 50		444	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 51		431	APCI	[M+H] ⁺

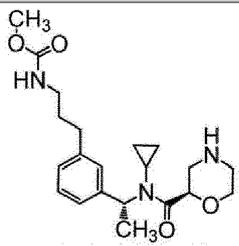
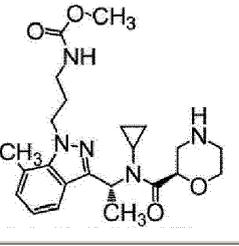
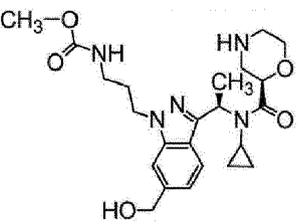
[Tabla 8.]

Ejemplo 52		431	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 53		415	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 54		415	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 55		445	APCI	[M+H] ⁺

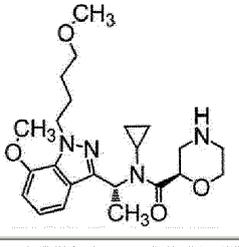
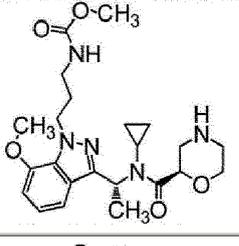
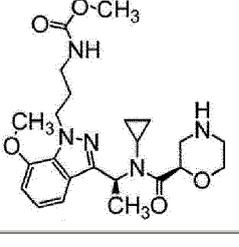
				
Ejemplo 56		415	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 57		431	APCI	[M+H] ⁺

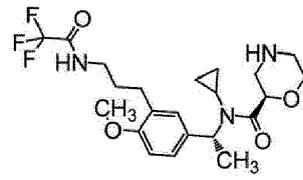
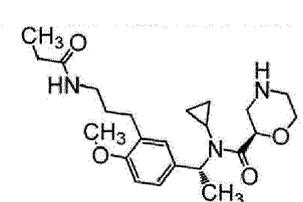
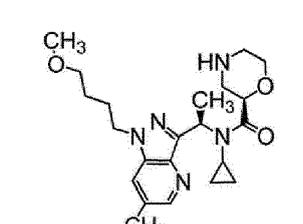
[Tabla 9.]

Ejemplo 58		459	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 59		470	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 60		422	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 61		390	APCI	[M+H] ⁺

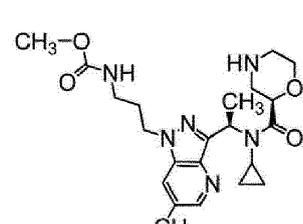
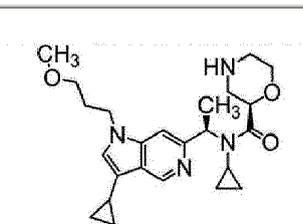
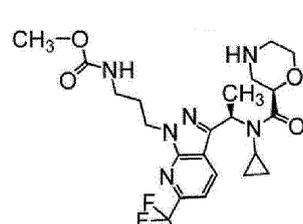
				
Ejemplo 62		444	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 63		460	APCI	[M+H] ⁺

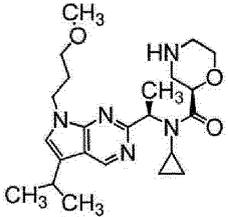
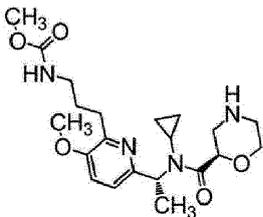
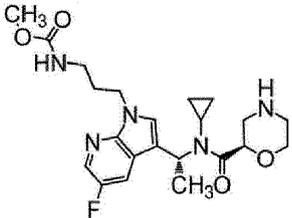
[Tabla 10.]

Ejemplo 64		431	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 65		460	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 66		460	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 67		458	APCI	[M+H] ⁺

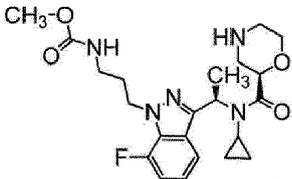
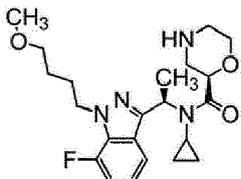
				
Ejemplo 68		418	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 69		416	APCI	[M+H] ⁺

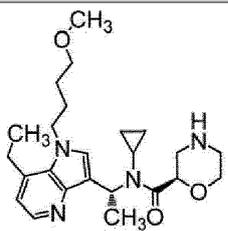
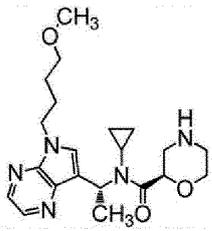
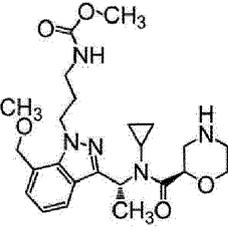
[Tabla 11.]

Ejemplo 70		445	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 71		427	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 72		499	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 73		430	APCI	[M+H] ⁺

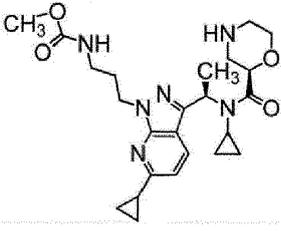
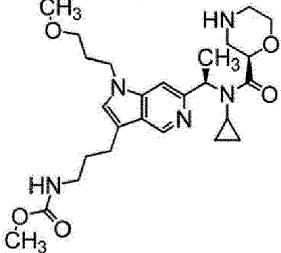
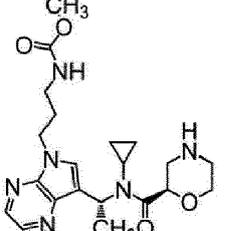
				
Ejemplo 74		421	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 75		448	APCI	[M+H] ⁺

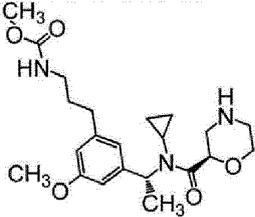
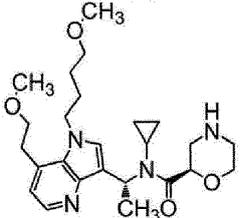
[Tabla 12.]

Ejemplo 76		448	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 77		419	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 78		392	APCI	[M+H] ⁺

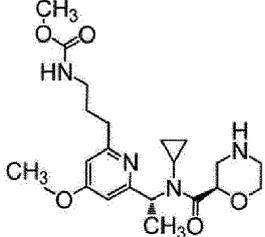
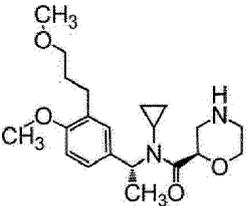
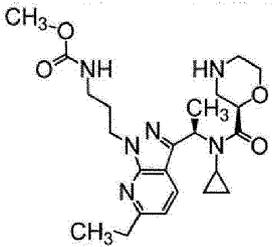
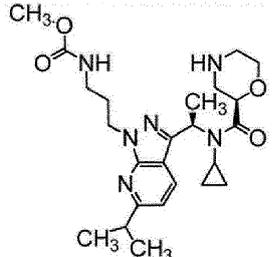
Ejemplo 79		429	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 80		402	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 81		474	APCI	[M+H] ⁺

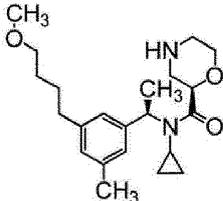
[Tabla 13.]

Ejemplo 82		471	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 83		502	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 84		431	APCI	[M+H] ⁺

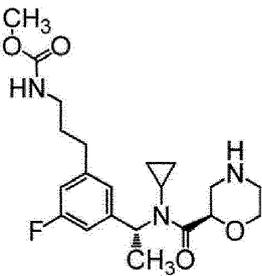
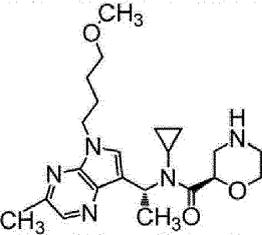
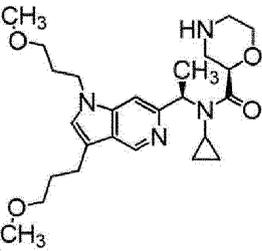
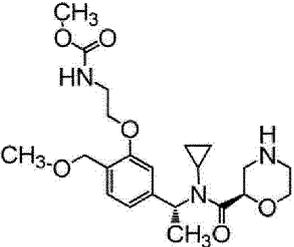
Ejemplo 85		420	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 86		459	APCI	[M+H] ⁺

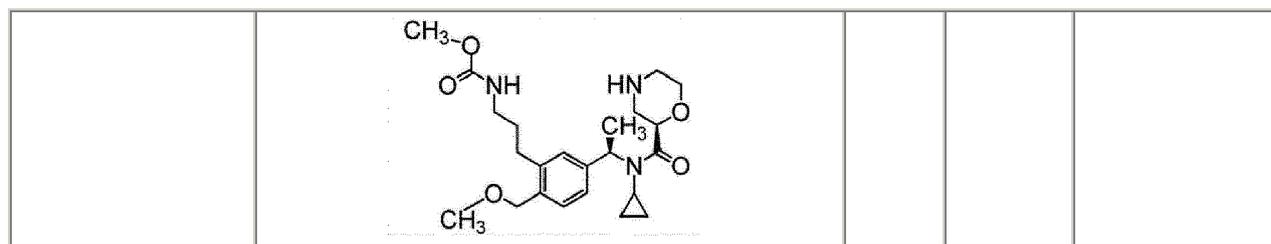
[Tabla 14.]

Ejemplo 87		421	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 88		377	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 89		459	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 90		473	APCI	[M+H] ⁺

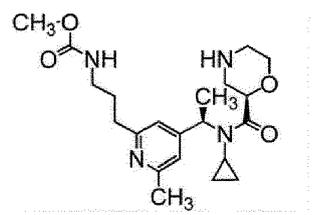
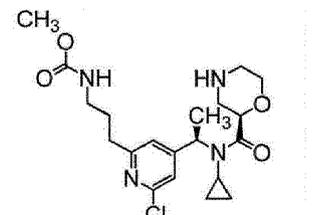
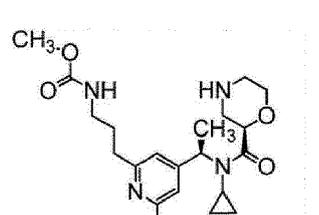
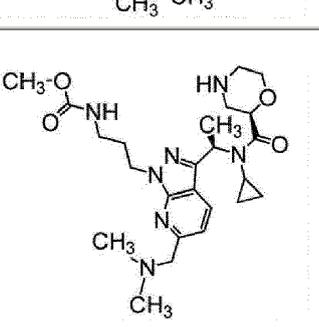
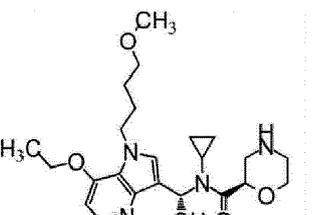
Ejemplo 91		375	APCI	[M+H] ⁺
------------	---	-----	------	--------------------

[Tabla 15.]

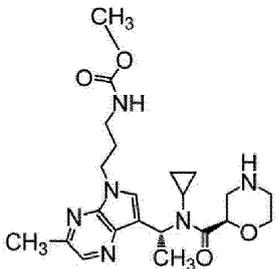
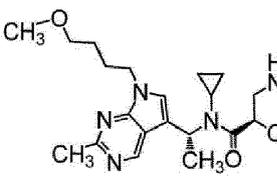
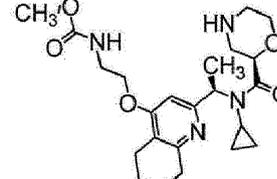
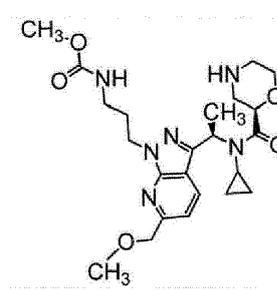
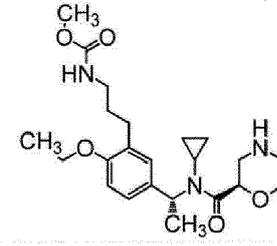
Ejemplo 92		408	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 93		416	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 94		459	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 95		436	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 96		434	APCI	[M+H] ⁺



[Tabla 16.]

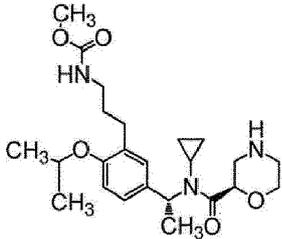
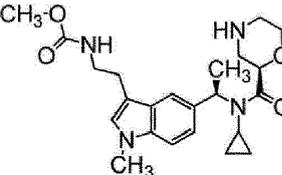
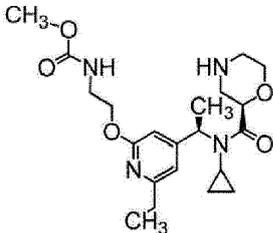
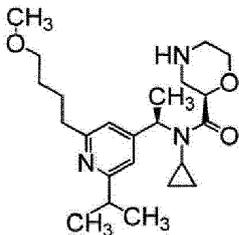
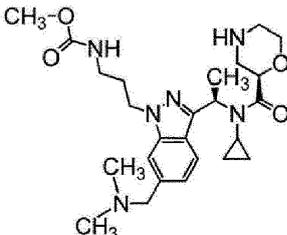
Ejemplo 97		405	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 98		425/427	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 99		433	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 100		488	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 101		445	APCI	[M+H] ⁺

[Tabla 17.]

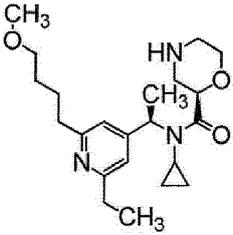
Ejemplo 102		445	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 103		416	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 104		447	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplos 105		475	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 106		434	APCI	[M+H] ⁺

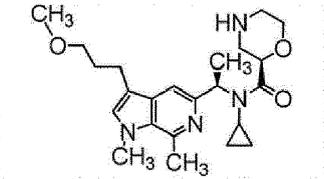
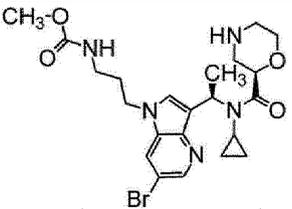
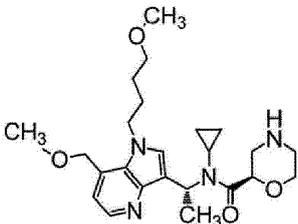
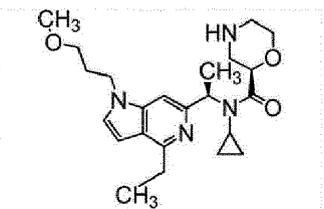
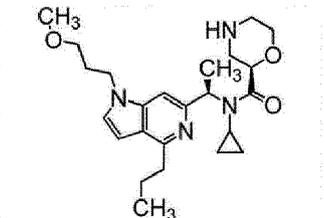
[Tabla 18.]

Ejemplo 107		448	APCI	[M+H] ⁺
-------------	--	-----	------	--------------------

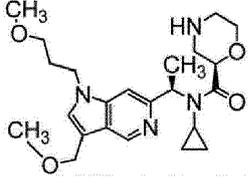
				
Ejemplo 108		429	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 109		421	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 110		404	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 111		487	APCI	[M+H] ⁺

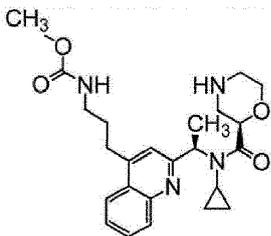
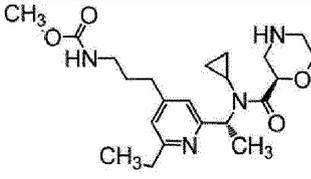
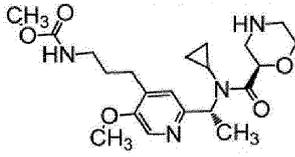
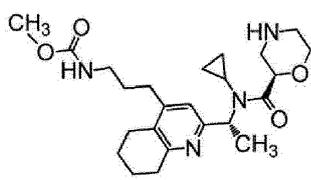
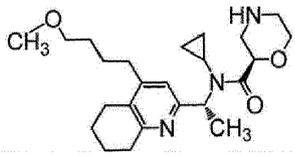
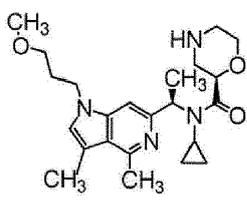
[Tabla 19.]

Ejemplo 112		390	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 113		415	APCI	[M+H] ⁺

				
Ejemplo 114		508/510	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 115		445	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 116		415	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 117		429	APCI	[M+H] ⁺

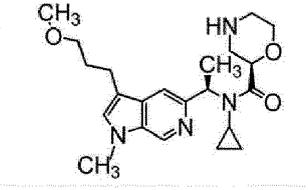
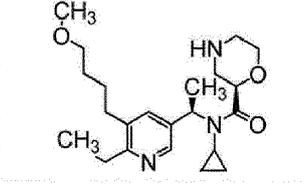
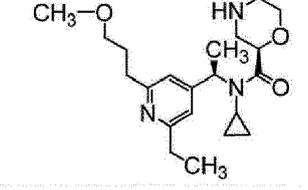
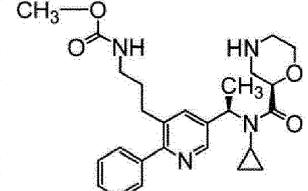
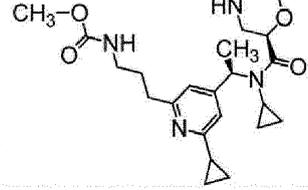
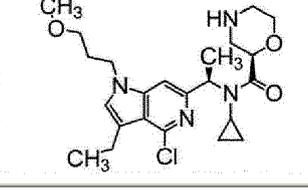
[Tabla 20.]

Ejemplo 118		431	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 119		441	APCI	[M+H] ⁺

				
Ejemplo 120		419	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 121		421	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 122		445	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 123		416	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 124		429	APCI	[M+H] ⁺

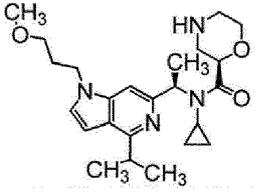
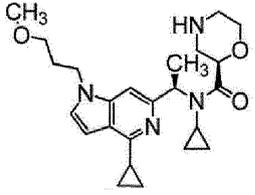
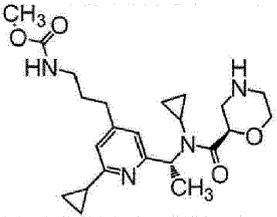
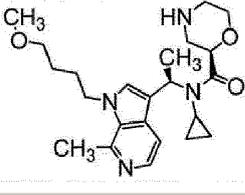
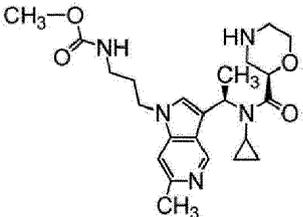
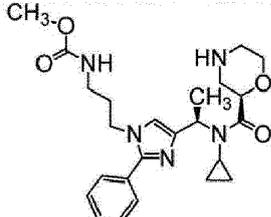
[Tabla 21.]

Ejemplo 125		415	APCI	[M+H] ⁺
-------------	--	-----	------	--------------------

				
Ejemplo 126		390	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 127		376	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 128		467	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 129		431	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 130		449/451	APCI	[M+H] ⁺

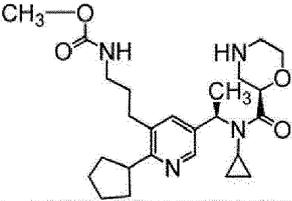
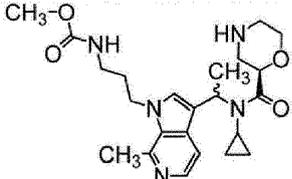
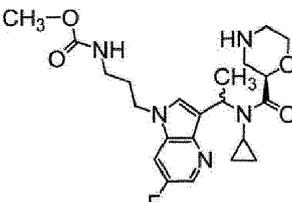
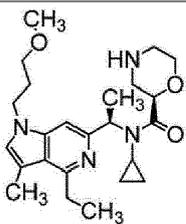
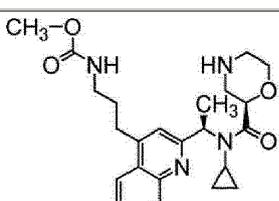
[Tabla 22.]

Ejemplo 131		429	APCI	[M+H] ⁺
-------------	--	-----	------	--------------------

				
Ejemplo 132		427	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 133		431	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 134		415	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 135		444	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 136		456	APCI	[M+H] ⁺

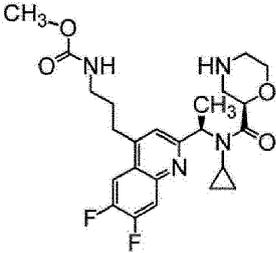
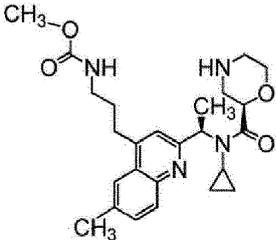
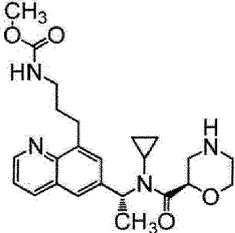
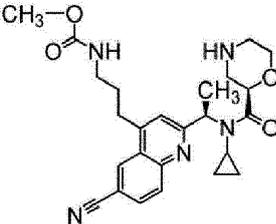
[Tabla 23.]

Ejemplo 137		459	APCI	[M+H] ⁺
-------------	--	-----	------	--------------------

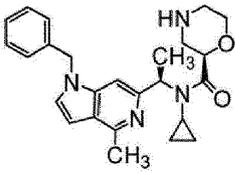
				
Ejemplo 138		444	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 139		448	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 140		429	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 141		471	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 142		459	APCI	[M+H] ⁺

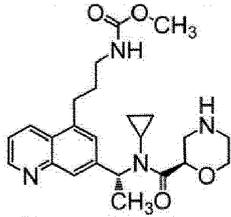
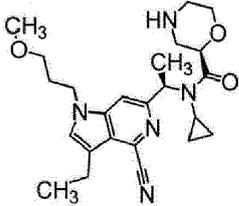
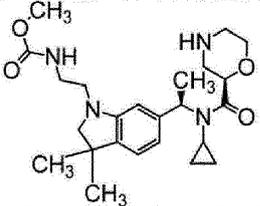
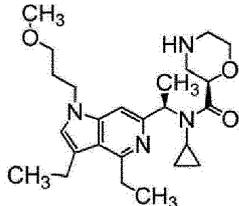
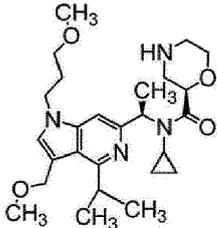
[Tabla 24.]

Ejemplo 143		477	APCI	[M+H] ⁺
-------------	--	-----	------	--------------------

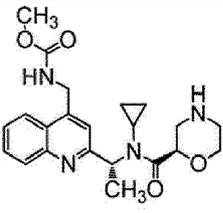
				
Ejemplo 144		455	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 145		441	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 146		466	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 147		433	APCI	[M+H] ⁺

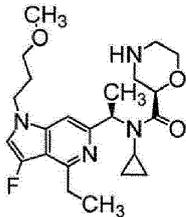
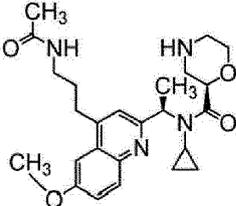
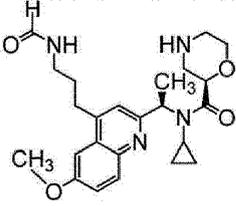
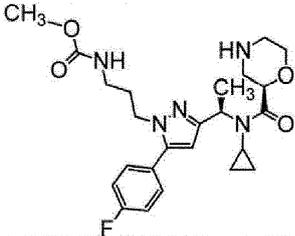
[Tabla 25.]

Ejemplo 148		419	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 149		441	APCI	[M+H] ⁺

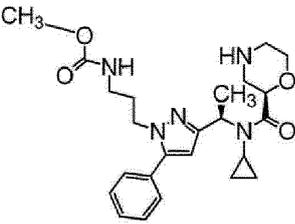
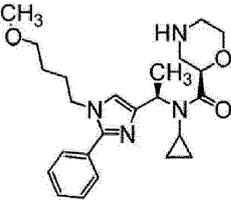
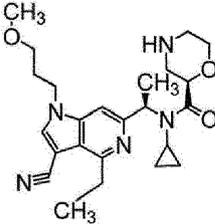
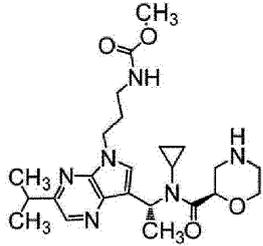
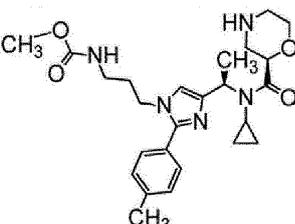
				
Ejemplo 150		440	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 151		445	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 152		443	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 153		473	APCI	[M+H] ⁺

[Tabla 26.]

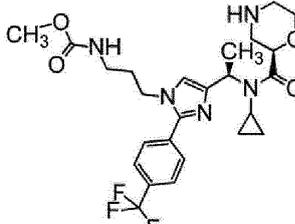
Ejemplo 154		413	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 155		433	APCI	[M+H] ⁺

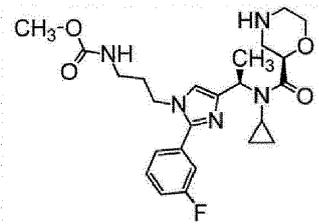
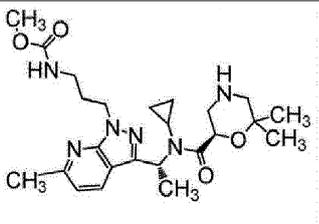
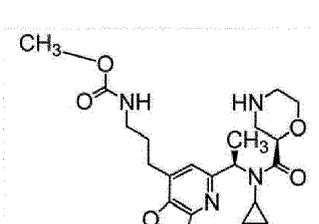
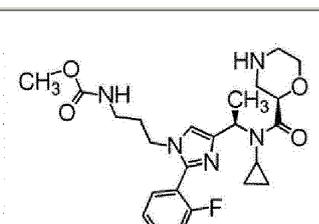
				
Ejemplo 156		455	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 157		441	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 158		474	APCI	[M+H] ⁺

[Tabla 27.]

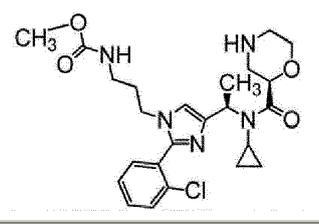
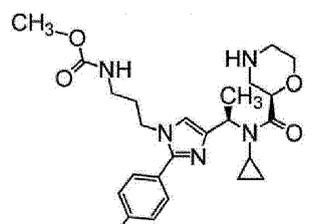
Ejemplo 159		456	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 160		427	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 161		440	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 162		473	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 163		470	APCI	[M+H] ⁺

[Tabla 28.]

Ejemplo 164		524	APCI	[M+H] ⁺
-------------	---	-----	------	--------------------

Ejemplo 165		474	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 166		473	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 167		431	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 168		474	APCI	[M+H] ⁺

[Tabla 29.]

Ejemplo 169		490/492	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 170		490/492	APCI	[M+H] ⁺

Ejemplo 171		474	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 172		474	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 173		474	APCI	[M+H] ⁺

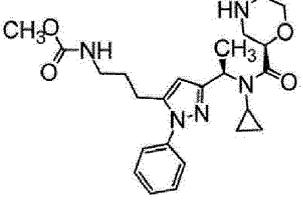
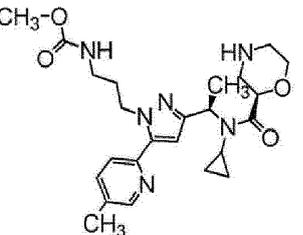
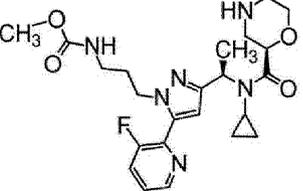
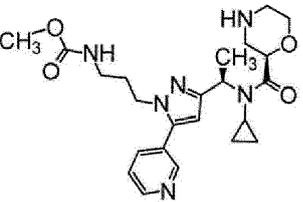
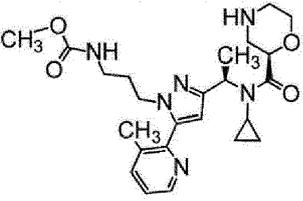
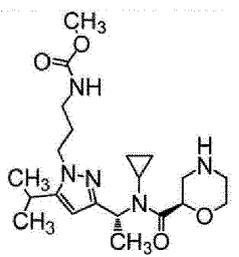
[Tabla 30.]

Ejemplo 174		487	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 175		490/492	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 176		471	APCI	[M+H] ⁺

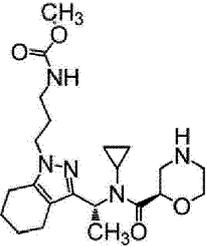
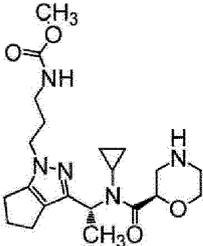
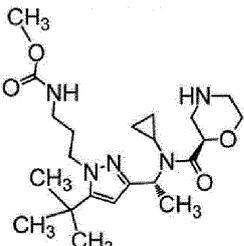
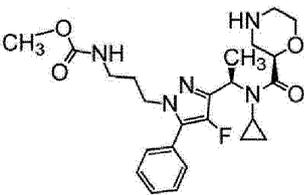
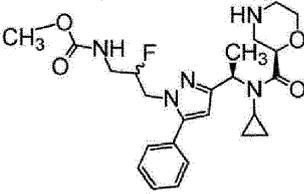
Ejemplo 177		475	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 178		470	APCI	[M+H] ⁺

[Tabla 31.]

Ejemplo 179		470	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 180		471	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 181		422	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 182		456	APCI	[M+H] ⁺

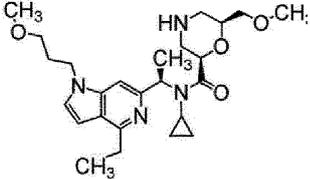
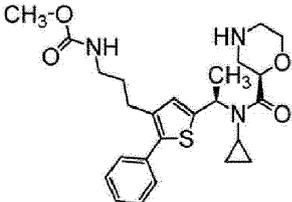
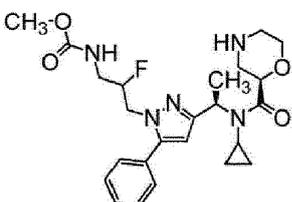
Ejemplo 183		456	APCI	[M+H] ⁺
[Tabla 32.]				
Ejemplo 184		471	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 185		475	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 186		457	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 187		471	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 188		422	APCI	[M+H] ⁺

[Tabla 33.]

Ejemplo 189		434	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 190		420	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 191		436	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 192		474	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 193		474	APCI	[M+H] ⁺

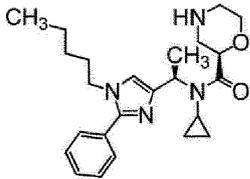
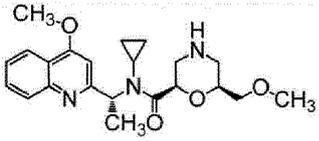
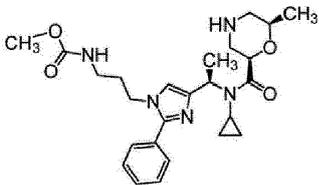
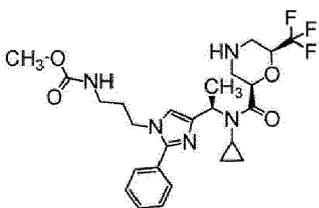
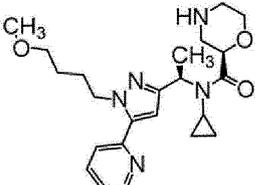
[Tabla 34.] [* El asterisco identifica un ejemplo de acuerdo con la invención]

Ejemplo 194		431	APCI	[M+H] ⁺
-------------	--	-----	------	--------------------

				
Ejemplo 195		461	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 196 *		459	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 197		472	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 198		474	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 199		474	APCI	[M+H] ⁺

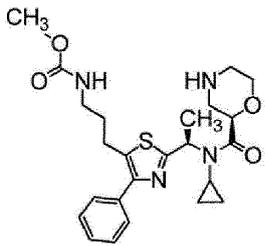
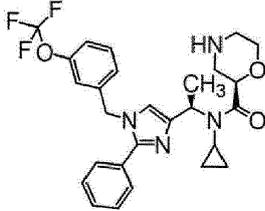
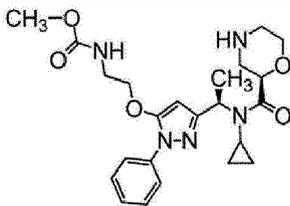
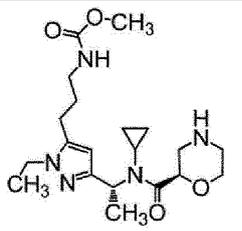
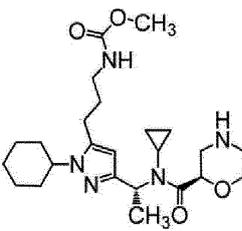
[Tabla 35.]

Ejemplo 200		411	APCI	[M+H] ⁺
-------------	--	-----	------	--------------------

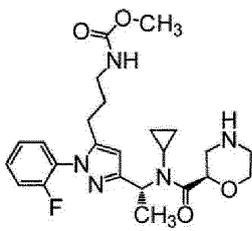
				
Ejemplo 201 *		400	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 202 *		470	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 203		524	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 204		461	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 205		428	APCI	[M+H] ⁺

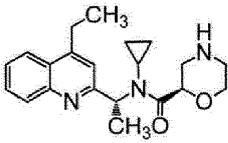
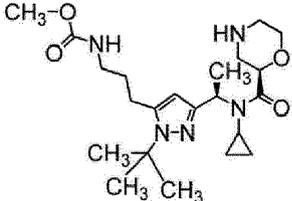
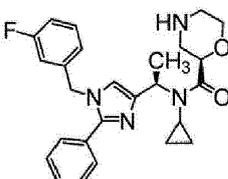
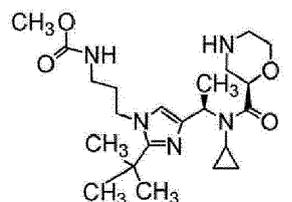
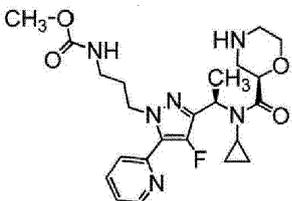
[Tabla 36.]

Ejemplo 206		473	APCI	[M+H] ⁺
-------------	--	-----	------	--------------------

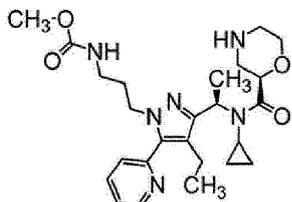
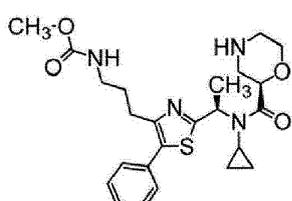
				
Ejemplo 207		515	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 208		458	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 209		408	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 210		462	APCI	[M+H] ⁺

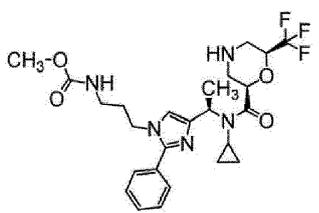
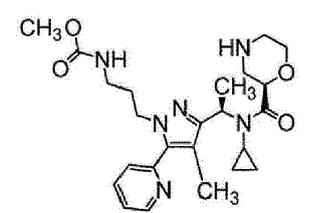
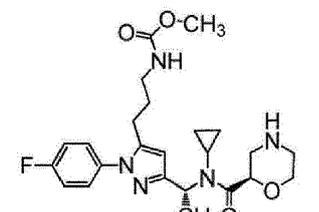
[Tabla 37.]

Ejemplo 211		474	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 212		354	APCI	[M+H] ⁺

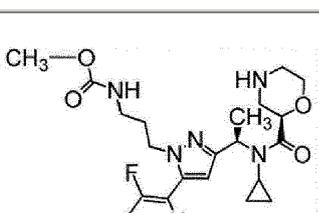
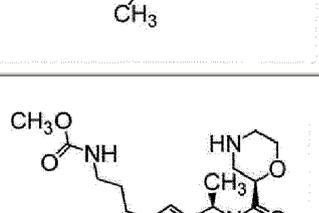
				
Ejemplo 213		436	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 214		449	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 215		436	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 216		475	APCI	[M+H] ⁺

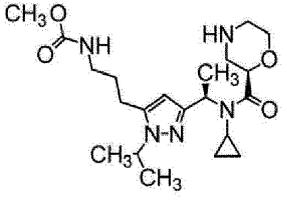
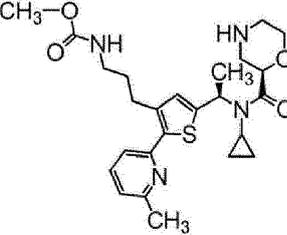
[Tabla 38.]

Ejemplo 217		485	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 218		473	APCI	[M+H] ⁺

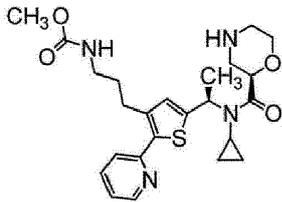
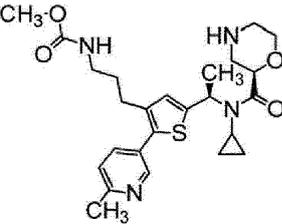
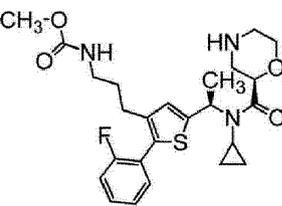
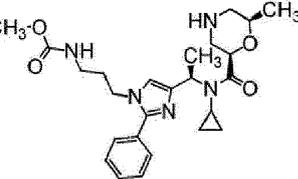
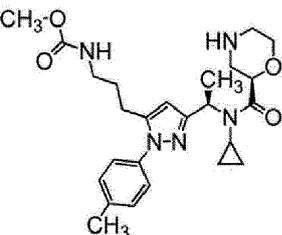
Ejemplo 219		524	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 220		471	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 221		474	APCI	[M+H] ⁺

[Tabla 39.]

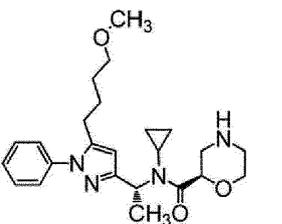
Ejemplo 222		470	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 223		489	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 224		396	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 225		422	APCI	[M+H] ⁺

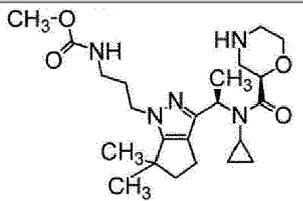
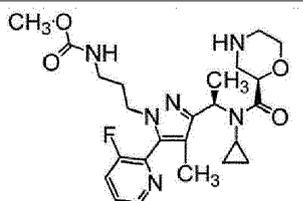
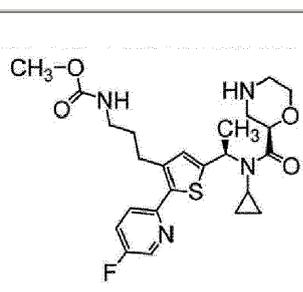
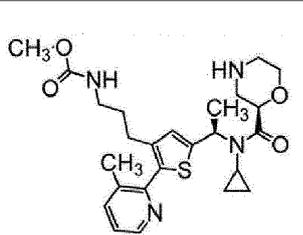
	 <p>Chemical structure of a pyrazole derivative. It features a pyrazole ring with two methyl groups (CH₃) at the 3 and 4 positions. A propyl chain is attached to the 5-position, ending in a methoxycarbonyl group (CH₃O-C(=O)-NH-). The 2-position of the pyrazole is substituted with a 1-methyl-2-oxo-2-(propylideneamino)pyrrolidine-5-carboxamide group.</p>			
Ejemplo 226	 <p>Chemical structure of a thiophene derivative. It features a thiophene ring with a 4-methylpyridin-2-yl group at the 2-position and a propyl chain at the 3-position, ending in a methoxycarbonyl group (CH₃O-C(=O)-NH-). The 4-position of the thiophene is substituted with a 1-methyl-2-oxo-2-(propylideneamino)pyrrolidine-5-carboxamide group.</p>	487	APCI	[M+H] ⁺

[Tabla 40.]

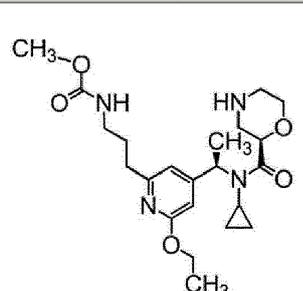
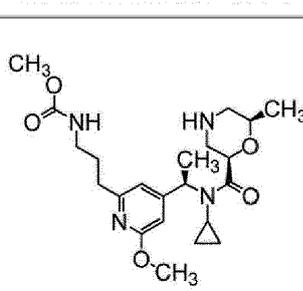
Ejemplo 227		473	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 228		487	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 229		490	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 230 *		470	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 231		470	APCI	[M+H] ⁺

[Tabla 41.]

Ejemplo 232		427	APCI	[M+H] ⁺
-------------	---	-----	------	--------------------

Ejemplos 233		448	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 234		489	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 235		491	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 236		487	APCI	[M+H] ⁺

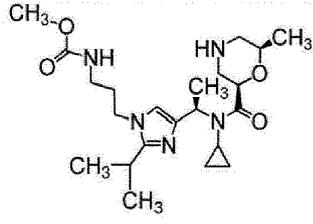
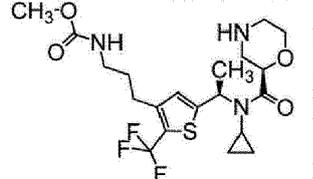
[Tabla 42.]

Ejemplo 237		435	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 238 *		435	APCI	[M+H] ⁺

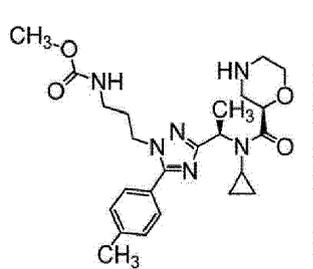
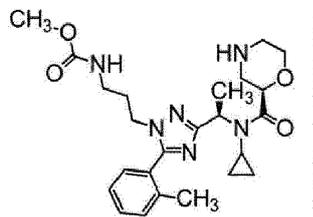
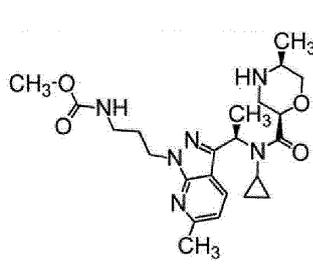
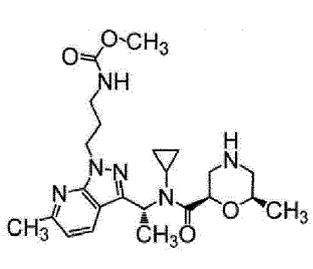
Ejemplo 239 *		513	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 240		476	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 241		476	APCI	[M+H] ⁺

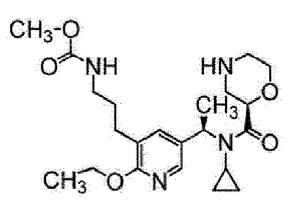
[Tabla 43.]

Ejemplo 242		474	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 243		486	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 244		474	APCI	[M+H] ⁺

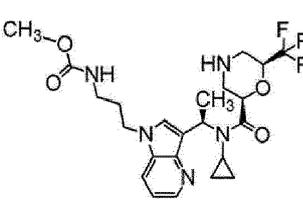
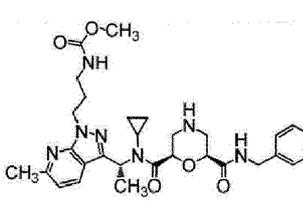
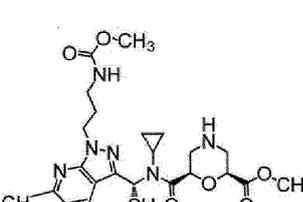
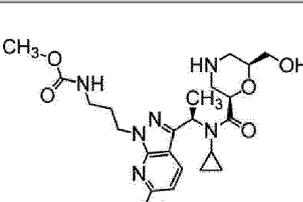
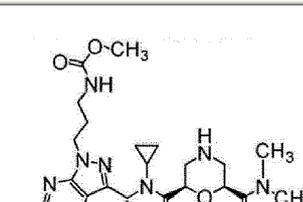
Ejemplo 245 *		436	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 246		464	APCI	[M+H] ⁺

[Tabla 44.]

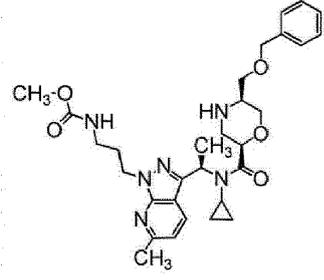
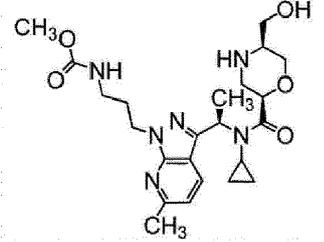
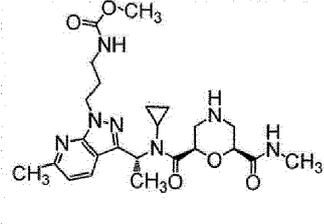
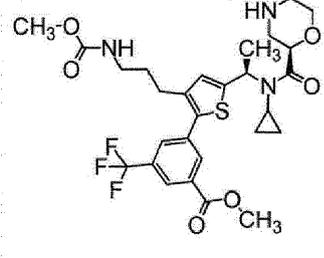
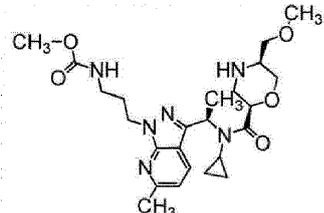
Ejemplo 247		471	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 248		471	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 249 *		459	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 250 *		459	ESI	[M+H] ⁺

Ejemplo 251		435	APCI	[M+H] ⁺
-------------	---	-----	------	--------------------

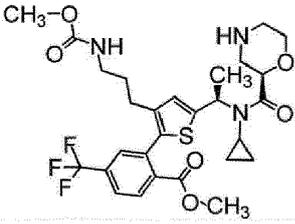
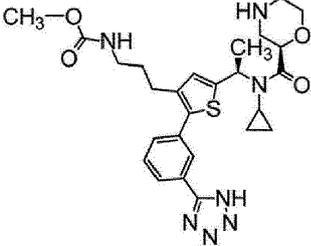
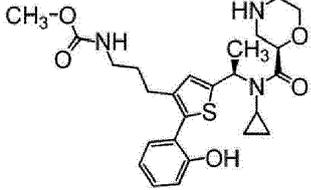
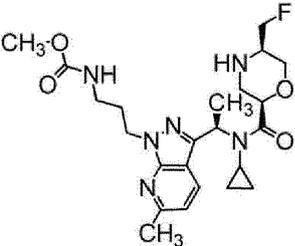
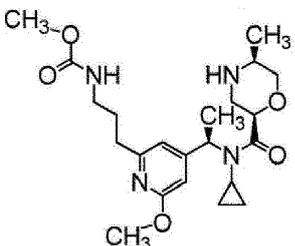
[Tabla 45.]

Ejemplo 252 *		498	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 253 *		578	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 254 *		503	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 255 *		475	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 256 *		516	APCI	[M+H] ⁺

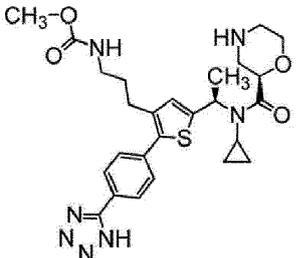
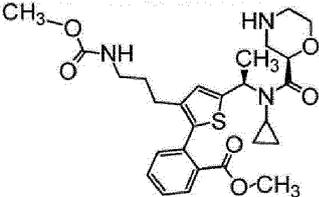
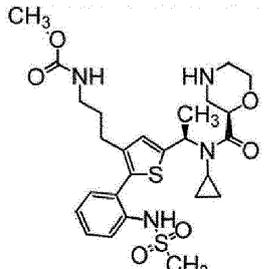
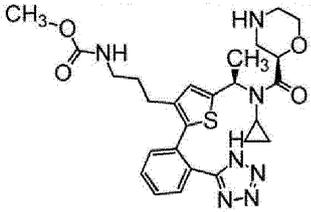
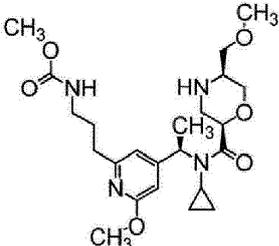
[Tabla 46.]

Ejemplo 257 *		565	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 258 *		475	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 259 *		502	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 260		598	ESI	[M+H] ⁺
Ejemplo 261 *		489	APCI	[M+H] ⁺

[Tabla 47.]

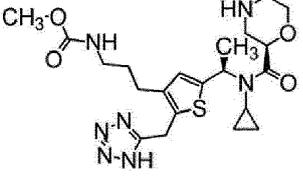
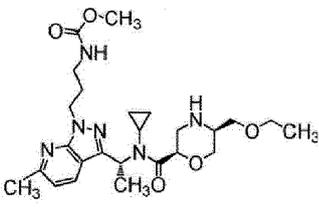
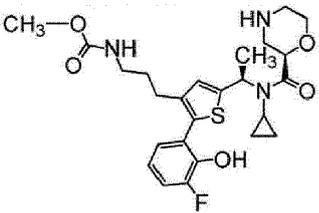
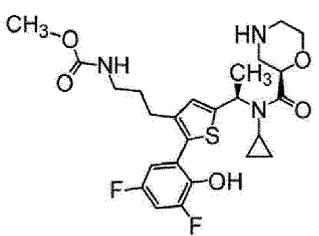
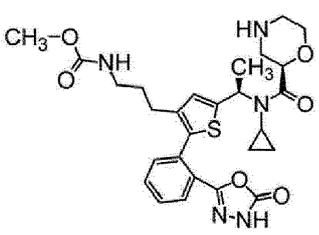
Ejemplo 262		598	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 263		540	ESI	[M+H] ⁺
Ejemplo 264		488	ESI	[M+H] ⁺
Ejemplo 265 *		477	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 266 *		435	APCI	[M+H] ⁺

[Tabla 48.]

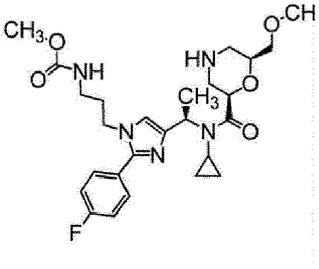
Ejemplo 267		540	ESI	[M+H] ⁺
Ejemplo 268		530	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 269		565	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 270		540	ESI	[M+H] ⁺
Ejemplo 271 *		465	ESI	[M+H] ⁺

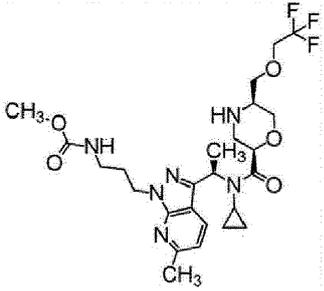
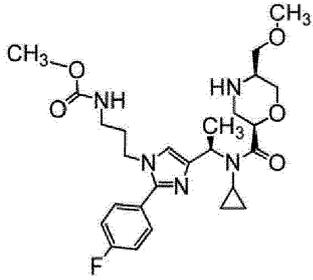
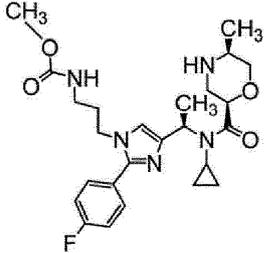
[Tabla 49.]

Ejemplo 272		478	ESI	[M+H] ⁺
-------------	--	-----	-----	--------------------

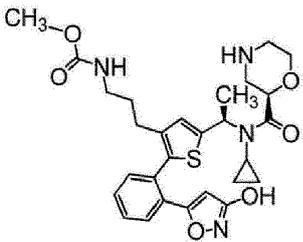
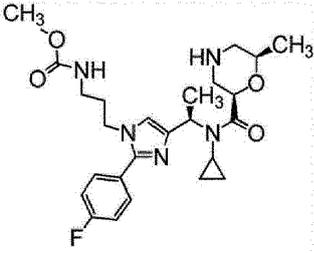
				
Ejemplo 273		503	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 274		506	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 275		524	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 276		556	ESI	[M+H] ⁺

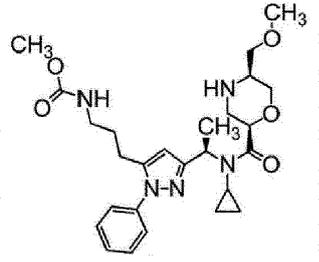
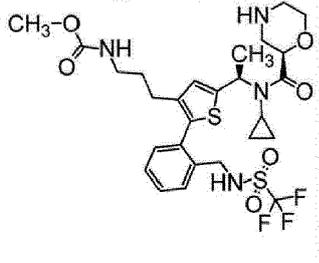
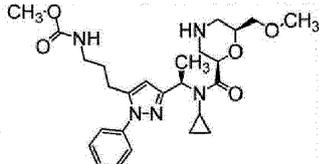
[Tabla 50.]

Ejemplo 277 *		518	ESI	[M+H] ⁺
---------------	---	-----	-----	--------------------

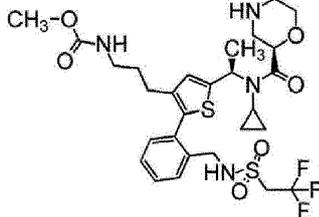
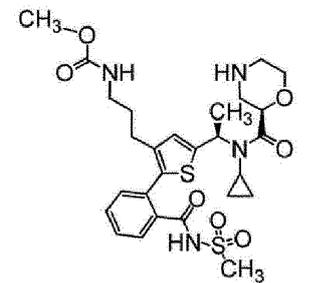
Ejemplo 278 *		557	ESI	[M+H] ⁺
Ejemplo 279 *		518	ESI	[M+H] ⁺
Ejemplo 280 *		488	ESI	[M+H] ⁺

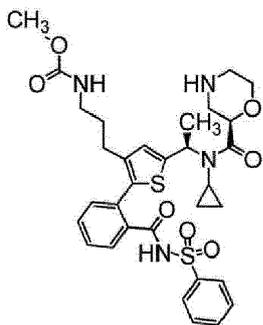
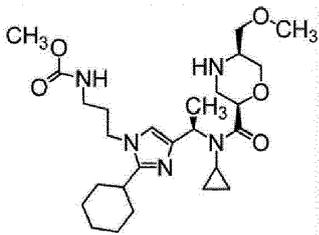
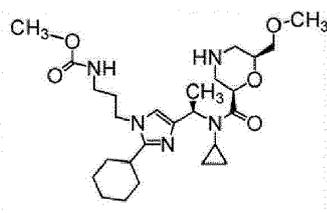
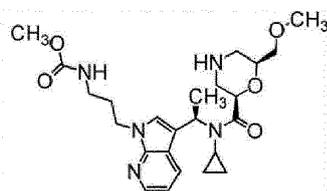
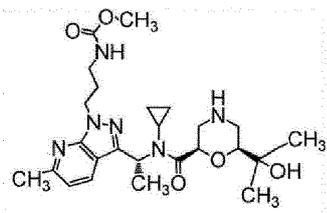
[Tabla 51.]

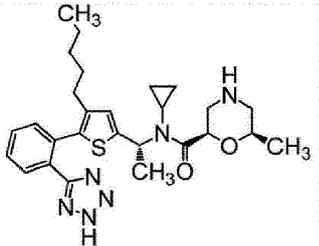
Ejemplo 281		555	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 282 *		488	ESI	[M+H] ⁺

Ejemplo 283 *		500	ESI	[M+H] ⁺
Ejemplo 284		633	ESI	[M+H] ⁺
Ejemplo 285 *		500	ESI	[M+H] ⁺

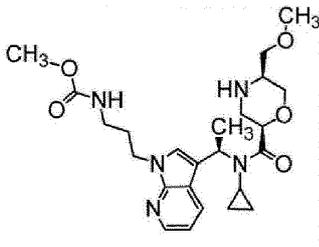
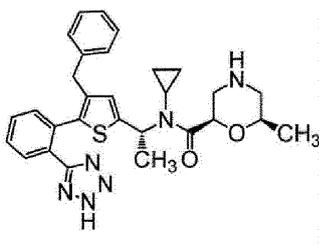
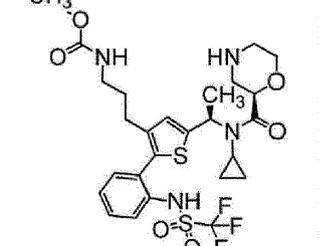
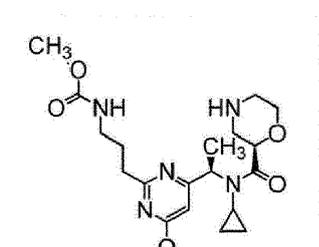
[Tabla 52.]

Ejemplo 286		647	ESI	[M+H] ⁺
Ejemplo 287		593	APCI	[M+H] ⁺

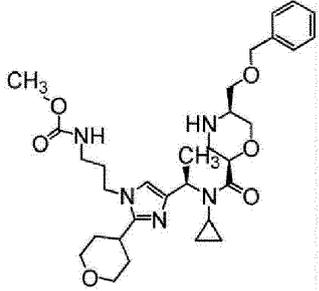
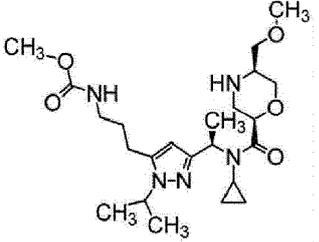
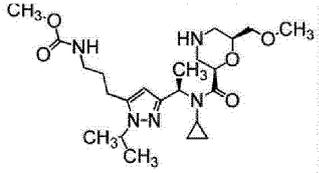
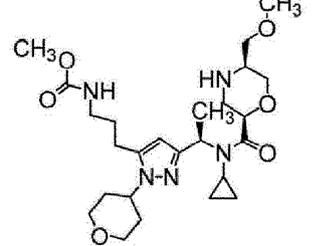
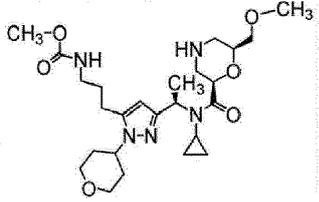
Ejemplo 288		655	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 289 *		506	ESI	[M+H] ⁺
[Tabla 53.]				
Ejemplo 290 *		506	ESI	[M+H] ⁺
Ejemplo 291		464	ESI	[M+H] ⁺
Ejemplo 292 *		474	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 293 *		503	ESI	[M+H] ⁺

Ejemplo 294 *		509	ESI	[M+H] ⁺
---------------	---	-----	-----	--------------------

[Tabla 54.]

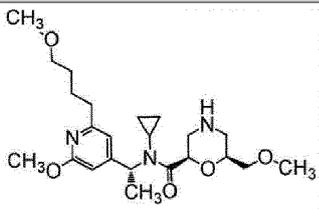
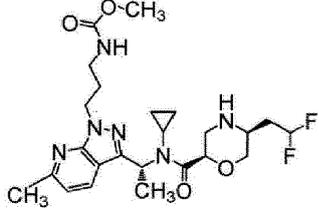
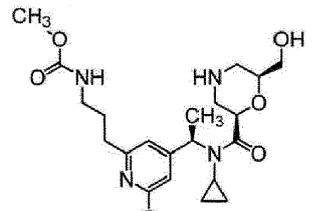
Ejemplo 295 *		474	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 296 *		529	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 297		619	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 298		422	APCI	[M+H] ⁺

[Tabla 55.]

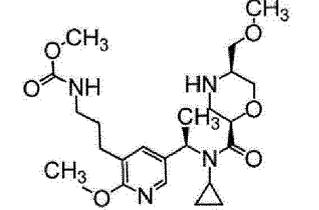
Ejemplo 299 *		584	ESI	[M+H] ⁺
Ejemplo 300 *		466	ESI	[M+H] ⁺
Ejemplo 301 *		466	ESI	[M+H] ⁺
Ejemplo 302 *		508	ESI	[M+H] ⁺
Ejemplo 303 *		508	ESI	[M+H] ⁺

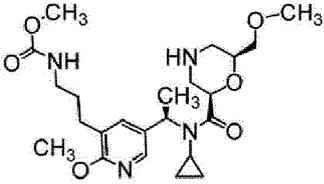
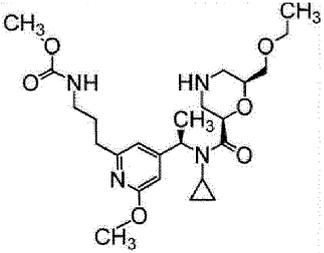
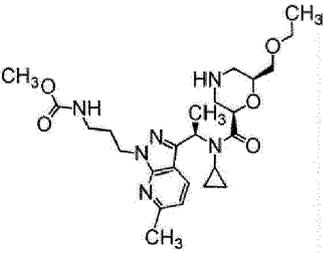
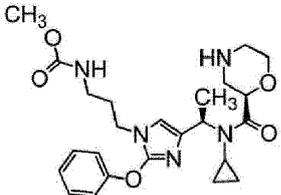
[Tabla 56.]

Ejemplo 304 *		436	APCI	[M+H] ⁺
---------------	--	-----	------	--------------------

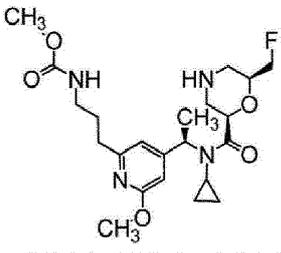
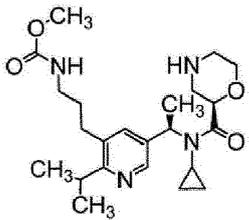
				
Ejemplo 305 *		509	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 306 *		485	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 307 *		509	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 308 *		451	ESI	[M+H] ⁺

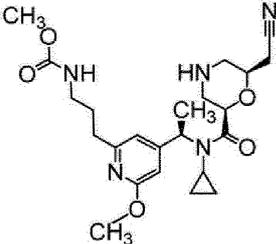
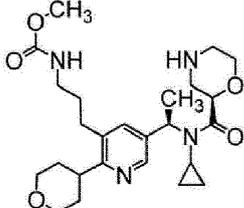
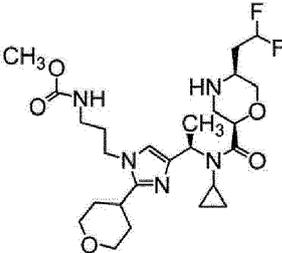
[Tabla 57.]

Ejemplo 309 *		465	ESI	[M+H] ⁺
---------------	---	-----	-----	--------------------

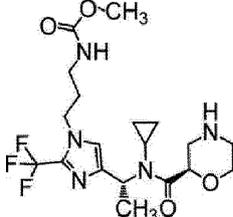
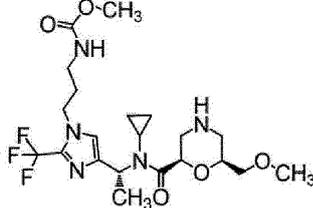
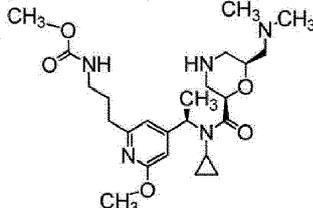
Ejemplo 310 *		465	ESI	[M+H] ⁺
Ejemplo 311 *		479	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 312 *		503	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 313		472	APCI	[M+H] ⁺

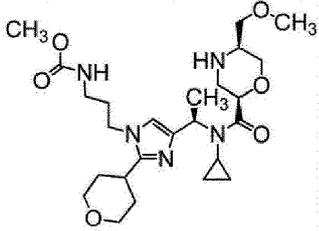
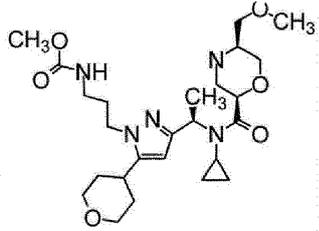
[Tabla 58.]

Ejemplo 314 *		453	ESI	[M+H] ⁺
Ejemplo 315		433	ESI	[M+H] ⁺

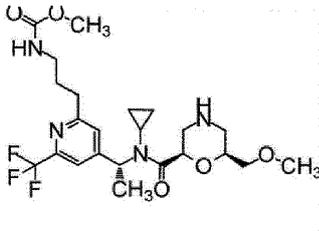
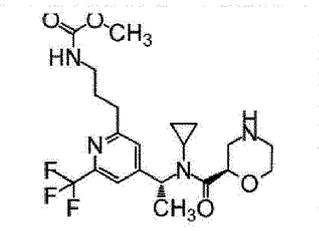
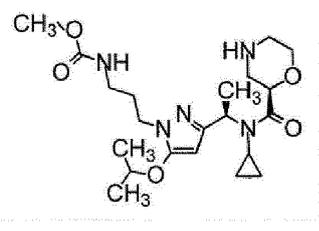
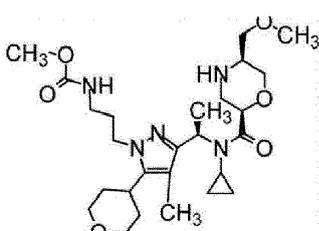
Ejemplo 316 *		460	ESI	[M+H] ⁺
Ejemplo 317		475	ESI	[M+H] ⁺
Ejemplo 318 *		528	ESI	[M+H] ⁺

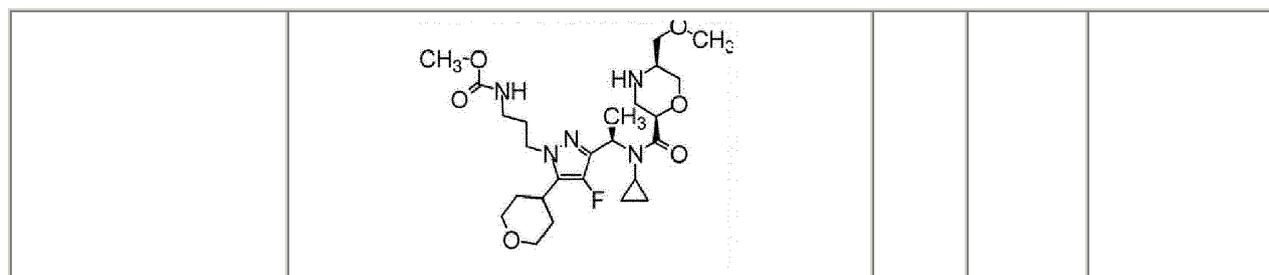
[Tabla 59.]

Ejemplo 319		448	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 320 *		492	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 321 *		478	ESI	[M+H] ⁺

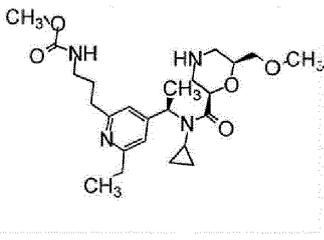
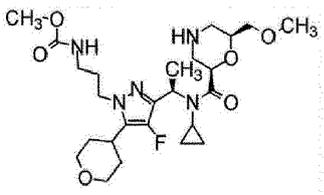
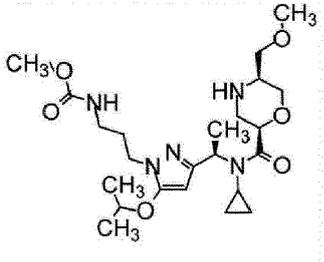
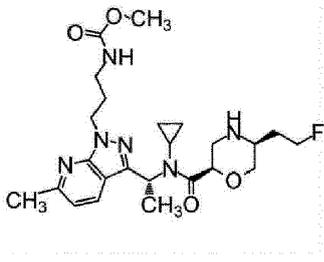
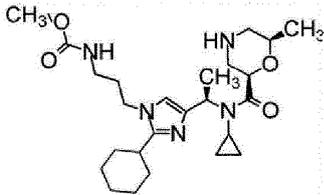
Ejemplo 322 *		508	ESI	[M+H] ⁺
Ejemplo 323 *		508	ESI	[M+H] ⁺

[Tabla 60.]

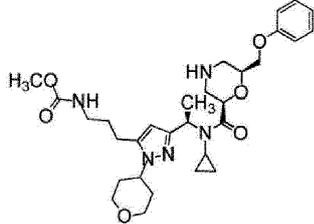
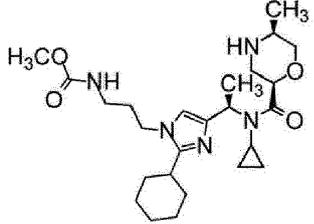
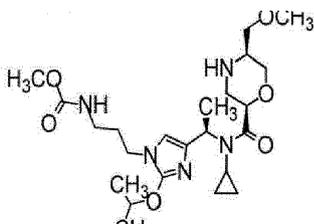
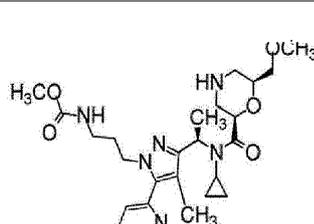
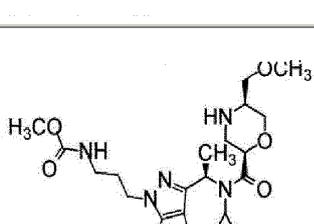
Ejemplo 324 *		503	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 325		459	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 326		438	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 327 *		522	ESI	[M+H] ⁺
Ejemplo 328 *		526	ESI	[M+H] ⁺



[Tabla 61.]

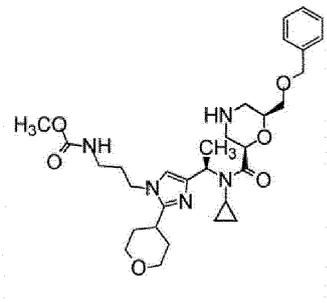
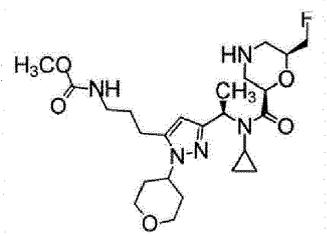
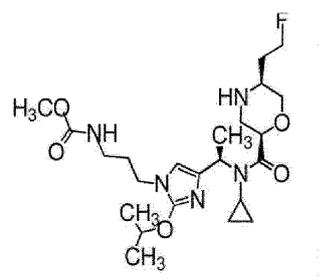
Ejemplo 329 *		463	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 330 *		526	ESI	[M+H] ⁺
Ejemplo 331 *		482	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 332 *		491	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 333 *		476	APCI	[M+H] ⁺

[Tabla 62.]

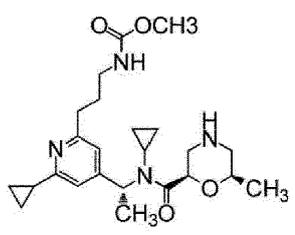
Ejemplo 334 *		570	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 335 *		476	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 336 *		482	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 337 *		515	APCI	[M+H] ⁺
Ejemplo 338 *		515	APCI	[M+H] ⁺

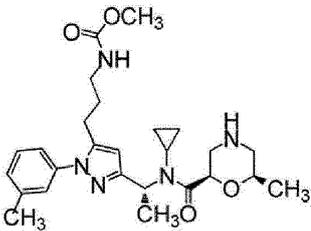
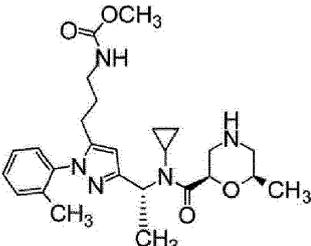
[Tabla 63.]

Ejemplo 339 *		584	ESI	[M+H] ⁺
---------------	--	-----	-----	--------------------

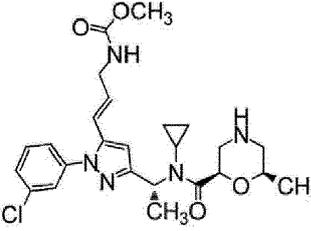
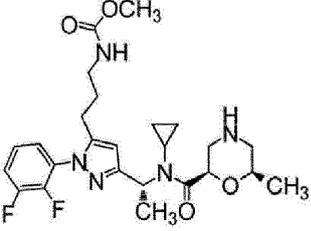
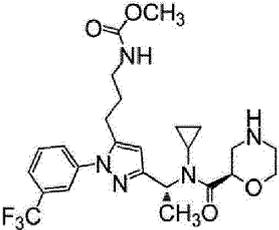
				
Ejemplo 340 *		496	ESI	[M+H] ⁺
Ejemplo 341 *		484	ESI	[M+H] ⁺

[Tabla 64.]

Núm. de Ejemplo	Fórmula química	sal	Resultado MS ESI	Especie Iónica
Ejemplo 342 *		2HCl	445,3	[M + H] ⁺
Ejemplo 3 4 3		HCl	470,3	[M + H] ⁺
Ejemplo 344 *		HCl	484,3	[M + H] ⁺

				
Ejemplo 345 *		HCl	484,3	[M + H] ⁺

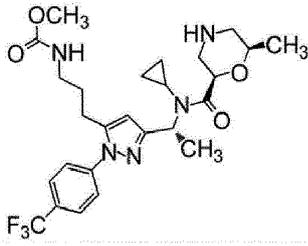
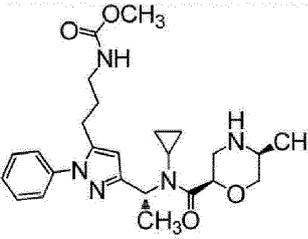
[Tabla 65.]

Ejemplo 346 *		HCl	503,2	[M + H] ⁺
Ejemplo 347 *		HCl	506,2	[M + H] ⁺
Ejemplo 348		HCl	524,2	[M + H] ⁺
Ejemplos 349 *			538,2	[M + H] ⁺

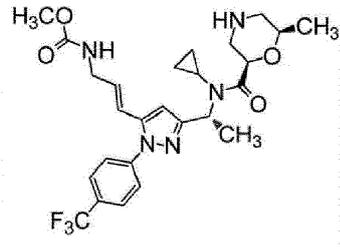
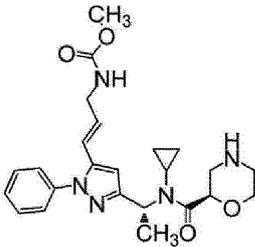
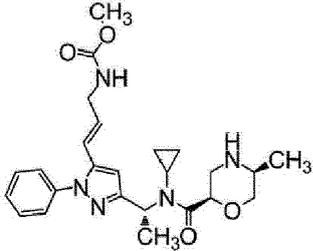
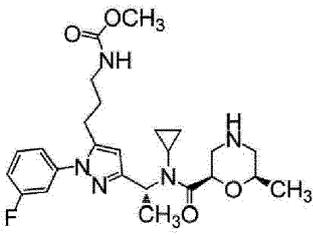
Ejemplo 350 *			538,3	[M + H] ⁺

[Tabla 66.]

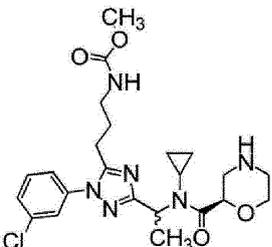
Ejemplo 351 *		HCl	488,3	[M + H] ⁺
Ejemplo 352 *		2HCl	445,3	[M + H] ⁺
Ejemplo 353 *		HCl	470,2	[M + H] ⁺
Ejemplo 354 *		HCl	538,2	[M + H] ⁺

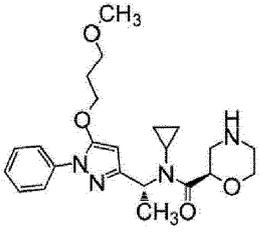
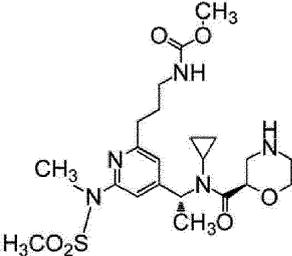
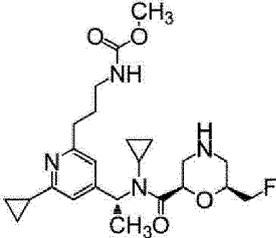
				
Ejemplo 355 *		HCl	470,3	[M + H] ⁺

[Tabla 67.]

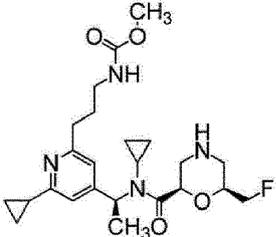
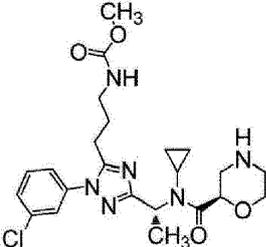
Ejemplo 356 *		HCl	536,2	[M + H] ⁺
Ejemplo 357		HCl	454,2	[M + H] ⁺
Ejemplo 358 *		HCl	468,2	[M + H] ⁺
Ejemplo 359 *		HCl	488,2	[M + H] ⁺

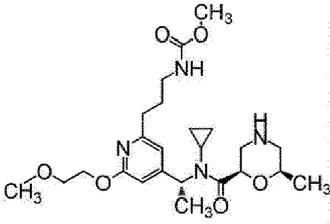
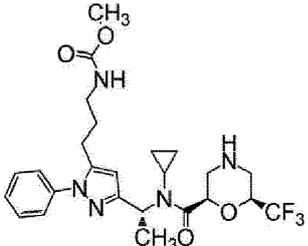
[Tabla 68.]

Ejemplo 360		HCl	491,2	[M + H] ⁺
-------------	---	-----	-------	----------------------

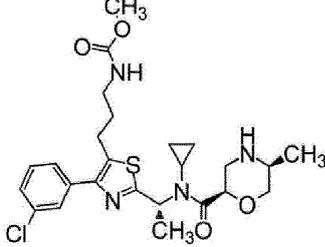
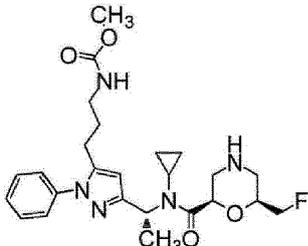
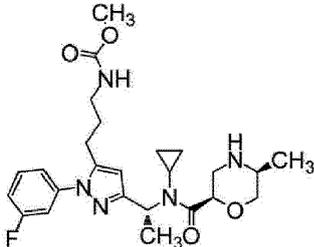
Ejemplo 361		HCl	429,2	[M + H] ⁺
Ejemplo 362		2HCl	498,2	[M + H] ⁺
Ejemplo 363 *		2HCl	464,3	[M + H] ⁺

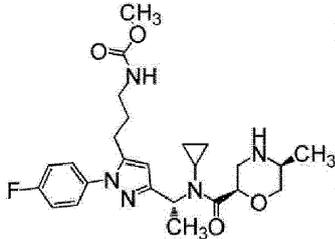
[Tabla 69.]

Ejemplo 364 *		2HCl	464,3	[M + H] ⁺
Ejemplo 365			491,2	[M + H] ⁺

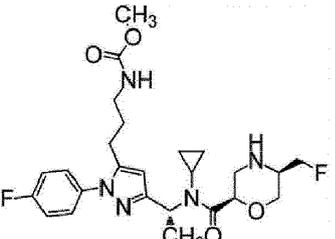
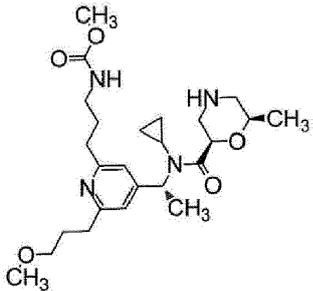
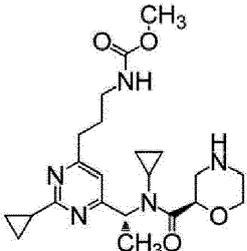
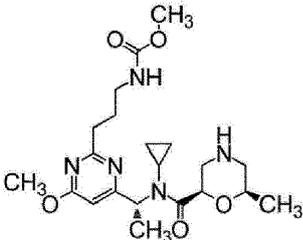
Ejemplo 366 *		2HCl	479,3	[M + H] ⁺
Ejemplo 367 *			524,2	[M + H] ⁺

[Tabla 70.]

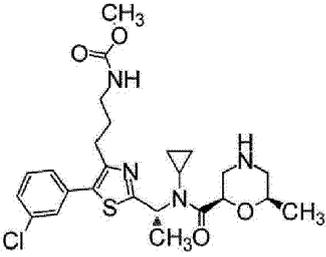
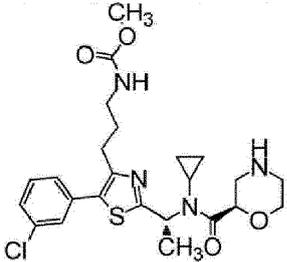
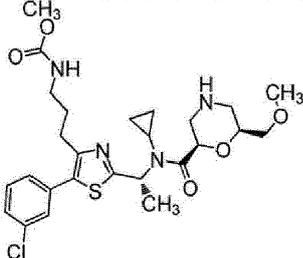
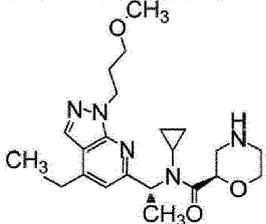
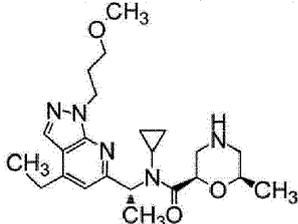
Ejemplo 368 *		HCl	521,2	[M + H] ⁺
Ejemplo 369 *			488,3	[M + H] ⁺
Ejemplo 370 *			488,3	[M + H] ⁺

Ejemplo 371 *			488,2	[M + H] ⁺
---------------	---	--	-------	----------------------

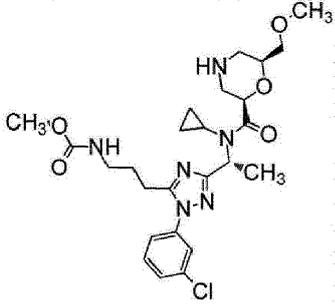
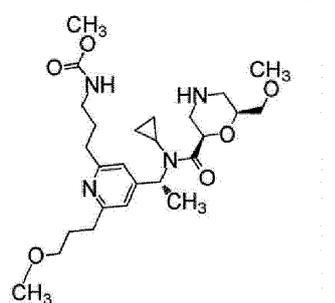
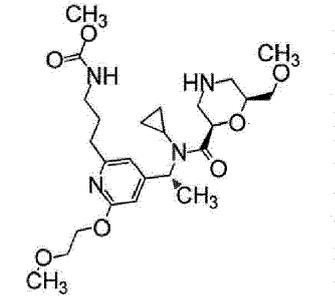
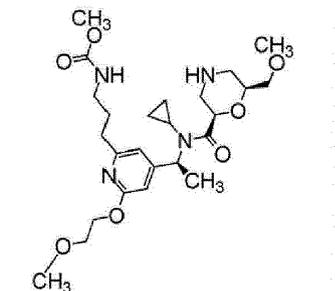
[Tabla 71.]

Ejemplo 372 *			506,2	[M + H] ⁺
Ejemplo 373 *		2HCl	477,3	[M + H] ⁺
Ejemplo 374			432,2	[M + H] ⁺
Ejemplo 375 *			435,9	[M + H] ⁺

[Tabla 72.]

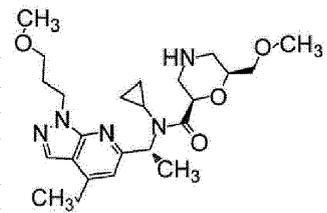
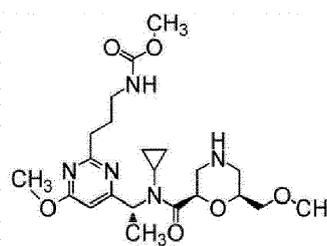
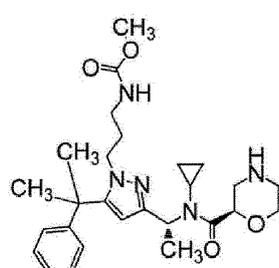
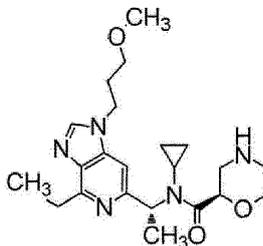
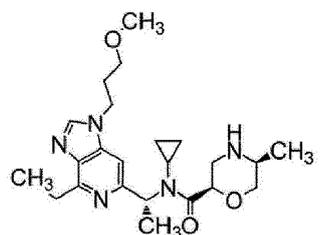
Ejemplo 376 *		HCl	520,8	[M + H] ⁺
Ejemplo 377		HCl	506,8	[M + H] ⁺
Ejemplo 378 *		HCl	550,8	[M + H] ⁺
Ejemplo 379		2HCl	415,9	[M + H] ⁺
Ejemplo 380 *		2HCl	429,9	[M + H] ⁺

[Tabla 73.]

Ejemplo 381 *			534,9	[M + H] ⁺
Ejemplo 382 *		2HCl	506,9	[M + H] ⁺
Ejemplo 383 *		2HCl	508,9	[M + H] ⁺
Ejemplo 384 *		2HCl	508,9	[M + H] ⁺

[Tabla 74.]

Ejemplo 385 *		2HCl	459,9	[M + H] ⁺
---------------	--	------	-------	----------------------

				
Ejemplo 386 *			233,5	$[M + 2H]^{2+}$
Ejemplo 387			497,9	$[M + H]^+$
Ejemplo 388		2HCl	416,0	$[M + H]^+$
Ejemplo 389 *		2HCl	215,50	$[M + 2H]^{2+}$

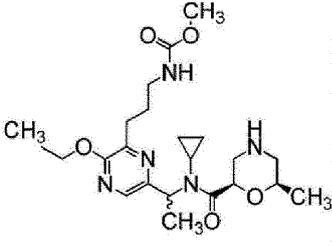
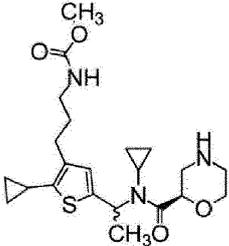
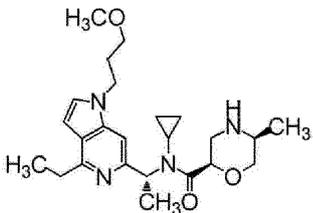
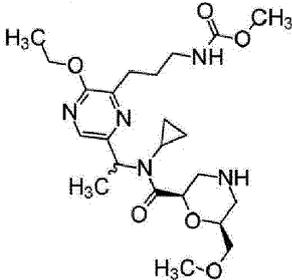
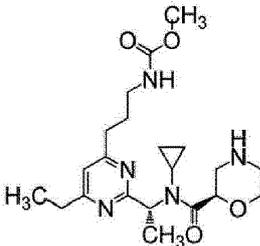
[Tabla 75.]

Ejemplo 390 *			511,9	$[M + H]^+$
---------------	--	--	-------	-------------

Ejemplo 391			435,9	$[M + H]^+$
Ejemplo 392 *		2HCl	215,50	$[M + 2H]^{2+}$
Ejemplo 393 *		2HCl	230,50	$[M + 2H]^{2+}$
Ejemplo 394 *		2HCl	230,50	$[M + 2H]^{2+}$

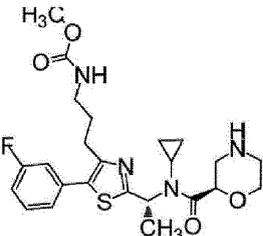
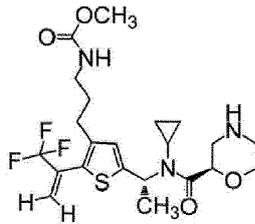
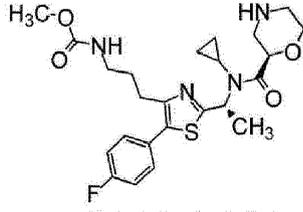
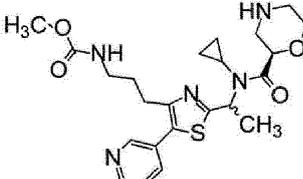
[Tabla 76.]

Ejemplo 395 *			449,9	$[M + H]^+$
---------------	--	--	-------	-------------

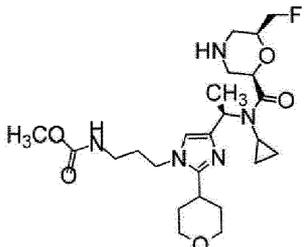
				
Ejemplo 396			435,9	[M + H] ⁺
Ejemplo 397 *		2HCl	429,3	[M + H] ⁺
Ejemplo 398 *			479,9	[M + H] ⁺
Ejemplo 399			421,9	[M + H] ⁺

[Tabla 77.]

Ejemplo 400		2HCl	490,9	[M + H] ⁺
-------------	--	------	-------	----------------------

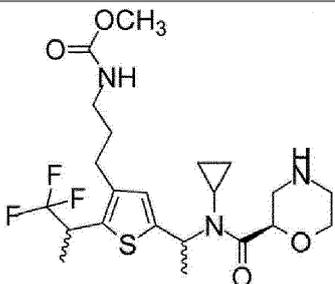
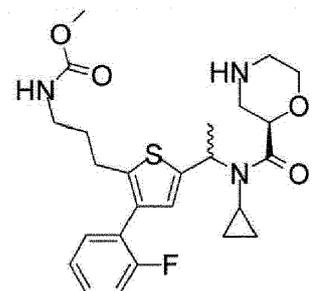
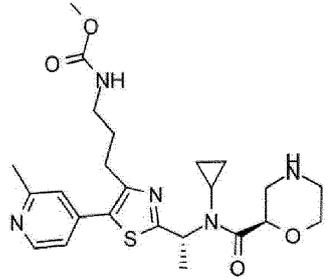
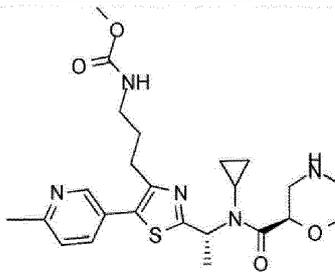
				
Ejemplo 401			489,9	[M + H] ⁺
Ejemplo 402		2HCl	490,9	[M + H] ⁺
Ejemplo 403			473,9	[M + H] ⁺

[Tabla 78.]

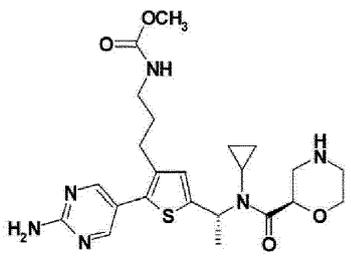
Ejemplo	Fórmula química	Resultado MS	Método MS	Especie Iónica
Ejemplo 404 *		496	ESI	[M+H] ⁺

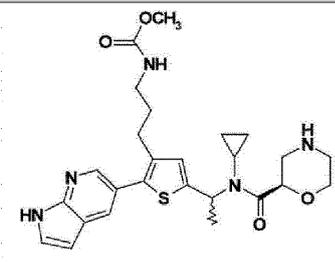
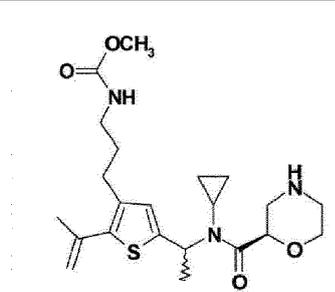
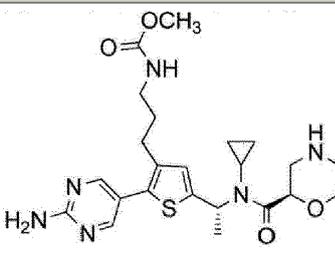
[Tabla 79.]

Ejemplo	Fórmula química	sal	Resultado MS ESI	Especie Iónica
Ejemplo 405			491,9	[M + H] ⁺

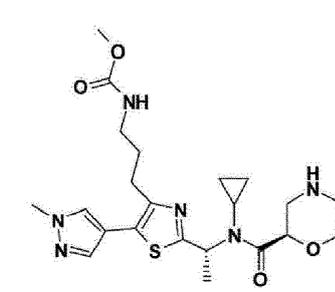
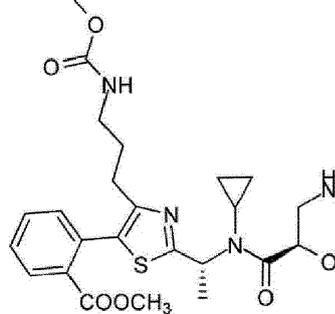
Ejemplo	Fórmula química	sal	Resultado MS ESI	Especie Iónica
				
Ejemplo 406			489,9	[M + H] ⁺
Ejemplo 407			244,5	[M + 2H] ²⁺
Ejemplo 408			244,5	[M + 2H] ²⁺

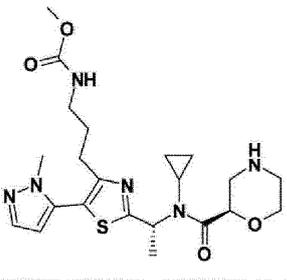
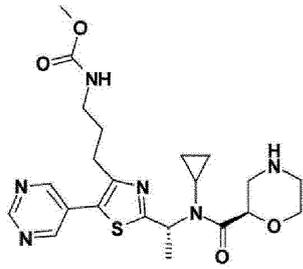
[Tabla 80.]

Ejemplo 409			488,9	[M + H] ⁺
Ejemplo 410			256,5	[M + 2H] ²⁺

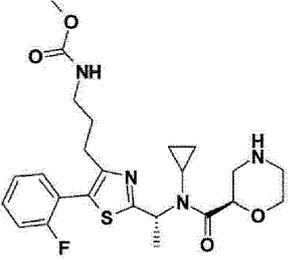
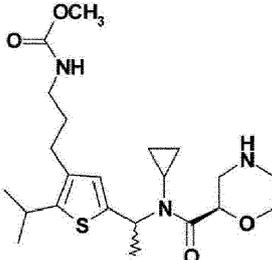
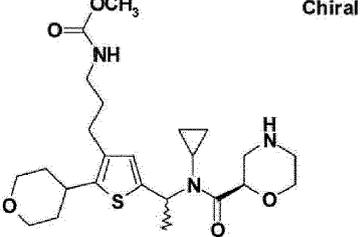
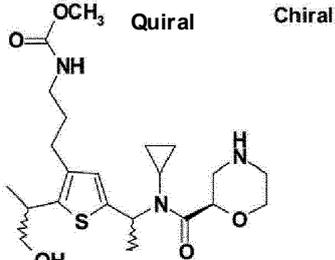
			
Ejemplo 411		435,9	[M + H] ⁺
Ejemplo 412		488,9	[M + H] ⁺

[Tabla 81.]

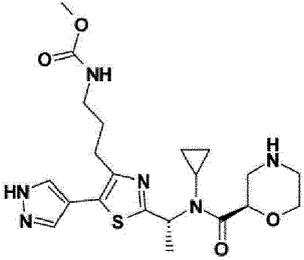
Ejemplo 413		476,9	[M + H] ⁺
Ejemplo 414		530,9	[M + H] ⁺
Ejemplo 415		476,9	[M + H] ⁺

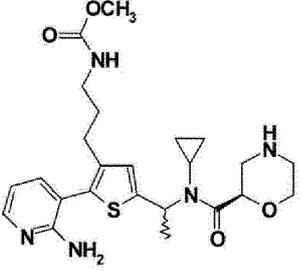
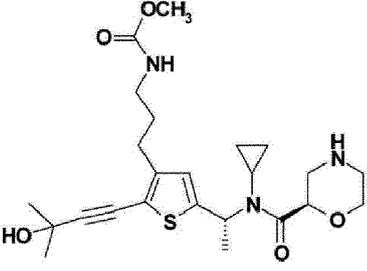
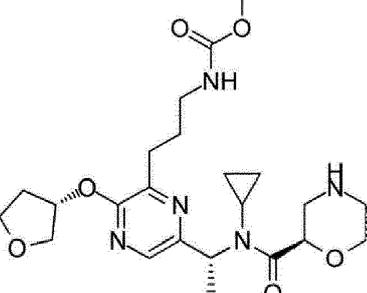
			
Ejemplo 416		490,9	[M + H] ⁺

[Tabla 82.]

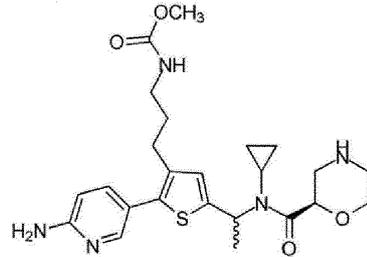
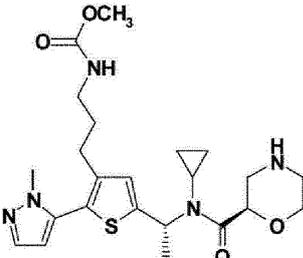
Ejemplo 417		489,9	[M + H] ⁺
Ejemplo 418		437,9	[M + H] ⁺
Ejemplo 419		479,9	[M + H] ⁺
Ejemplo 420		453,9	[M + H] ⁺

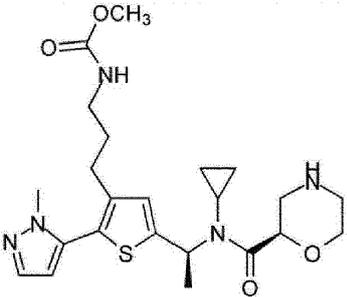
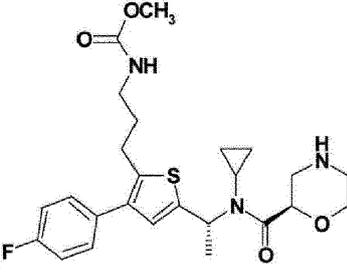
[Tabla 83.]

Ejemplo 421		462,9	[M + H] ⁺
-------------	---	-------	----------------------

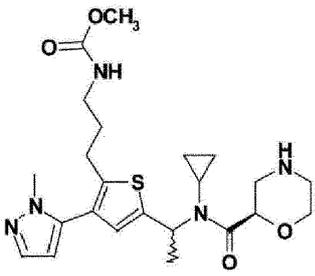
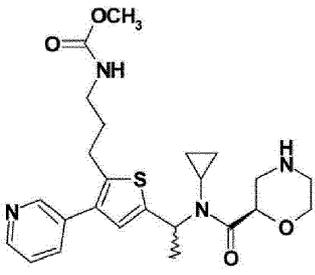
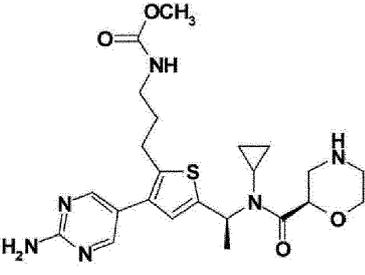
Ejemplo 422			244,5	[M + 2H] ²⁺
Ejemplo 422			477,9	[M + H] ⁺
Ejemplo 424		HCl	478,0	[M + H] ⁺

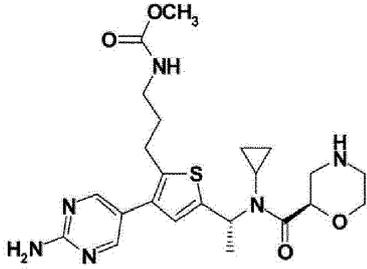
[Tabla 84.]

Ejemplo 425			487,9	[M + H] ⁺
Ejemplo 426			475,9	[M + H] ⁺

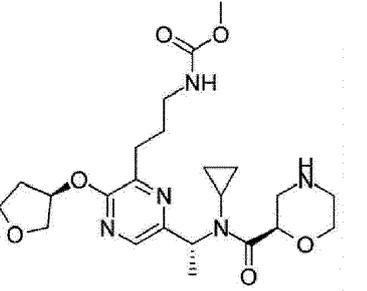
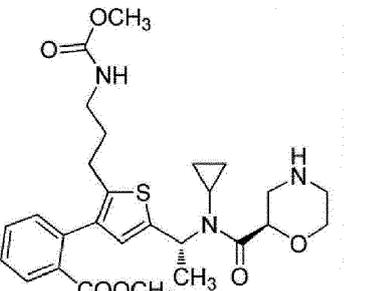
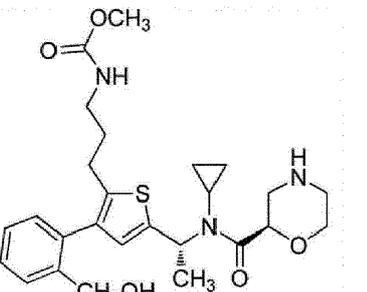
Ejemplo 427		515,9	[M + H] ⁺
Ejemplo 428		489,9	[M + H] ⁺

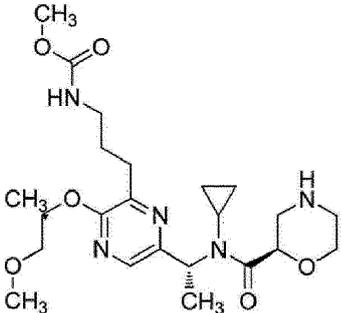
[Tabla 85.]

Ejemplo 429		238,5	[M + 2H] ²⁺
Ejemplo 430		237,0	[M + 2H] ²⁺
Ejemplo 431		245,0	[M + 2H] ²⁺

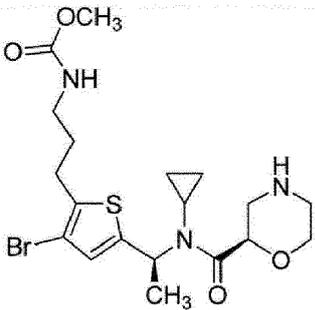
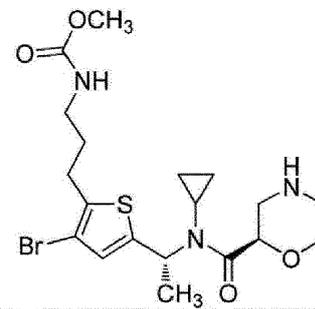
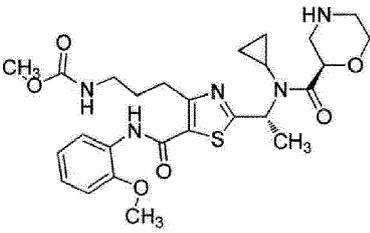
Ejemplo 432		245,0	[M + 2H] ²⁺
-------------	---	-------	------------------------

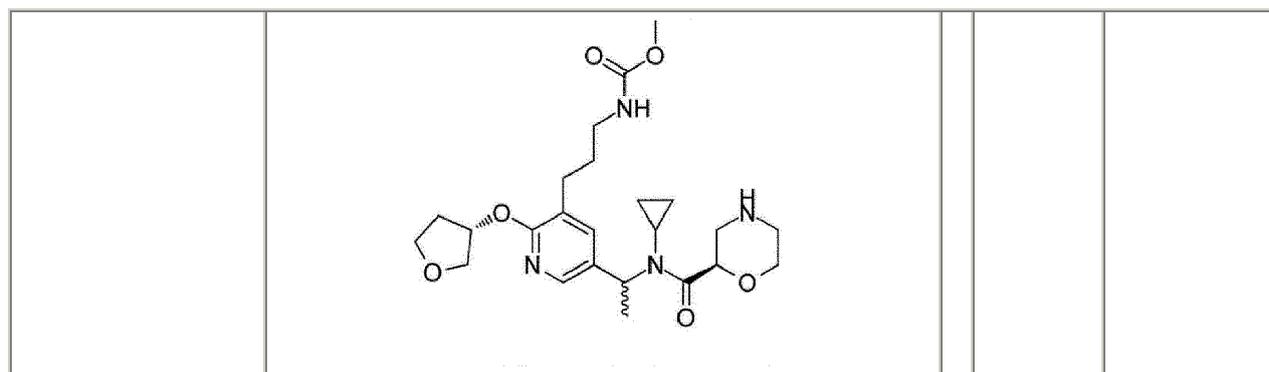
[Tabla 86.]

Ejemplo 433		HCl	478,1	[M + H] ⁺
Ejemplo 434			529,9	[M + H] ⁺
Ejemplo 435			502,2	[M + H] ⁺

Ejemplo 436		HCl	480,3	[M + H] ⁺
-------------	---	-----	-------	----------------------

[Tabla 87.]

Ejemplo 437		475,1	[M + H] ⁺
Ejemplo 438		475,1	[M + H] ⁺
Ejemplo 439		546,2	[M + H] ⁺
Ejemplo 440		477,3	[M + H] ⁺



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

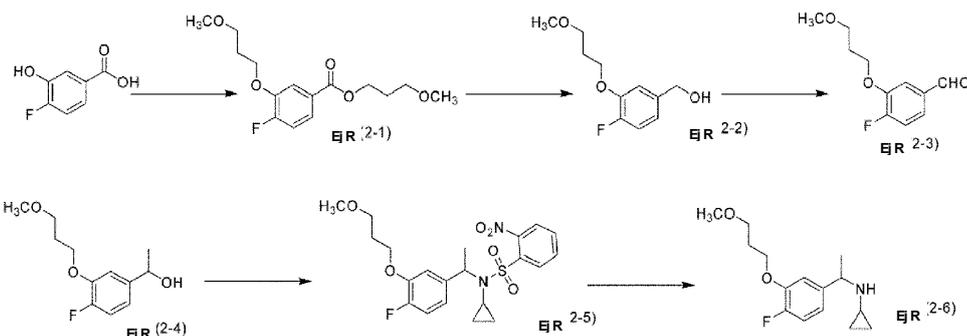
- 5 A una solución de 1-(2-naftil)etanol (344 mg), N-ciclopropil-2-nitrobenzenosulfonamida (581 mg) y trifetilfosfina (787 mg) en tetrahidrofurano (10 mL) se le añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (590 μ L) enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3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

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

- 15 A una solución del compuesto obtenido en (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 durante 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-acetato de etilo 4 normal (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 polvo incoloro.
20 APCI-MS m/z: 212 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 2

25



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

- 30 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 reflujo 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 \rightarrow 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.
35 APCI-MS m/z: 301 [M + H]⁺.

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

- 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 anterior apartado (1) (2,72 g) en tetrahidrofurano (8 mL) enfriando con hielo, y a continuación la mezcla se agitó enfriando durante 1 hora. Enfriando, a la mezcla de reacción se le añadió secuencialmente y lentamente agua y solución de hidróxido de sodio acuoso 2 normal (1 mL), y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La materia insoluble se separó mediante filtración a través de Celite, y el producto filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio. El 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 \rightarrow 1/2) para proporcionar [fluoro-3-(3-metoxipropoxi)fenil]metanol [EjR (2-2)] (1,78 g) en forma de un aceite incoloro.
45
50

APCI-MS m/z: 232 [M + NH₄]⁺.

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

5 A una solución del compuesto obtenido en el anterior apartado (2) (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 la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La materia insoluble se separó mediante 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.

10 APCI-MS m/z: 213 [M + H]⁺.

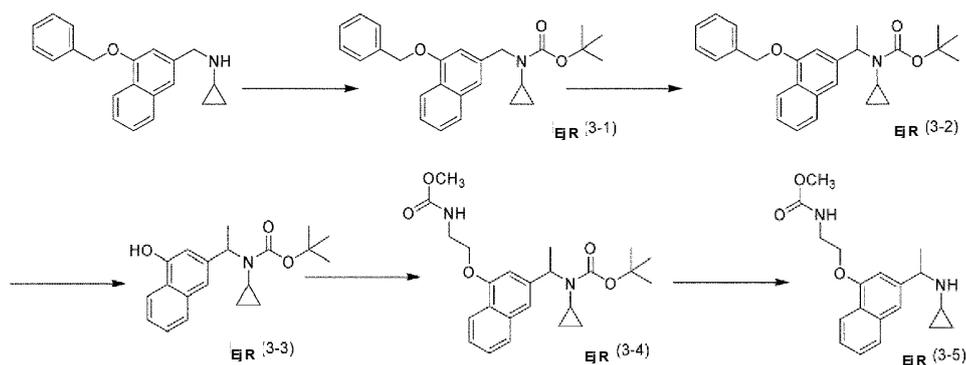
(4) 1-[4-Fluoro-3-(3-metoxipropoxi)fenil]etanol [EjR (2-4)]:

15 A una solución del compuesto obtenido en el anterior apartado (3) (1,55 g) en tetrahidrofurano (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 añadió 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.

20 APCI-MS m/z: 246 [M + NH₄]⁺.

(5) A continuación, se puede obtener un compuesto amínico [EjR (2-6)] de una manera similar al Ejemplo de Referencia 1.

25 Ejemplo de Referencia 3



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

30 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 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 = 19/1 → 9/1) para proporcionar {[4-(benciloxi)-2-naftil]metil}ciclopropilcarbamato de terc-butilo [EjR (3-1)] (15,8 g) en forma de polvo incoloro.

40 APCI-MS m/z: 404 [M + H]⁺.

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

45 A una solución del compuesto obtenido en el anterior apartado (1) (807 mg) y tetrametiletilendiamina (0,39 μL) en tetrahidrofurano (10 mL) se le añadieron gota a gota una solución de *n*-butil litio 1,55 M en hexano (1,55 mL) a -78°C en argón durante 5 minutos. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, y a continuación se 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 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*-

50

hexano/acetato de etilo = 20/1 → 6/1) para proporcionar {1-[4-(benciloxi)-2-naftil]etil}cidopropilcarbamato de terc-butilo [EjR (3-2)] (611 mg) en forma de un aceite incoloro.
APCI-MS m/z: 418 [M + H]⁺.

5 (3) [1-(4-hidroxi-2-naftil)etil] carbamato de terc-butilo [EjR (3-3)]:

A una solución del compuesto obtenido en el anterior apartado (2) (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 el catalizador se filtró, y a continuación el producto resultante se concentró a presión reducida.
10 El residuo resultante se trituró con éter isopropílico/n-hexano (1:1) para proporcionar cidopropil[1-(4-hidroxi-2-naftil)etil]carbamato de terc-butilo [EjR (3-3)] (50 mg) en forma de polvo incoloro.
ESI-MS m/z: 326 [M-H]⁻

15 (4) {[2-[(3-{1-[(terc-butoxicarbonil)(cidopropil)amino]etil}-1-naftil)oxi]etil]carbamato de metilo [EjR (3-4)]:

A una solución del compuesto obtenido en el anterior apartado (3) (243 mg) y (2-bromoetil)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 mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 4/1 → 1/1) para proporcionar {2-[(3-{1-[(terc-butoxicarbonil)(cidopropil)amino]etil}-1-naftil)oxi]etil]carbamato de metilo [EjR (3-4)] (161 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.
20 APCI-MS m/z: 429 [M + H]⁺.

25 (5) [2-[(3-{1-(Ciclopropilamino)etil}-1-naftil)oxi]etil]carbamato de metilo [EjR (3-5)]:

A una solución del compuesto obtenido en el anterior apartado (4) (156 mg) en cloroforno (2 mL) se le añadió una solución 4 normal de cloruro de hidrógeno-dioxano (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 cloroforno. 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 etilo/metanol = 10/1) para proporcionar [2-[(3-{1-(ciclopropilamino)etil}-1-naftil)oxi]etil]carbamato de metilo [EjR (3-5)] (76 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.
30 APCI-MS m/z: 329 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 4

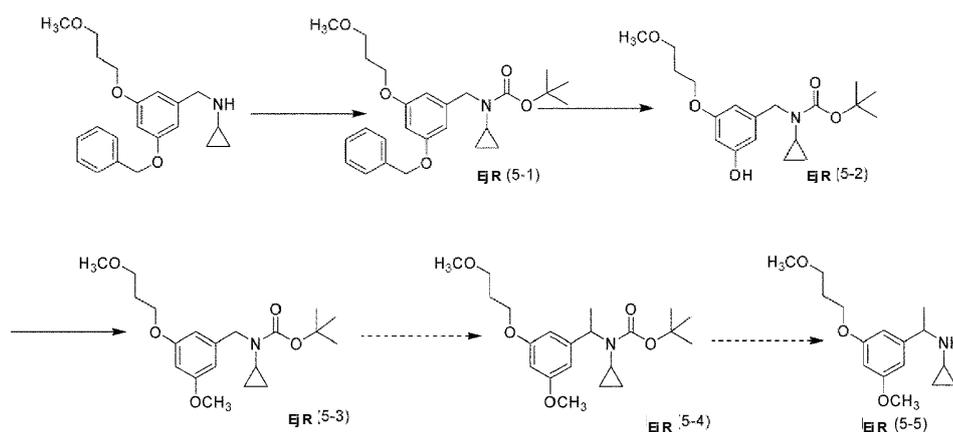
40 [1-(4-Metoxi-2-naftil)etil]ciclopropilamina [EjR (4-1)]:



A una mezcla de cidopropil[1-(4-hidroxi-2-naftil)etil]carbamato 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)etil]carbamato de terc-butilo [EjR (4-1)] (33 mg) en forma de un aceite incoloro.
45 APCI-MS m/z: 342 [M + H]⁺.

A continuación, la desprotección del grupo Boc de acuerdo con uno cualquiera de los métodos de los Ejemplos 1 a 5 puede proporcionar el compuesto amínico deseado.
55

Ejemplo de Referencia 5



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

5

A una solución de N-[3-(benciloxi)-5-(3-metoxipropoxi)bencil]ciclopropilamina (15,4 g) en diclorometano (190 mL) se le 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.

10

APCI-MS m/z: 459 [M + NH₄]⁺.

15

(2) Ciclopropil[3-hidroxi-5-(3-metoxipropoxi)bencil]carbamato de terc-butilo [EjR (5-2)]:

A una solución del compuesto obtenido en el anterior apartado (1) (14,0 g) en etanol (210 mL) se le añadió hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (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 mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 4/1 → 2/1) para proporcionar ciclopropil[3-hidroxi-5-(3-metoxipropoxi)bencil]carbamato de terc-butilo [EjR (5-2)] (11,0 g) en forma de un aceite incoloro.

20

APCI-MS m/z: 352 [M + H]⁺.

25

(3) Ciclopropil[3-metoxi-5-(3-metoxipropoxi)bencil]carbamato de terc-butilo [EjR (5-3)]:

A una solución del compuesto obtenido en el anterior apartado (2) (3,51 g) en N,N-dimetilformamida (50 mL) se le añadió carbonato de potasio (2,07 g), y a continuación se 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 mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1) para proporcionar ciclopropil[3-metoxi-5-(3-metoxipropoxi)bencil]carbamato de terc-butilo [EjR (5-3)] (3,65 g) en forma de un aceite incoloro.

30

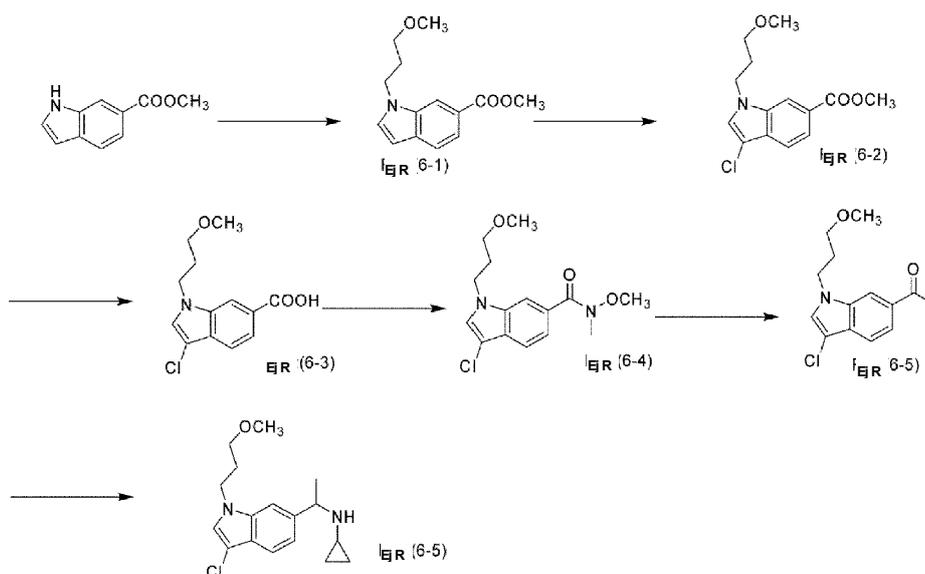
APCI-MS m/z: 366 [M + H]⁺.

35

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

40

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 al 60% en aceite (1,37 g) enfriando con hielo, y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación, se añadió gota a gota una solución de 1-bromo-3-metoxipropano (5,24 g) en N,N-dimetilformamida (10 mL) enfriando con hielo, y a continuación se 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 anterior apartado (1) (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 anterior apartado (2) (1,20 g) en etanol (10 mL) se le añadió una solución acuosa 2 normal de hidróxido de sodio (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 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 polvo incoloro.
- 35
- 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 anterior apartado (3) (1,14 g), hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxiamina (831 mg), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,25 g) y 1-hidroxibenzotriazol (863 mg) en

cloroformo (12 mL) se le añadió diisopropiltilamina (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]⁺.

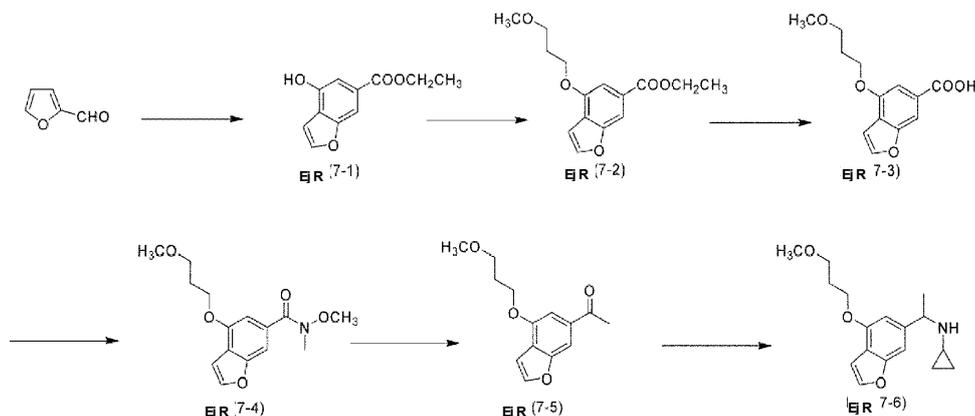
10 (5) 1-[3-Cloro-1-(3-metoxipropil)-1H-Indol-6-il]etanona [EjR (6-5)]:

A una solución del compuesto obtenido en el anterior apartado (4) (1,20 g) en tetrahidrofurano (15 mL) se le añadió gota a gota una solución 3 M 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. APCI-MS m/z: 266/268 [M + H]⁺.

20 (6) N-{1-[3-Cloro-1-(3-metoxipropil)-1H-Indol-6-il]etil}ciclopropanamina [EjR (6-6)]:

A una solución del compuesto obtenido en el anterior apartado (5) (155 mg) y ciclopropilamina (99,9 mg) en dicloroetano (3,0 mL) se le añadieron sulfato de magnesio (351 mg), triacetoxiborohidruro de sodio (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 etilo/metanol = 20/1) para proporcionar N-{1-[3-cloro-1-(3-metoxipropil)-1H-indol-6-il]etil}ciclopropanamina [EjR (6-6)] (111 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido. APCI-MS m/z: 307/309 [M + H]⁺.

35 Ejemplo de Referencia 7



40 (1) 4-(Acetiloxi)benzofuran-6-carboxilato de etilo:

A una suspensión de hidruro de sodio al 60% en aceite (6,50 g) en tetrahidrofurano (400 mL) se le añadió gota a gota una solución de 2-(dietoxifosforil)succinato de 4-terc-butilo y 1-etilo (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 añadió 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 (2E)-2-(2-(2-furilmetileno)succinato de 4-terc-butilo y 1-etilo) (47,0 g) en forma de un

aceite bruto de color pardo. 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 pardo. A continuación, el aceite (39,2 g) se disolvió en anhídrido acético (100 mL), y se 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 añadió agua (100 mL), 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) para proporcionar 4-(acetiloxi)benzofuran-6-carboxilato de etilo (24,7 g) en forma de un sólido naranja pálido.
APCI-MS m/z: 266 [M + NH₄]⁺.

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

A una solución del compuesto obtenido en el anterior apartado(1) (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 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 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 polvo de color amarillo pálido.
APCI-MS m/z: 207 [M + H]⁺.

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

A una solución del compuesto obtenido en el anterior apartado (2) (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.
APCI-MS m/z: 279 [M + H]⁺.

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

A una solución del compuesto obtenido en el anterior apartado (3) (2,64 g) en etanol (20 mL) se le añadió una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 normal (9,5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, se añadió 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 polvo incoloro
APCI-MS m/z: 265 [M + H + MeOH-H₂O]⁺.

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

A una solución del compuesto obtenido en el anterior apartado (4) (2,39 g), hidrocloreuro de N,O-dimetilhidroxiamina (1,86 g), hidrocloreuro 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-benzofurano-6-carboxamida [EjR (7-4)] (2,67 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.
APCI-MS m/z: 294 [M + H]⁺.

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

A una solución del compuesto obtenido en el anterior apartado (5) (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 ácido clorhídrico al 10% a la mezcla, 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 → 11/1) para proporcionar 1-[4-((3-metoxipropoxi)-1-benzofuran-6-il)jetanona [EjR (7-5)] (2,15 g) en forma de polvo incoloro.

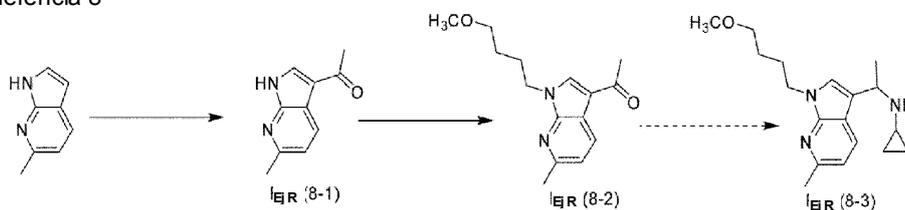
5 APCI-MS m/z: 249 [M + H]⁺.

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

10 A una solución del compuesto obtenido en el anterior apartado (6) (2,15 g) y ciclopropilamina (2,10 mL) en dicloroetano (150 mL) se le añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (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 clorofomo. 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: clorofomo/metanol = 20/1 → 13/1) para proporcionar N-{{1-[4-(3-metoxipropoxi)-1-benzofuran-6-il]etilo}ciclopropanamina [EjR (7-6)] (2,47 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

15 APCI-MS m/z: 290 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 8



20

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

25 A una solución de 6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (500 mg) en didoroetano (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 de sodio y se extrajo con clorofomo. 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 polvo de color amarillo.

30 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)]:

35 A una solución del compuesto obtenido en el anterior apartado (1) (280 mg) en N,N-dimetilformamida (6 mL) se le añadió hidruro de sodio al 60% en aceite (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 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.

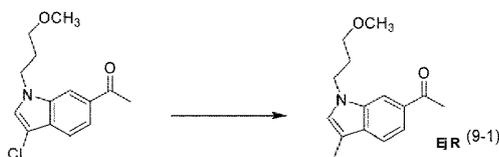
40 APCI-MS m/z: 261 [M + H]⁺.

45 (3) Se obtiene un compuesto amínico [EjR (8-3)] de una manera similar al Ejemplo de Referencia 7 (7).

Ejemplo de Referencia 9

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

50

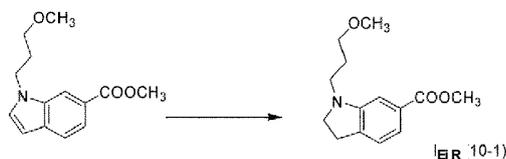


A una solución de 1-[3-cloro-1-(3-metoxipropil)-1H-indol-6-il]etanona (843 mg) en 1,4-dioxano (15 mL) se le añadieron fosfato de potasio (1,35 g), trimetilboroxina (883 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (290 mg) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (X-Phos) (605 mg) bajo argón, y la mezcla se calentó agitando 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

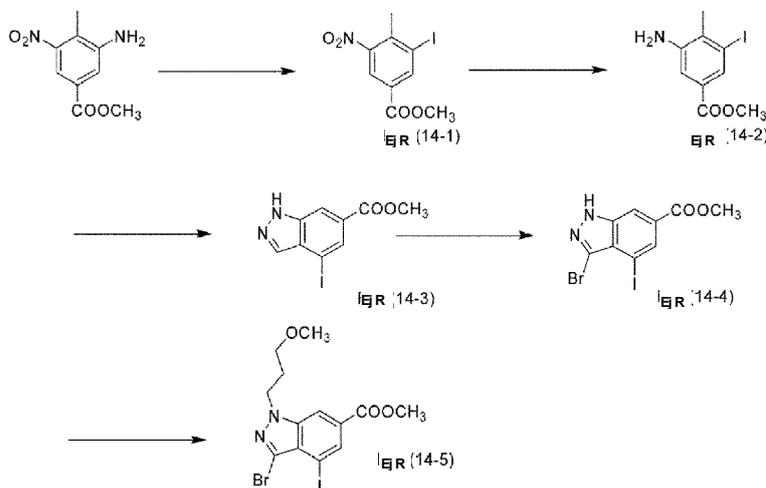
1-(3-Metoxipropil)indolin-6-carboxilato de metilo [EjR (10-1)]:



A una mezcla de 1-(3-metoxipropil)-1H-indol-6-carboxilato de metilo (1,5 g) y cianohidrobórato 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)indolin-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]⁺.

Ejemplo de Referencia 14



(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 con hielo con sal durante 20 minutos, y la mezcla se agitó enfriando con hielo durante 1 hora. A continuación, se 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 de sodio 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 = 50/1) para proporcionar 3-yodo-4-metil-5-nitrobenzoato de metilo [EjR (14-1)] (40,5 g) en forma de polvo de color amarillo.

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

10 A una solución del compuesto obtenido en el anterior apartado (1) (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 a 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 un compuesto 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 polvo de color amarillo pálido. APCI-MS m/z: 292 [M + H]⁺.

15 (3) 4-Yodo-1H-indazol-6-carboxilato de metilo [EjR (14-3)]:

20 A una suspensión del compuesto obtenido en el anterior apartado (2) (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 una solución de nitrito de sodio (9,20 g) en agua (34 mL) durante 20 minutos. 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 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 polvo de color naranja pálido. APCI-MS m/z: 303 [M + H]⁺.

30 (4) 3-Bromo-4-yodo-1H-indazol-6-carboxilato de metilo [EjR (14-4)]:

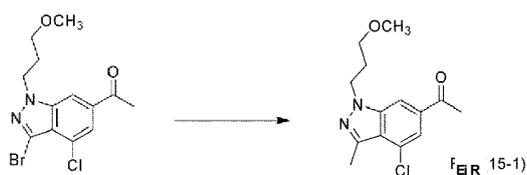
35 El compuesto obtenido en el anterior apartado (3) (24,5 g) se disolvió en ácido acético (720 mL), y después de bloquear la luz, se añadió bromo (8,30 mL) gota a gota a la mezcla a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 40 horas, se añadió bromo (4,15 mL) a la misma 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 añadió tiosulfato de sodio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, y a continuación 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-6-carboxilato de metilo [EjR (14-4)] (27,3 g) en forma de polvo de color amarillo pálido. APCI-MS m/z: 381/383 [M + H]⁺.

45 (5) 3-Bromo-4-yodo-1-(3-metoxipropil)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo [EjR (14-5)]:

50 A una solución del compuesto obtenido en el anterior apartado (4) (22,3 g) en N,N-dimetilformamida (200 mL) se le añadió hidruro de sodio al 60% en aceite (2,81 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla se 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 polvo anaranjado pálido. APCI-MS m/z: 453/455 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 15

60 1-[4-Cloro-1-(3-metoxipropil)-3-metil-1H-indazol-6-il]etanona [EjR (15-1)]:

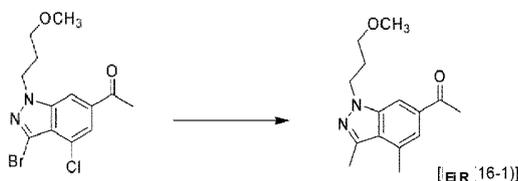


5 A una solución de 1-[3-bromo-4-cloro-1-(3-metoxipropil)-1H-indazol-6-yl]etanona (1,0 g) en 1,4-dioxano (20 mL) se le añadieron carbonato de potasio (1,2 g), trimetilboroxina (0,41 mL) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloropaladio (II) (212 mg) en atmósfera de argón, y la mezcla se calentó agitando a 80°C durante 24 horas. A continuación, se 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-doro-1-(3-metoxipropil)-3-metil-1H-indazol-6-yl]etanona [EjR (15-1)] (392 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

10 APCI-MS m/z: 281/283 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 16

15 1-[1-(3-Metoxipropil)-3,4-dimetil-1H-indazol-6-yl]etanona [EjR (16-1)]:

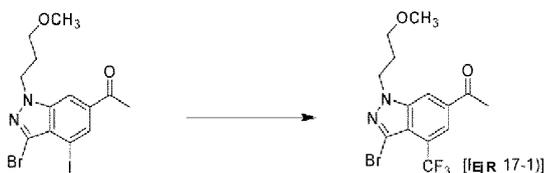


20 A una solución de 1-[3-bromo-4-cloro-1-(3-metoxipropil)-1H-indazol-6-yl]etanona (1,0 g) en 1,4-dioxano (7,5 mL) se le añadieron carbonato de potasio (1,2 g), trimetilboroxina (1,0 mL) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloropaladio (II) (212 mg) en atmósfera de argón, y la mezcla se calentó agitando a 110°C durante 24 horas. A continuación, se 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-yl]etanona [EjR (16-1)] (689 mg) en forma de un aceite de color naranja.

25 APCI-MS m/z: 261 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 17

30 1-[3-Bromo-1-(3-metoxipropil)-4-(trifluorometil)-1H-indazol-6-yl]etanona [EjR (17-1)]:



35 Una mezcla de 1-[3-bromo-4-yodo-1-(3-metoxipropil)-1H-indazol-6-yl]etanona (500 mg), fluorosulfonildifluoroacetato de metilo (1,36 g), hexametilfosforilamida (1,27 g) and yoduro de cobre (I) (337 mg) se calentó agitando 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 un compuesto 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-(trifluorometil)-1H-indazol-6-yl]etanona [EjR (17-1)] (87 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

40 APCI-MS m/z: 379/381 [M + H]⁺.

45 Ejemplo de Referencia 18



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

5

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. La materia insoluble se filtró, 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% en 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.

10

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

15

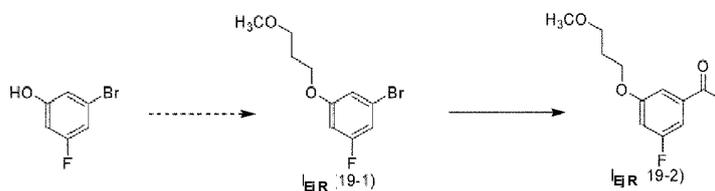
A una solución del compuesto obtenido en el anterior apartado (1) (2,20 g) en acetonitrilo (30 mL) se le añadió Selectfluor (Marca comercial registrada) (3,45 g) y la mezcla se agitó a 80°C durante 15 horas. A continuación, se añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio enfriando con hielo, 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 → 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.

20

APCI-MS m/z: 267 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 19

25 1-[3-Fluoro-5-(3-metoxipropoxi)fenil]etanona [EjR (19-2)]



30

Se añadió 1-bromo-3-fluoro-5-(3-metoxipropoxi)benzene (4,0 g) a agua (30,4 mL), y a continuación se añadieron éter monovinílico 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 agitando a 90°C durante 22 horas. Después de enfriar, se 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.

35

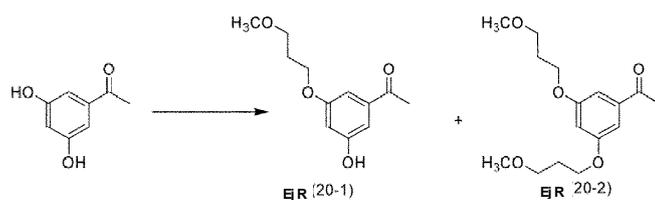
APCI-MS m/z: 227 [M + H]⁺.

40

Se prepara un material de partida [EjR (19-1)] a partir de, por ejemplo, 1-bromo-3-fluorofenol de acuerdo con la manera convencional (tal como el método del Ejemplo de Referencia 7 (3)).

Ejemplo de Referencia 20

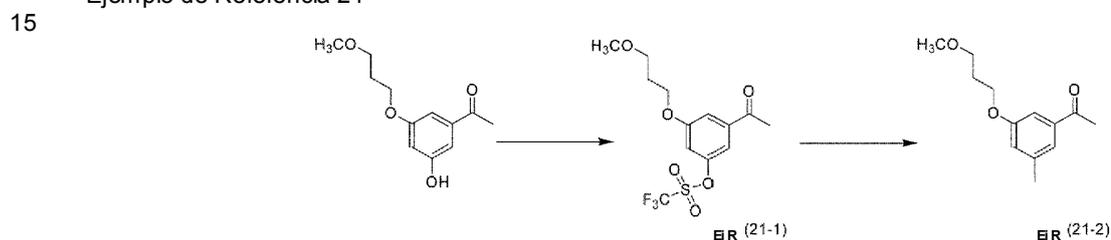
45 1-[3-Hidroxi-5-(3-metoxipropoxi)fenil]etanona [EjR (20-1)]:



5 A una solución de 1-(3,5-dihidroxi)fenil]etanona (10 g) en N,N-dimetilformamida (164 mL) - agua (5 mL) se le añadieron carbonato de potasio (13,6 g) y 4-metilbencenosulfonato de 3-metoxipropilo (16,1 g) y la mezcla se calentó agitando a 80°C durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y a continuación se 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 = 3/1 → 1/1) para proporcionar 1-[3-hidroxi-5-(3-metoxipropoxi)fenil]etanona [EjR (20 - 1)] (4,65 g) en forma de polvo incoloro y 1-[3,5-bis(3-metoxipropoxi)fenil]etanona [EjR (20 - 2)] (4,98 g) en forma de un aceite incoloro.

10 EjR (20-1): APCI-MS m/z: 225 [M + H]⁺.
EjR (20-2): APCI-MS m/z: 297 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 21



(1) 3-Acetil-5-(3-metoxipropoxi)feniltrifluorometanosulfonato [EjR (21-1)]:

20 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 añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (3,67 mL) enfriando con hielo, y a continuación la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. A continuación, se añadió 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 3-acetil-5-(3-metoxipropoxi)feniltrifluorometanosulfonato [EjR (21-1)] (8,22 g) en forma de un aceite de color amarillo.

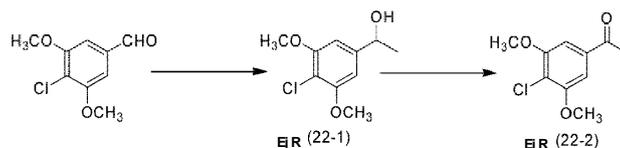
25 APCI-MS m/z: 374 [M + NH₄]⁺.

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

30 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 agitando a 110°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se 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 pardo.

35 APCI-MS m/z: 223 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 22



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

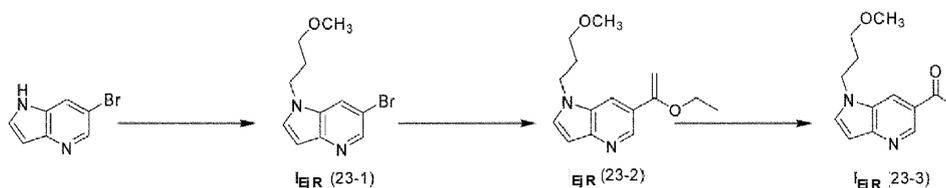
45 A una solución de 4-cloro-3,5-dimetoxibenzaldehído (1,0 g) en tetrahidrofurano (20 mL) se le añadió gota a gota una

solución 3 M de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (1,83 mL) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A continuación, se añadió 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 a continuación 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 polvo incoloro. APCI-MS m/z: 200 [M + H-H₂O]⁺.

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

A una solución del compuesto obtenido en el anterior apartado (1) (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 añadió agua-cloroforno, y se separó mediante filtración un compuesto insoluble a través de Celite, y a continuación 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)etanol [EjR (22-2)] (723 mg) en forma de polvo incoloro. APCI-MS m/z: 215 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 23



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

A una solución de 6-bromo-1-(3-metoxipropil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (1,5 g) en tolueno (30 mL) se le añadieron 1-etoxivinil-tri-n-butilestano (5,65 mL) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (782 mg), y la mezcla se calentó agitando a 110°C durante 30 minutos. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se añadió agua-acetato de etilo, y se filtró un compuesto 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 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 → 1/1) para proporcionar 6-(1-etoxivinil)-1-(3-metoxipropil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina [EjR (23-2)] (1,69 g) en forma de un aceite de color amarillo.

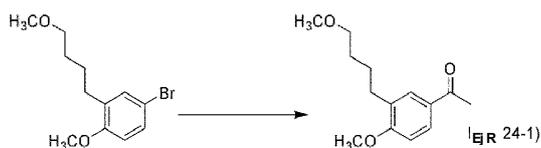
Se obtiene un compuesto de partida [EjR (23-1)] mediante 3-metoxipropilación en N de 6-bromo-1-1H-pirrolo[3,2-b]piridina. APCI-MS m/z: 261 [M + H]⁺.

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

El compuesto obtenido en el anterior apartado (1) (1,69 g) se disolvió en cloroforno (20 mL), y a continuación se 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 añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio enfriando con hielo, y la mezcla se extrajo con cloroforno. 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 = 2/1 → 1/1) para proporcionar 1-[1-(3-metoxipropil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]etanol [EjR (23-3)] (766 mg) en forma de un aceite de color amarillo. APCI-MS m/z: 233 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 24

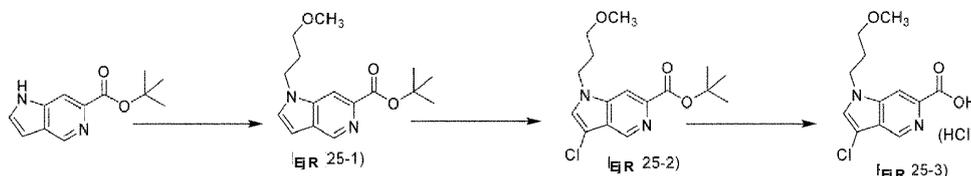
1-[4-Metoxi-3-(4-metoxibutil)fenil]etanol [EjR (24-1)]:



5 A una solución de 4-bromo-1-metoxi-2-(4-metoxibutil)benzoceno (523 mg) en tetrahidrofurano (10 mL) se le añadieron cloruro de litio (326 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (381 mg) y 1-etoxivinil-tri-n-butilestaño (1,11 mL), y la mezcla se calentó agitando 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 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]jetanona [EjR (24-1)] (195 mg) en forma de un aceite de color amarillo. APCI-MS m/z: 237 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 25

15



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

20 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 al 60% en aceite (385 mg) enfriando con hielo, y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación, se 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 = 9/1) 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. APCI-MS m/z: 291 [M + H]⁺.

30

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

35 A una solución del compuesto obtenido en el anterior apartado (1) (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 mediante 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 de terc-butilo [3,2-c]piridin-6-carboxilato [EjR (25-2)] (2,45 g) en forma de polvo incoloro. APCI-MS m/z: 325/327 [M + H]⁺.

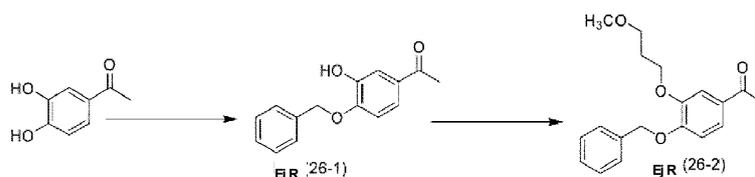
40

(3) Hidrocloruro de ácido 3-cloro-1-(3-metoxipropil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxílico [EjR (25-3)]:

45 El compuesto obtenido en el anterior apartado (2) (2,42 g) se le 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 agua de ácido clorhídrico 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 hidrocloreuro de ácido 3-cloro-1-(3-metoxipropil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxílico [EjR (25-3)] (2,20 g) en forma de polvo de color pardo. ESI-MS m/z: 267/269 [M-H]⁻.

50

Ejemplo de Referencia 26



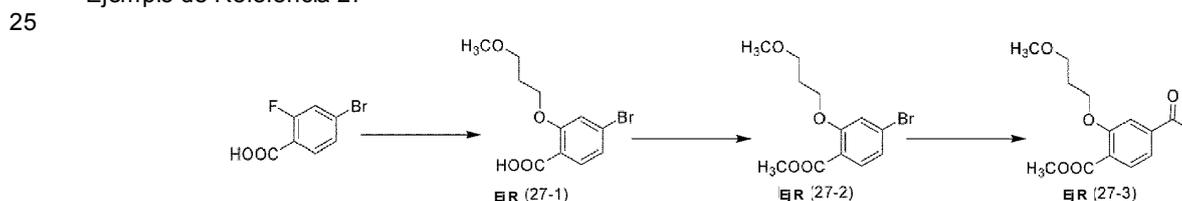
(1) 1-[4-(Benziloxi)-3-hidroxifenil]etanona [EjR (26-1)]:

5 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. La materia insoluble se filtró 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-(benziloxi)-3-hidroxifenil]etanona [EjR (26-1)] (11,0 g) en forma de polvo incoloro. APCI-MS m/z: 243 [M + H]⁺.

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

15 A una solución del compuesto obtenido en el anterior apartado (1) (11,0 g) en acetonitrilo (113 mL) se le añadieron carbonato de potasio (9,37 g) y 4-metilbencenosulfonato de 3-metoxipropilo (13,2 g), y la mezcla se calentó hasta refluxo durante 20 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se 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-(benziloxi)-3-(3-metoxipropil)fenil]etanona [EjR (26-2)] (8,75 g) en forma de polvo incoloro. APCI-MS m/z: 315 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 27



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

30 A una solución de 3-metoxi-1-propanol (5,02 g) en N,N-dimetilformamida (37 mL) se le añadió hidruro de sodio en aceite al 60% (2,05 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. . A continuación, se 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 añadió agua y n-hexano, y a continuación la mezcla disolvente se aciduló con ácido dorrhídrico 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)]:

40 A una mezcla del compuesto obtenido en el anterior apartado (1) (4,42 g) y carbonato de potasio (4,22 g) se le añadió N,N-dimetilformamida (20 mL), y a continuación se 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]⁺.

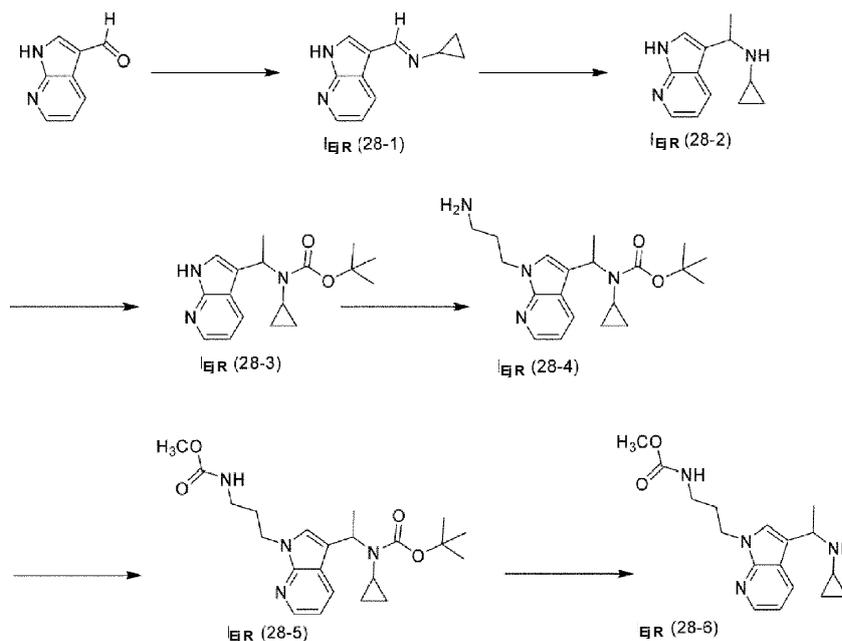
(3) 4-Acetil-2-(3-metoxipropoxi)benzoato de metilo [EjR (27-3)]:

A una solución del compuesto obtenido en los apartados anteriores (2) (4,0 g) en tolueno (44 mL) se le añadieron 1-

etoxivinil-tri-n-butilestaño (8,90 mL) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,85 g), y la mezcla se calentó agitando 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 la materia insoluble se filtró. 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]⁺.

10

Ejemplo de Referencia 28



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

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 polvo incoloro. APCI-MS m/z: 186 [M + H]⁺.

20

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

A una suspensión del compuesto obtenido en el anterior apartado (1) (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. La materia insoluble se filtró 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.

30

35

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

A una solución del compuesto obtenido en el anterior apartado (2) (800 mg) y carbonato de potasio (1,10 g) en

40

tetrahidrofurano (10 mL) - agua (10 mL) se le añadió una solución de dicarbonato de di-t-butilo (786 mg) en tetrahidrofurano (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 la materia insoluble se filtró, 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.

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 anterior apartado (3) (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. A continuación, se añadió hidrodoruro 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 la materia insoluble se filtró, y el 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.

APCI-MS m/z: 359 [M + H]⁺.

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

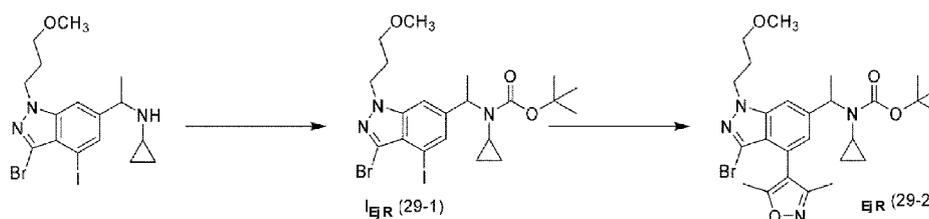
A una solución del compuesto obtenido en el anterior apartado (4) (370 mg) en cloroforno (10 mL) se le añadieron piridina (0,25 mL) y clorofornato de metilo (0,16 mL) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró, y a continuación se trató azeotrópicamente con tolueno. El residuo resultante se disolvió en cloroforno, y se lavó con una solución acuosa 1 normal de hidrogenocarbonato de sodio. 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 = 1/1 → acetato de etilo) para proporcionar [3-(3-{1-[(terc-butoxicarbonil)(ciclopropil)amino]etil}-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]⁺.

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

A una solución del compuesto obtenido en el anterior apartado (5) (187 mg) y 2,6-lutidina (0,157 mL) en diclorometano (4 mL) se le añadió tricloro de trimetilsililo (0,180 µl) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A continuación, se añadieron a la solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y metanol (2 mL) enfriando con hielo, y la mezcla se extrajo con cloroforno. 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: cloroforno → cloroforno/metanol = 5/1 → cloroforno/metanol/agua de amoníaco = 50/10/1) para proporcionar (3-{3-[1-(ciclopropilamino)etil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]propil}carbamato de metilo [EjR (28-6)] (89 mg) en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo de Referencia 29



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

5 A una solución de N-{1-[3-bromo-4-yodo-1-(3-metoxipropil)-1H-indazol-6-il]etil}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 añadió 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
10 cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 9/1 → 4/1) para proporcionar terc-butil N-{1-[3-bromo-4-yodo-1-(3-metoxipropil)-1H-indazol-6-il]etil}ciclopropilcarbamato de terc-butilo [EjR (29-1)] (7,62 g) en forma de un aceite de color amarillo.

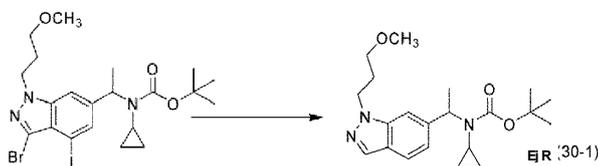
15 (2) {1-[3-Bromo-4-(3,5-dimetilisooxazol-4-il)-1-(3-metoxipropil)-1H-indazol-6-il]etil}ciclopropilcarbamato de terc-butilo [EjR (29-2)]:

A una solución del compuesto obtenido en el anterior apartado (1) (300 mg) y ácido 3,5-dimetilisooxazol-4-borónico (146 mg) en dimetoxietano (5,0 mL) se le añadió una solución acuosa 2M de carbonato de sodio (2,6 mL) bajo argón, y a continuación se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (30 mg), y la mezcla se agitó a 105°C durante 22
20 horas. A continuación, se 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 mediante 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-dimetilisooxazol-4-il)-1-(3-metoxipropil)-1H-indazol-6-il]etil}ciclopropilcarbamato de terc-butilo [EjR (29-2)] (154 mg) en forma de un aceite incoloro.
25 APCI-MS m/z: 547/549 [M + H]⁺.

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

30 Ejemplo de Referencia 30

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

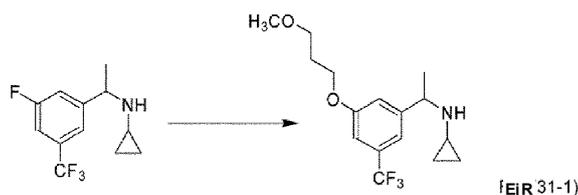


35 A una solución de terc-butil N-{1-[3-bromo-4-yodo-1-(3-metoxipropil)-1H-indazol-6-il]etil}ciclopropilcarbamato (1.0 g) en 1,4-dioxano (20 mL) se le añadieron diisopropiletilamina (0,90 mL) y catalizador de paladio al 10% sobre carbón (200 mg), y la mezcla se agitó en hidrógeno durante 42 horas. La materia insoluble se filtró, y a continuación el producto filtrado se lavó secuencialmente con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio 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 terc-butil ciclopropil{1-[1-(3-metoxipropil)-1H-indazol-6-il]etil}carbamato [EjR (30-1)] (167 mg) en forma de un aceite incoloro.
40 APCI-MS m/z: 374 [M + H]⁺.

45 Ejemplo de Referencia 31

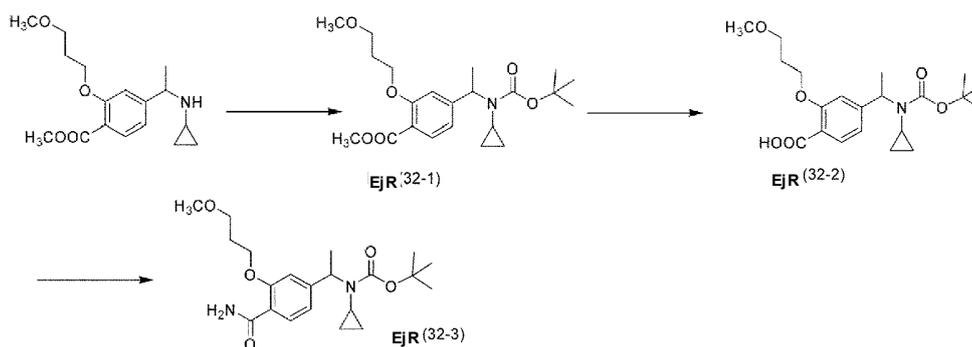
N-{1-[3-(3-Metoxipropil)-5-(trifluorometil)fenil]etil}ciclopropilamina [EjR (31-1)]

50



A una solución de 3-metoxi-1-propanol (0,14 mL) en N,N-dimetilformamida (3,0 mL) se le añadió hidruro de sodio en aceite al 60% (97 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, se añadió gota a gota una solución de N-{1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]etil}ciclopropilamina (300 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 mL), y la mezcla se calentó agitando a 40°C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se 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]etil}ciclopropanamina [EJR (31-1)] (227 mg) en forma de un aceite incoloro. APCI-MS m/z: 318 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 32



15

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

A una solución de 4-{1-(ciclopropilamino)etil}-2-(3-metoxipropoxi)benzoato de metilo (1,20 g) en doroformo (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 (7,62 g) en forma de un aceite incoloro. APCI-MS m/z: 408 [M + H]⁺.

25

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

A una solución del compuesto obtenido en el anterior apartado (1) (1,10 g) en metanol (13,5 mL) se le añadió una 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 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. ESI-MS m/z: 392 [M-H]⁻.

30

35

{1-[4-(Aminocarbonil)-3-(3-metoxipropoxi)fenil]etil}ciclopropilcarbamato de terc-butilo [EJR (32-3)]:

40

A una solución del compuesto obtenido en el anterior apartado (2) (250 mg) en N,N-dimetilformamida (3,2 mL) se le añadieron cloruro de amonio (40,8 mg), diisopropilamina (0,133 mL), hidrodoruro 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]⁺.

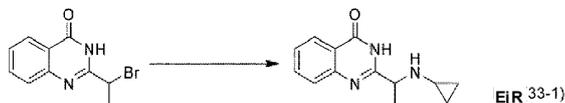
50

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

Ejemplo de Referencia 33

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

5



A una suspensión de 2-(1-bromoetil)quinazolin-4(3H)-ona (2,53 g) en N,N-dimetilformamida (30 mL) se le añadió ciclopropilamina (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 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 diisopropil-éter/acetato de etilo (20:1) para proporcionar 2-[1-(ciclopropilamino)etil]quinazolin-4 (3H)-ona [EjR (33-1)] (1,71 g) en forma de polvo incoloro
APCI-MS m/z: 230 [M + H]⁺.

10

15

Ejemplos de referencia 34 a 100

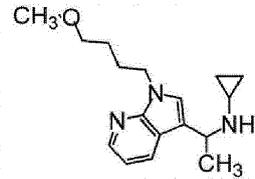
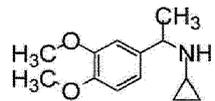
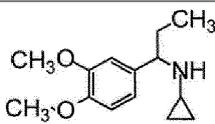
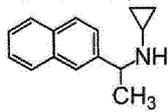
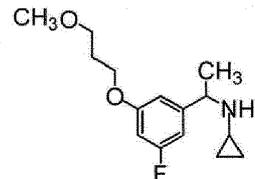
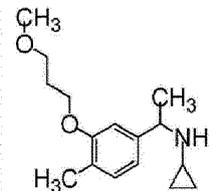
Los siguientes compuestos de los Ejemplos de Referencia 34 a 100 se prepararon de acuerdo con los métodos de los Ejemplos de Referencia anteriores. Cada símbolo de los Métodos A-1 a F se refiere a cada método según los siguientes métodos de los Ejemplos de Referencia.

20

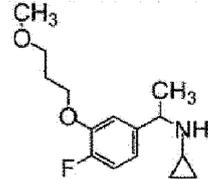
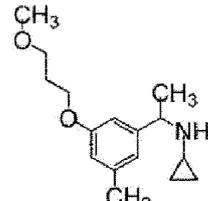
Método A-1	Ejemplo de Referencia 1
Método A-2	Ejemplo de Referencia 2
Método B	Ejemplo de Referencia 3
Método C-1	Ejemplo de Referencia 6
Método C-2	Ejemplo de Referencia 7
Método C-3	Ejemplo de Referencia 8
Método D	Ejemplo de Referencia 28
Método E-1	Ejemplo de Referencia 29
Método E-2	Ejemplo de Referencia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

[Tabla 89.]

Ref.	Fórmula química	Sal	Resultado MS (APCI)	Especie Iónica	Método
34		HCl	280	[M+H] ⁺	B
35		HCl	222	[M+H] ⁺	C-2
36			288	[M+H] ⁺	C-3

Ref.	Fórmula química	Sal	Resultado MS (APCI)	Especie Iónica	Método
					
37			222	[M+H] ⁺	C-2
38			236	[M+H] ⁺	C-2
39		HCl	212	[M+H] ⁺	UN
41			268	[M+H] ⁺	C-2
42			264	[M+H] ⁺	A-2

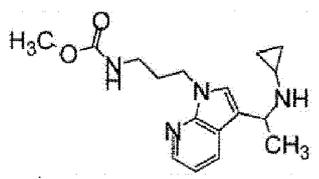
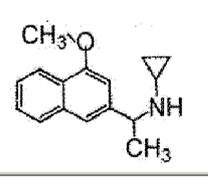
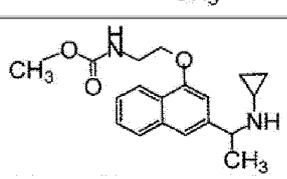
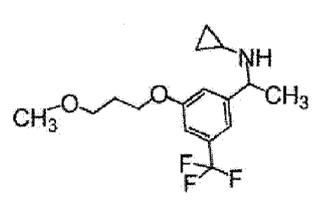
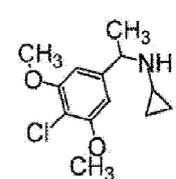
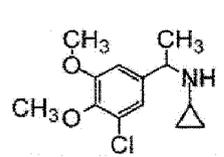
[Tabla 90.]

43			268	[M+H] ⁺	A-2
44			264	[M+H] ⁺	C-2

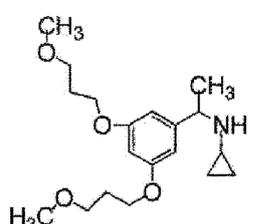
45			280	[M+H] ⁺	C-2
46			302	[M+H] ⁺	C-3
47			306	[M+H] ⁺	C-3
48			322/324	[M+H] ⁺	C-1
49			302	[M+H] ⁺	C-1

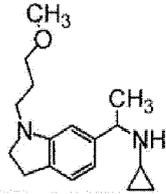
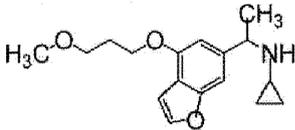
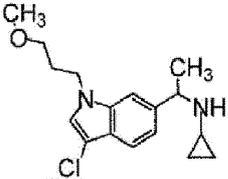
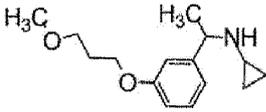
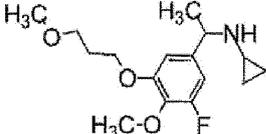
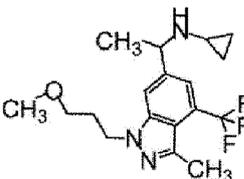
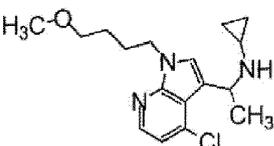
[Tabla 91.]

50			243	[M+H] ⁺	C-2
51			275	[M+H] ⁺	C-2
52		HCl	298	[M+H] ⁺	C-2

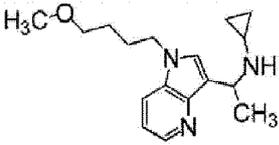
53		317	[M+H] ⁺	re
54		242	[M+H] ⁺	segundo
55		329	[M+H] ⁺	segundo
56		318	[M+H] ⁺	E-3
57		256/258	[M+H] ⁺	C-2
58		256/258	[M+H] ⁺	C-2

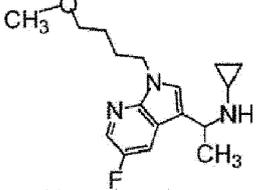
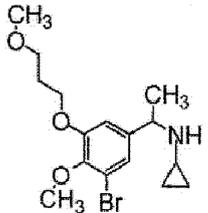
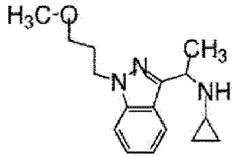
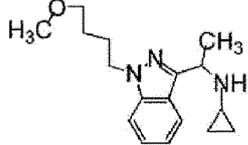
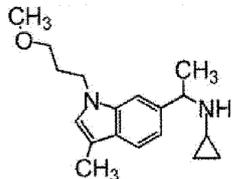
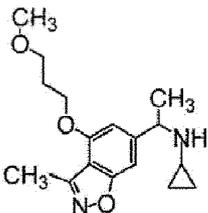
[Tabla 92.]

59		338	[M+H] ⁺	C-2
61		275	[M+H] ⁺	C-1

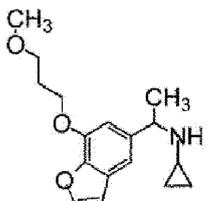
				
63		290	[M+H] ⁺	C-2
64		307/309	[M+H] ⁺	C-1
65		250	[M+H] ⁺	C-2
66		298	[M+H] ⁺	segundo
67		356	[M+H] ⁺	C-1
68		322/324	[M+H] ⁺	C-3

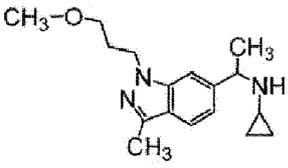
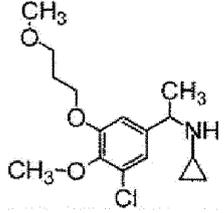
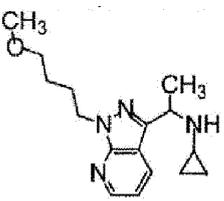
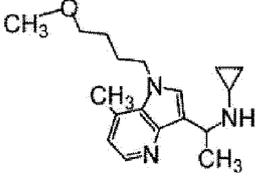
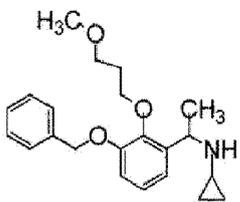
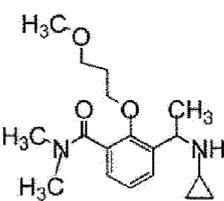
[Tabla 93.]

69		288	[M+H] ⁺	C-3
70		306	[M+H] ⁺	C-3

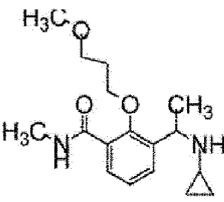
				
71		358/360	[M+H] ⁺	C-2
72		274	[M+H] ⁺	C-3
73		288	[M+H] ⁺	C-3
74		287	[M+H] ⁺	C-1
75		305	[M+H] ⁺	C-2

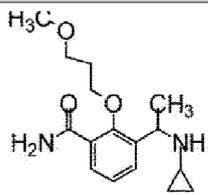
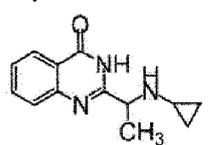
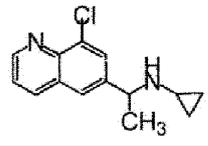
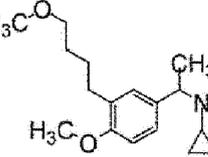
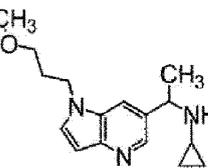
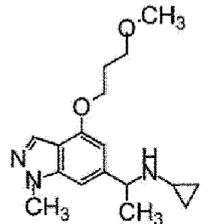
[Tabla 94.]

76		290	[M+H] ⁺	C-2
77		288	[M+H] ⁺	C-1

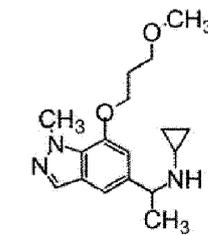
				
78		314/316	[M+H] ⁺	C-2
79		289	[M+H] ⁺	C-3
80		302	[M+H] ⁺	C-3
82		356	[M+H] ⁺	C-2
83		321	[M+H] ⁺	E-4

[Tabla 95.]

84		307	[M+H] ⁺	E-4
85		293	[M+H] ⁺	E-4

				
86		230	[M+H] ⁺	F
87		247/249	[M+H] ⁺	C-2
88		278	[M+H] ⁺	C-2
89		274	[M+H] ⁺	C-1
90		304	[M+H] ⁺	C-2

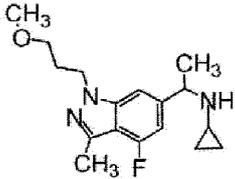
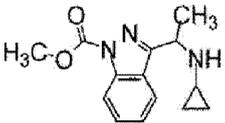
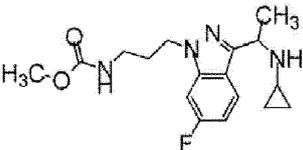
[Tabla 96.]

91		304	[M+H] ⁺	C-2
92		383	[M+H] ⁺	E-1

93			292	[M+H] ⁺	C-1
94			316	[M+H] ⁺	C-2
95			288	[M+H] ⁺	C-1

[Tabla 97.]

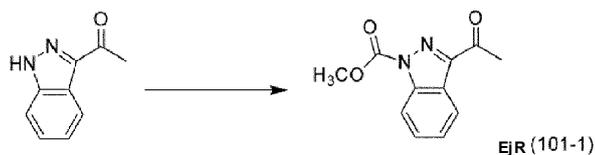
96			308/310	[M+H] ⁺	C-1
97			274	[M+H] ⁺	E-2
98			306	[M+H] ⁺	C-1

				
99		260	[M+H] ⁺	C-1
100		335	[M+H] ⁺	C-1

Ejemplo de Referencia 101

3-Acetil-1H-indazol-1-carboxilato de metilo

5

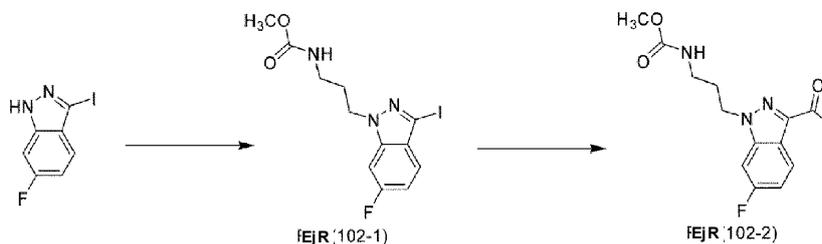


10 A una solución de 1-(1H-indazol-3-il)etanona (5,0 g) y trietilamina (6,53 mL) en dloroformo (80 mL) se le añadió gota a gota una solución de clorocarbonato de metilo (3,24 g) en cloroformo (20 mL) enfriando con hielo durante 1 hora, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La 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 polvo incoloro.

15

Ejemplo de Referencia 102

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



20

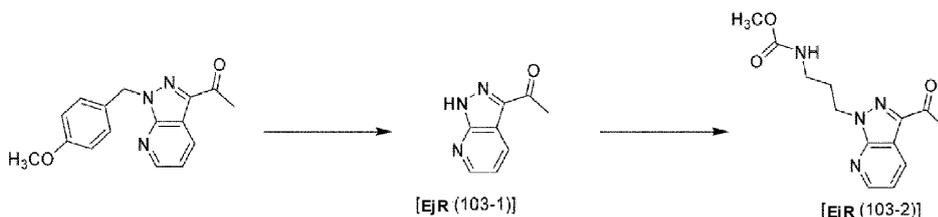
25 (1) A una solución de 6-fluoro-3-yodo-1H-indazol (1,5 g) y (3-bromopropil)carbamato de metilo (1,68 g) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se le añadió carbonato de potasio (1,58 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo y la 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 1-etoxivinil-tri-n-butilestaño (1,03 g) y didorobis(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 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 añadió ácido clorhídrico 1 normal (5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y a continuación la materia insoluble se filtró. 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]⁺.

15 Ejemplo de Referencia 103

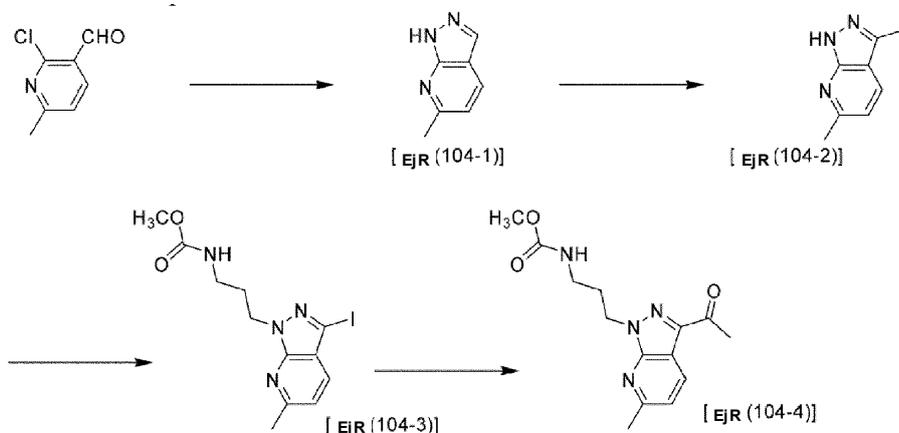


1) A 1-[1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]etanona (3,14 g) se le añadió ácido trifluoroacético (20 mL), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 días. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo, y a continuación se lavó 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 (eluyente: 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 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. APCI-MS m/z: 277 [M + H]⁺.

35

Ejemplo de Referencia 104



40 1) A una mezcla de 2-cloro-6-metilnicotinaldehído (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 añadió una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, 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 polvo de color pardo.

APCI-MS m/z 134 [M + H]⁺.

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 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 precipitado mencionado anteriormente y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroforno → cloroforno/metanol = 19/1) para proporcionar 3-yodo-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina [EjR (104-2)] (6,48 g) en forma de polvo de color pardo.

APCI-MS m/z 260 [M + H]⁺.

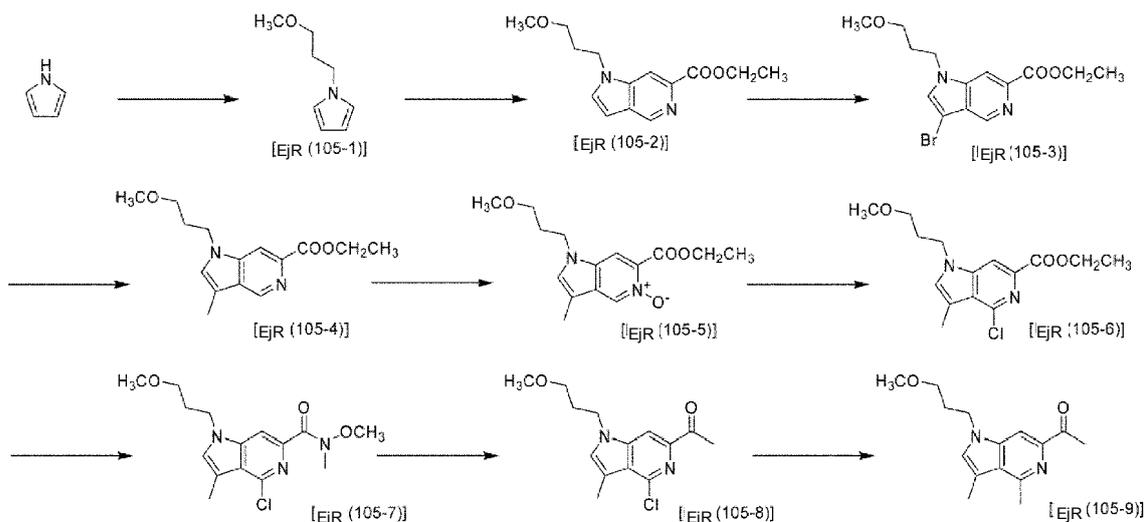
3) 3-Iodo-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina y (3-bromopropil)carbamato de metilo se trataron de una manera similar al Ejemplo de Referencia 102 (1) para proporcionar metil [3-(3-yodo-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)propil]carbamato [EjR (104-3)] en forma de polvo incoloro.

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 etoxivinil-tri-n-butilestaño se trataron de una manera similar al Ejemplo de Referencia 102(2) para proporcionar [3-(3-acetil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)propil]carbamato [EjR (104-4)] en forma de polvo incoloro.

APCI-MS m/z 291 [M + H]⁺.

25 Ejemplo de Referencia 105



1) A una solución de 1H-pirrol (5,0 g) en N,N-dimetilformamida (40 mL) se le añadió gota a gota hidruro de sodio (3,58 g) enfriando con hielo, y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación, se 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 durante 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 polvo incoloro.

2) Una solución de 1-(3-metoxipropil)-1H-pirrol (3,92 g), 3-dimetilamino-2-(dimetilaminometileno)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 reflujo 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-pirroló[3,2-c]piridin-6-carboxilato de etilo [EjR (105-2)] (4,79 g) en forma de un aceite de color pardo.

APCI-MS m/z: 263 [M + H]⁺.

5 3) A una solución de 1-(3-metoxipropil)-1H-pirroló[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 concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante 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-pirroló[3, 2-c]piridin-6-carboxilato de etilo [EjR (105-3)] (2,12 g) en forma de un aceite de color amarillo.

10 APCI-MS m/z: 341/343 [M + H]⁺.

15 4) A una solución de 3-bromo-1-(3-metoxipropil)-1H-pirroló[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-dicidohexilfosfino-2',4',6'-trioisopropil-1,1'-bifenilo (X-Phos) (297 mg) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (228 mg) bajo argón, y la mezcla se agitó a 110°C durante 15 horas. La solución de reacción se enfrió, y a continuación se 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-pirroló[3,2-c]piridin-6-carboxilato de etilo [EjR (105-4)] (831 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

20 APCI-MS m/z: 277 [M + H]⁺.

25 5) A una solución de 1-(3-metoxipropil)-3-metil-1H-pirroló[3,2-c]piridin-6-carboxilato de etilo (100 mg) en cloroformo (2 mL) se le añadió ácido meta-cloroperoxisbenzoico (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 mediante 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-pirroló[3,2-c]piridin-6-carboxilato de etilo 5-óxido [EjR (105-5)] (41 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

30 APCI-MS m/z: 293 [M + H]⁺.

35 6) Una solución de 1-(3-metoxipropil)-3-metil-1H-pirroló[3,2-c]piridin-6-carboxilato de etilo 5-óxido (40 mg) en oxocloruro 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-pirroló de etilo [3,2-c]piridin-6-carboxilato [EjR (105-6)] (23 mg) en forma de polvo incoloro.

40 APCI-MS m/z: 311/313 [M + H]⁺.

45 7) A una solución de 4-cloro-1-(3-metoxipropil)-3-metil-1H-pirroló[3,2-c]piridin-6-carboxilato de etilo (290 mg) en etanol (6 mL) se le añadió una solución acuosa 2 normal de hidróxido de sodio (0,95 mL) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. A continuación, se añadió ácido clorhídrico 2 normal (0,95 mL) enfriando con hielo, y a continuación la solución de reacción se concentró. A una solución del residuo en cloroformo (6 mL) se le añadieron hidrocloreuro de N,O-dimetilhidroxiamina (137 mg), hidrocloreuro 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-pirroló[3,2-c]piridin-6-carboxamida [EjR (105-7)] (277 mg) en forma de un aceite incoloro.

50 APCI-MS m/z: 326/328 [M + H]⁺.

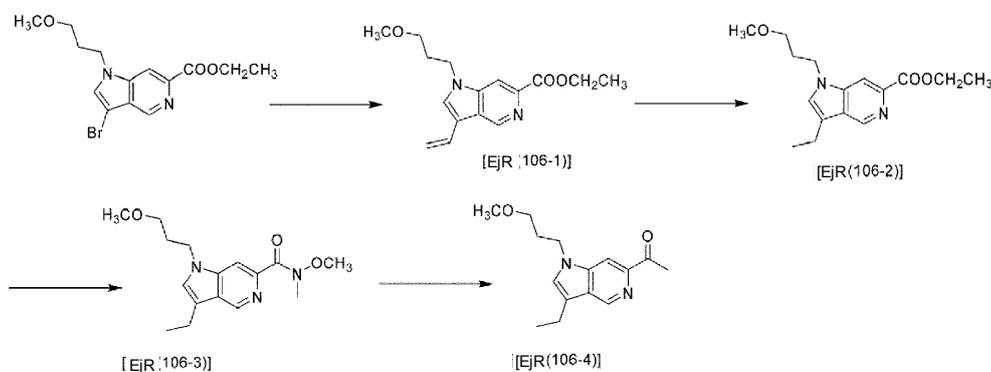
55 8) La 4-cloro-N-metoxi-1-(3-metoxipropil)-N,3-dimetil-1H-pirroló[3,2-c]piridin-6-carboxamida y bromuro de metilmagnesio se trataron de una manera similar al Ejemplo de Referencia 6(5) para proporcionar 1-[4-cloro-1-(3-metoxipropil)-3-metil-1H-pirroló[3,2-c]piridin-6-il]etanona [EjR (105-8)] en forma de polvo incoloro.

60 APCI-MS m/z: 281/283 [M + H]⁺.

9) A una solución de 1-[4-cloro-1-(3-metoxipropil)-3-metil-1H-pirroló[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-dicidohexilfosfino-2',4',6'-trioisopropil-1,1'-bifenilo (X-Phos) (17 mg) y tris (dibencilidenacetona)dipaladio (8 mg) bajo argón, y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió, y a continuación se 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

5 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]jetanona [EjR (105-9)] (105 mg) en forma de un aceite incoloro.
APCI-MS m/z: 261 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 106



10 1) A una solución de 3-bromo-1-(3-metoxipropil)-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'-trisisopropil-1,1'-bifenilo (X-Phos) (56 mg) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (27 mg) bajo argón, y la mezcla se agitó a 100°C durante 1 hora. La solución de reacción se enfrió, y a continuación se 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) para proporcionar 1-(3-metoxipropil)-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.

15 APCI-MS m/z: 289 [M + H]⁺.
20 2) A una solución de 1-(3-metoxipropil)-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. La materia insoluble se separó mediante filtración, 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: n-hexano/acetato de etilo = 9/1 → 1/1) para proporcionar 3-etil-1-(3-metoxipropil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxilato de etilo [EjR (106-2)] (294 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

25 APCI-MS m/z: 291 [M + H]⁺.
30 3) El 3-etil-1-(3-metoxipropil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxilato de etilo se trató con solución acuosa de hidróxido de sodio e hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxiamina de una manera similar al Ejemplo de Referencia 105(7) para proporcionar 3-etil-N-metoxi-1-(3-metoxipropil)-N-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxamida [EjR (106-3)] en forma de un aceite de color amarillo pálido.

35 APCI-MS m/z: 306 [M + H]⁺.
4) La 3-etil-N-metoxi-1-(3-metoxipropil)-N-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxamida y bromuro de metilmagnesio se trataron de una manera similar al Ejemplo de Referencia 6(5) para proporcionar 1-[3-etil-1-(3-metoxipropil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il]jetanona [EjR (106-4)] en forma de un aceite de color amarillo pálido.

APCI-MS m/z: 261 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 107



40 El 4-bromo-1-metoxi-2-(4-metoxibutil)benceno y 1-etoxivinil-tri-n-butilestaño se trataron de una manera similar al Ejemplo de Referencia 27(3) para proporcionar 1-[4-metoxi-3-(4-metoxibutil)fenil]jetanona en forma de un aceite de color amarillo.

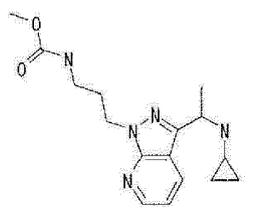
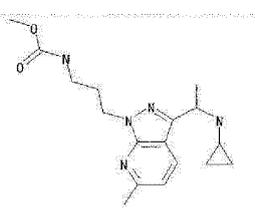
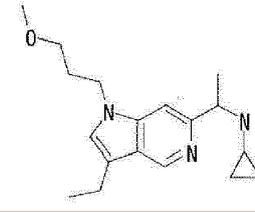
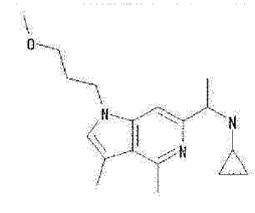
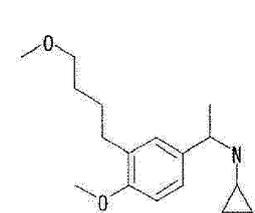
45 APCI-MS m/z: 237 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 108 a 112

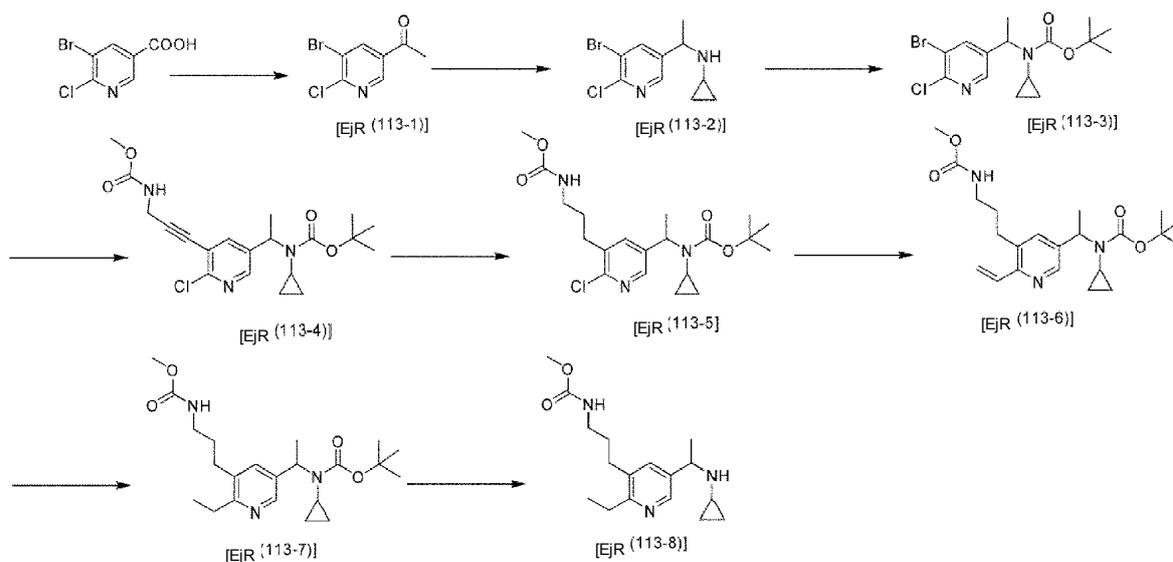
Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 103 a 107 se trataron de una manera similar al Ejemplo de Referencia 6-(6) para proporcionar los siguientes compuestos.

5

[Tabla 98]

Núm. Ref.	Fórmula química	Sal	Peso molecular	Forma	Resultado MS APCI	Especie Iónica
108			317.3861	Aceite	318	[M + H] ⁺
109			331.4127	Aceite	332	[M + H] ⁺
110			301.4265	Aceite	302	[M + H] ⁺
111			301.4265	Aceite	302	[M + H] ⁺
112			277.4018	Aceite	278	[M + H] ⁺

Ejemplo de Referencia 113



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

APCI-MS m/z: 234/236 [M + H]⁺.

2) La 1-(5-bromo-6-cloropiridin-3-il)etanona y ciclopropilamina se trataron de una manera similar al Ejemplo de Referencia 6(6) para proporcionar N-[1-(5-bromo-6-cloropiridin-3-il)etil]ciclopropilamina [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)etil]ciclopropilamina (2,47 g) en acetato de etilo (15 mL)-tetrahydrofurano (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)etil]ciclopropilcarbamato 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)etil]ciclopropilcarbamato de t-butilo (530 mg) en N,N-dimetilformamida (8 mL) se le añadieron prop-2-in-1-ilcarbamato de metilo (384 mg), trietilamina (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 la materia insoluble se separó mediante filtración. 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 mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 4/1 → 1/1) para proporcionar [3-(5-{1-[(terc-butoxicarbonil)(ciclopropil)amino]etil]-2-cloropiridin-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) El [3-(5-{1-[(terc-butoxicarbonil)(ciclopropil)amino]etil]-2-cloropiridin-3-il)prop-2-in-1-il]carbamato de metilo se redujo de la misma manera que Ejemplo 296(5) para proporcionar [3-(5-{1-[(terc-butoxicarbonil)(ciclopropil)amino]etil]-2-cloropiridin-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)(ciclopropil)amino]etil]-2-cloropiridin-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 mediante filtración un compuesto 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.

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. La materia insoluble se separó mediante filtración, 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: clorofomo → clorofomo/metanol = 4/1) para proporcionar [3-(5-{1-[(terc-butoxicarbonil)(ciclopropil)amino]etil}-2-etilpiridin-3-il)propil]carbamato de metilo [EjR (113-7)] (210 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

APCI-MS m/z: 406 [M + H]⁺.

8) A una solución de [3-(5-{1-[(terc-butoxicarbonil)(ciclopropil)amino]etil}-2-etilpiridin-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 clorofomo. 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: clorofomo → clorofomo/metanol = 20/1) para proporcionar (3-{5-[1-(ciclopropilamino)etil]-2-etilpiridin-3-il}propil]carbamato de metilo [EjR (113-8)] (142 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

APCI-MS m/z: 306 [M + H]⁺.

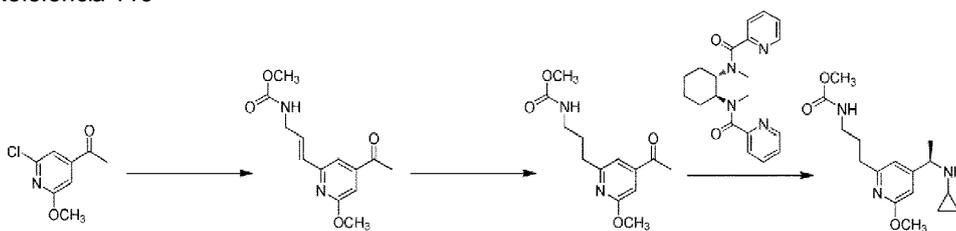
Ejemplo de Referencia 114



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-en-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.

APCI-MS m/z: 242 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 115



(1) A una solución de 1-(2-cloro-6-metoxypyridin-4-il)etanona (12,3 g) en dimetoxietano (490 mL) se le añadieron éster metílico de ácido [(2E)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborano-2-il)prop-2-en-1-il]carbámico (16,0 g), carbonato de potasio 2M (69 mL) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,84 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar la solución de reacción, se añadió agua a la misma, 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 = 7/1 → 1/1) para proporcionar [(2E)-3-(4-acetil-6-metoxypyridin-2-il)prop-2-en-1-il]carbamato de metilo (11,8 g).

APCI-MS m/z: 265 [M + H]⁺.

(2) A una solución de [(2E)-3-(4-acetil-6-metoxypyridin-2-il)prop-2-en-1-il]carbamato de metilo (2,70 g) en acetato de etilo (140 mL) se le añadió paladio sobre carbono al 10% (270 mg) y la mezcla se agitó en hidrógeno durante 10 minutos. La materia insoluble se separó mediante filtración a través de Celite, y el

residuo resultante obtenido por concentración del producto filtrado a presión reducida se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 6/1 → 1/2) (eluyente: cloroforno → cloroforno/metanol = 20/1) para proporcionar éster metílico de ácido [3-(4-acetil-6-metoxipiridin-2-il)propil]carbámico (1,68 g).

5 APCI-MS m/z: 267 [M + H]⁺.

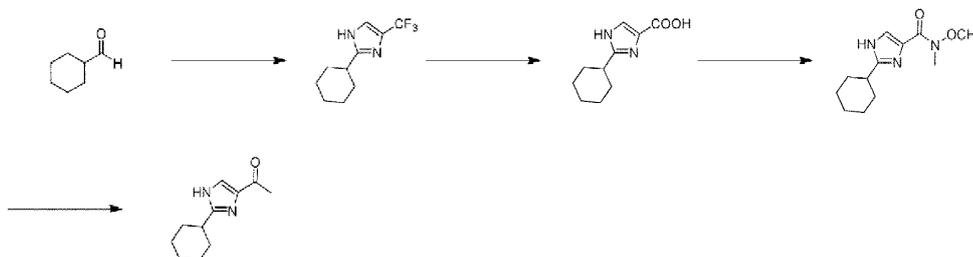
(3) A una solución de éster metílico del ácido [3-(4-acetil-6-metoxipiridin-2-il)propil]carbámico (5,49 g) en etanol (110 mL) se le añadieron ciclopropilamina (5,71 mL) y ácido acético (1,77 mL) y la mezcla se agitó a 60°C durante 18 horas. Después de concentrar la solución de reacción, se añadió acetato de etilo al residuo resultante enfriando con hielo, y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio para alcalinizar la solución. Después de una operación de preparación 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 para proporcionar {3-[4-(N-ciclopropiletanimidoil)-6-metoxipiridin-2-il]propil}carbamato de metilo (6,78 g).

10 APCI-MS m/z: 306 [M + H]⁺.

(4) A una solución de {3-[4-(N-ciclopropiletanimidoil)-6-metoxipiridin-2-il]propil}carbamato de metilo (6,30 g) y N,N'-(1S,2S)-ciclohexano-1,2-diilbis(N-metilpiridin-2-carboxamida) (727 mg) en diclorometano (120 mL) se le añadió ácido acético (1,42 mL) enfriando con hielo, y a continuación se añadió triclorosilano (8,32 mL) gota a gota y la mezcla se agitó enfriando con hielo durante 4 horas. A la solución de reacción se añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y metanol enfriando con hielo, y a continuación se añadió carbonato de potasio hasta que la mezcla se alcalinizó, y a continuación se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. La materia insoluble se eliminó mediante Celite, y se lavó con cloroforno. Después de extraer el producto filtrado con cloroforno, 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: n-hexano/acetato de etilo = 2/1 → 1/1) para proporcionar metil (3-{4-[(1R)-1-(ciclopropilamino)etil]-6-metoxipiridin-2-il}propil)carbamato de metilo (5,65 g).

25 APCI-MS m/z: 308 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 116



30 (1) A una solución de 3,3-dibromo-1,1,1-trifluoroacetona (5,76 g) en agua (20 mL) se le añadió acetato de potasio (3,84 g) y la mezcla se agitó a 90°C durante 0,5 horas. Después de que la solución de reacción volviera a la temperatura ambiente, se añadieron a la misma metanol (20 mL), tetrahidrofurano (20 mL), agua amoniacal (40 mL) y ciclohexanal (2,0 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción para la extracción. 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 suspendió en n-hexano (10 mL), y a continuación se filtró para proporcionar 2-ciclohexil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol (2,1 g).

35 APCI-MS m/z: 219 [M + H]⁺.

(2) A 2-ciclohexil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol (2,0 g) se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 normal (12 mL), y a continuación la mezcla se agitó a 60°C durante 0,5 horas, y adicionalmente a 100°C durante 2 horas. La solución de reacción retomó a la temperatura ambiente, y a continuación la materia insoluble se filtró a través de Celite. El producto filtrado resultante se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 2-ciclohexil-1H-imidazol-4-carboxílico (4,0 g).

40 APCI-MS m/z: 195 [M + H]⁺.

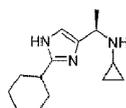
(3) A ácido 2-ciclohexil-1H-imidazol-4-carboxílico (2,0 g) se le añadió cloruro de tionilo (20 mL), y la mezcla se agitó a reflujo durante 2 horas. Después la solución de reacción retomó a la temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. Se añadió gota a gota una solución del residuo resultante en cloroforno (20 mL) a una solución de hidrodoruro de N,O-dimetilhidroxilamina en cloroforno (20 mL)-hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió cloroforno a la mezcla de reacción para la extracción. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se suspendió en n-hexano (10 mL), y a continuación se filtró para proporcionar 2-ciclohexil-N-metoxi-N-metil-1H-imidazol-4-carboxamida (650 mg).

APCI-MS m/z: 238 [M + H]⁺.

(4) A una solución de 2-ciclohexil-N-metoxi-N-metil-1H-imidazol-4-carboxamida (640 mg) en tetrahidrofurano (10 mL) se le añadió gota a gota una solución en éter dietílico de bromuro de metilmagnesio (3,6 mL) enfriando con hielo, y a continuación la mezcla se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Se añadió gota a gota una solución adicional en éter dietílico de bromuro de metilmagnesio (3,6 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio 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 se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/metanol = 1/0 → 19/1) para proporcionar 1-(2-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)etanona (330 mg).

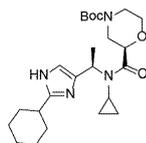
APCI-MS m/z: 193 [M + H]⁺.

(5) La 1-(2-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)etanona se trató análogamente al Ejemplo de Referencia 115-(4) para proporcionar N-[(1R)-1-(2-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)etil]ciclopropilamina.



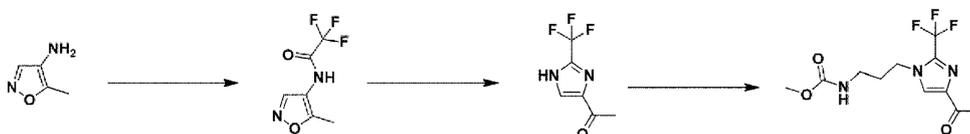
APCI-MS m/z: 234 [M + H]⁺.

(6) La N-[(1R)-1-(2-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)etil]ciclopropilamina se trató análogamente al Ejemplo 1-(1) para proporcionar (2R)-2-[[[(1R)-1-(2-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)etil]](ciclopropil)carbamoil]morfolin-4-carboxilato de terc-butil.



APCI-MS m/z: 447 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 117



(1) A 5-metil-1,2-oxazol-4-amina (1,78 g) se le añadió ácido trifluoroacético anhidro (18 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La solución de reacción se trató azeotrópicamente con tolueno, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 87/13 → 67/33) para proporcionar 2,2,2-trifluoro-N-(5-metil-1,2-oxazol-4-il) acetamida (2,48 g).

APCI-MS m/z: 195 [M + H]⁺.

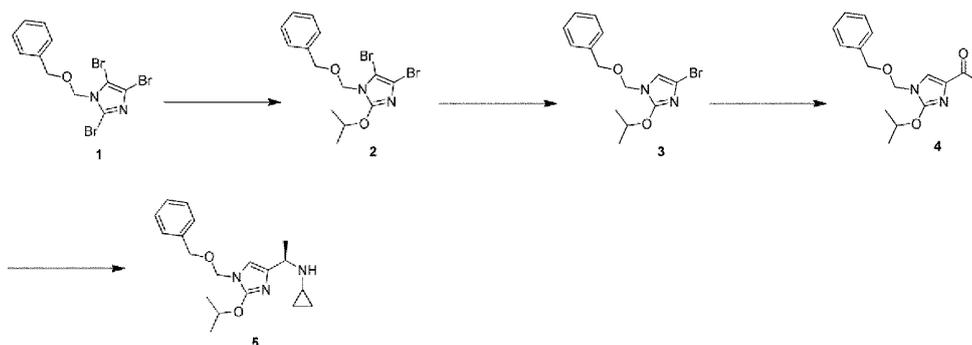
(2) A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-(5-metil-1,2-oxazol-4-il) acetamida (2,48 g) en etanol (18 mL) se le añadió paladio al 10% sobre carbón (1,0 g) bajo atmósfera de hidrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Un insoluble se filtró a través de Celite, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. A una solución del residuo resultante en etanol (150 mL) se le añadió hidróxido de sodio (562 mg) y la mezcla se agitó a 95°C durante 30 minutos. Después de que la solución de reacción volviera a la temperatura ambiente, se colocó cloruro de amonio (820 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se suspendió en acetona (30 mL), y la materia insoluble se separó mediante filtración a través de Celite. El producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se suspendió en éter diisopropílico (30 mL), y a continuación se filtró para proporcionar 1-[2-(trifluorometil)-1H-imidazol-4-il]etanona (1,97 g).

APCI-MS m/z: 179 [M + H]⁺.

(3) A una solución de 1-[2-(trifluorometil)-1H-imidazol-4-il]etanona (1,80 g) en N,N-dimetilformamida (50 mL) se le añadieron carbonato de potasio (4,19 g), (3-bromopropil)carbamato de metilo (2,97 g) en solución de N,N-dimetilformamida (16 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó, en corriente de nitrógeno, a temperatura ambiente durante 2 días. La solución de reacción se diluyó con un exceso de acetato de etilo, y

se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 60/40 → 37/63). El polvo obtenido después de la evaporación de un disolvente se suspendió en éter diisopropílico, y el precipitado se filtró y se lavó con éter diisopropílico para proporcionar éster metílico de ácido {3-[4-acetil-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]propil}carbámico (1,36 g) en forma de polvo incoloro. APCI-MS m/z: 294 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 118



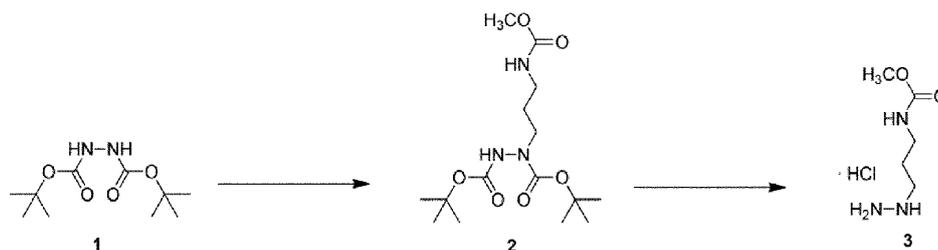
(1) A una solución de 2-propanol (3,6 mL) en N,N-dimetilformamida (80 mL), enfriando con hielo, se le añadió hidruro de sodio al 60% (1,88 g) en pequeñas porciones, y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añadió 1-[(benziloxy)methyl]-2,4,5-tribromo-1H-imidazol (10,0 g) en N,N-dimetilformamida (30 mL) gota a gota enfriando con hielo, y la mezcla se agitó enfriando con hielo durante 30 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante 3 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 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 = 30/1 → 20/1) para proporcionar 1-[(benziloxy)methyl]-4,5-dibromo-2-(propan-2-iloxy)-1H-imidazol (6,78 g). APCI-MS m/z: 403/405/407 [M + H]⁺.

(2) A una solución de 1-[(benziloxy)methyl]-4,5-dibromo-2-(propan-2-iloxy)-1H-imidazol (5,0 g) en tetrahidrofurano (20 mL)-éter dietílico (140 mL) se le añadió gota a gota, a -78°C, una solución 1,63 M de n-butil litio en hexano (7,59 mL), y la mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos. A -78°C, se añadió gota a gota una solución de n-butil litio 1,63 M en hexano (1,52 mL), y la mezcla se agitó a -78°C durante 15 minutos. A la solución de reacción se le añadió agua y 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-[(benziloxy)methyl]-4-bromo-2-(propan-2-iloxy)-1H-imidazol (3,44 g). APCI-MS m/z: 325/327 [M + H]⁺.

(3) En atmósfera de nitrógeno, se añadió una solución de 1-[(benziloxy)methyl]-4-bromo-2-(propan-2-iloxy)-1H-imidazol (2,25 g) en 1,4-dioxano (70 mL) 1-etoxivinil-tri-n-butilestaño (3,00 g) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (800 mg), y la mezcla se agitó a 100°C durante 4 horas. Se añadió a esto 1-etoxivinil-tri-n-butilestaño (1,50 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (200 mg), y la mezcla se agitó a 100°C durante 4 horas. Después de que la solución de reacción volviera a la temperatura ambiente, se añadió a la misma ácido clorhídrico acuoso 2 normal (70 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Enfriando con hielo, se añadieron a la misma una solución acuosa 2 normal de hidróxido de sodio (70 mL) y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La materia insoluble se filtró a través de Celite, y 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 = 20/1 → 1/1) para proporcionar 1-{1-[(benziloxy)methyl]-2-(propan-2-iloxy)-1H-imidazol-4-il}etanona (960 mg). APCI-MS m/z: 289 [M + H]⁺.

(4) La 1-{1-[(benziloxy)methyl]-2-(propan-2-iloxy)-1H-imidazol-4-il}etanona se trató de una manera análoga a la del Ejemplo de Referencia 115-(4) para proporcionar N-[(1R)-1-{1-[(benziloxy)methyl]-2-(propan-2-iloxy)-1H-imidazol-4-il}etil]ciclopropilamina. APCI-MS m/z: 330 [M + H]⁺.

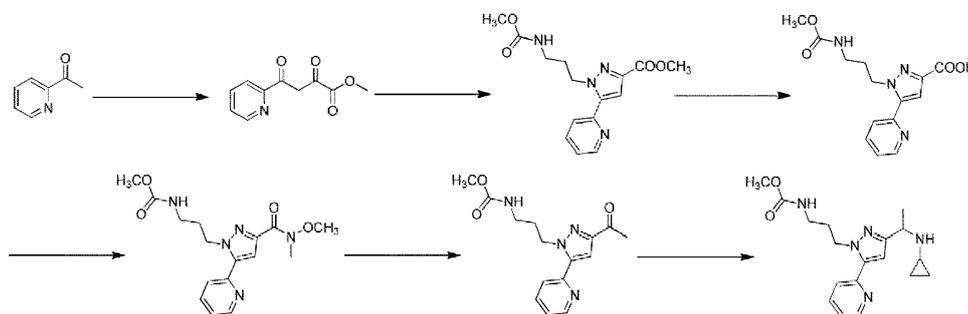
Ejemplo de Referencia 119



(1) A una solución de hidrazin-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (50,0 g) en N,N-dimetilformamida (200 mL), enfriando con hielo, se le añadió hidruro de sodio al 60% (9,47 g) en pequeñas porciones, y la mezcla se agitó enfriando con hielo durante 30 minutos. Enfriando con hielo, se añadió gota a gota (3-bromopropil)carbamato de metilo (50,6 g) en N,N-dimetilformamida (50 mL), y a continuación 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 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 = 7/1 → 3/1) para proporcionar 1-(3-[(metoxicarbonil)amino]propil)hidrazin-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (35,0 g). APCI-MS m/z: 365 [M + NH₄]⁺.

(2) A una solución de 1-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}hidrazin-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (35,0 g) en cloroforno (210 mL) se le añadió gota a gota una solución 4 normal de cloruro de hidrógeno-1,4-dioxano (210 mL) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se suspendió en éter isopropílico, y a continuación se filtró para proporcionar hidrocioruro de (3-hidrazinilpropil)carbamato de metilo (18,1 g). ESI-MS m/z: 148 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 120



(1) A una solución de 1-(piridin-2-il)etanona (23,38 g) y oxalato de dimetilo (27,35 g) en metanol (40 mL) se le añadió gota a gota una solución de metóxido de sodio al 28% en metanol (74,47 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa al 10% de ácido cítrico hasta que se aciduló, 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 se concentró a presión reducida. El residuo resultante se suspendió en n-hexano/acetato de etilo (= 30/1), y a continuación se filtró para proporcionar 2,4-dioxo-4-(piridin-2-il)butanoacidometilo (35,75 g). APCI-MS m/z: 208 [M + H]⁺.

(2) A 2,4-dioxo-4-(piridin-2-il)butanoácidometilo (6,0 g) e hidrocioruro de (3-hidrazinopropil)carbamato de metilo (5,32 g) se le añadió metanol (120 mL), y la mezcla se agitó a 60°C durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, y al residuo resultante se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, 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 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 → 1/4) para proporcionar 1-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}-5-(piridin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (6,68 g). APCI-MS m/z: 319 [M + H]⁺.

(3) A 1-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}-5-(piridin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (300 mg) se le añadió una solución acuosa 1 normal de hidróxido de sodio (1,88 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa de ácido cítrico al 10% hasta que se aciduló, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada,

se secó sobre sulfato de sodio, se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 1-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}-5-(piridin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico (299 mg).

APCI-MS m/z 305 [M + H]⁺.

(4) A una solución de ácido 1-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}-5-(piridin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico (295 mg) e hidroruro de N,O-dimetilhidroxilamina (142 mg) en diclorometano se le añadieron clorofosfato de difenilo (313 mg) y diisopropiletilamina (675 µL) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla 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 = 1/0 → 1/3) para proporcionar ácido (3-{3-[metoxi(metil)carbamoil]-5-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]propil}carbámico (211 mg).

APCI-MS m/z 348 [M + H]⁺.

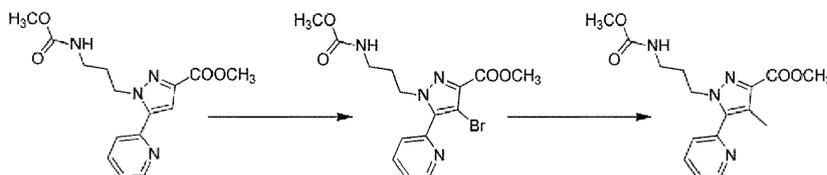
(5) A una solución de éster metílico del ácido (3-{3-[metoxi(metil)carbamoil]-5-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]propil}carbámico (205 mg) en tetrahidrofurano (10 mL), a -78°C, se le añadió gota a gota una solución de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (590 µL), y la mezcla se agitó durante 1 hora con aumento de temperatura a 0°C. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (4 mL) a 0°C, 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 se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/0 → 1/1) para proporcionar éster metílico de ácido {3-[3-acetil-5-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]propil}carbámico (138 mg).

APCI-MS m/z 303 [M + H]⁺.

(6) A una solución de éster metílico de ácido {3-[3-acetil-5-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]propil}carbámico (134 mg) y ciclopropilamina (92 µL) en diclorometano (10 mL) se le añadieron ácido acético (76 µL) y triacetoxiborohidruro de sodio (282 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 17 horas a la misma temperatura. A la solución de reacción se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio 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 se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/0 → 1/1) para proporcionar (3-{3-[1-(ciclopropilamino)etil]-5-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]propil}carbamato de metil (146 mg).

APCI-MS m/z 344 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 121



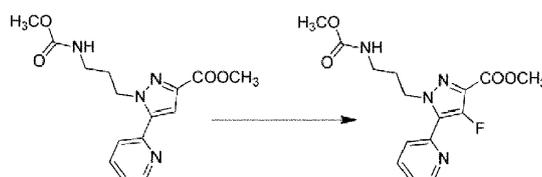
(1) A una solución de 1-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}-5-(piridin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (5,16 g) en N,N-dimetilformamida (100 mL) se le añadió N-bromosuccinimida (5,77 g) en pequeñas porciones enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. A la solución de reacción se le añadió agua enfriando con hielo, y 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 = 3/1 → 1/1), y se suspendió en éter isopropílico, a continuación se filtró para proporcionar 4-bromo-1-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}-5-(piridin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (5,93 g).

APCI-MS m/z 397/399 [M + H]⁺.

(2) En atmósfera de nitrógeno, a una solución de 4-bromo-1-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}-5-(piridin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (382 mg) en 1,4-dioxano (5,0 mL) se le añadieron trimetilboroxina (262 µL), potasio (408 mg), 2-dicidohexilfosfina-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo (X-Phos) (183 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (88 mg) y la mezcla se agitó a 110°C durante 20 horas. Después de enfriar la solución de reacción, se añadió agua a la misma, 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 = 1/1 → 1/2) para proporcionar 1-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}-4-metil-5-(piridin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (177 mg).

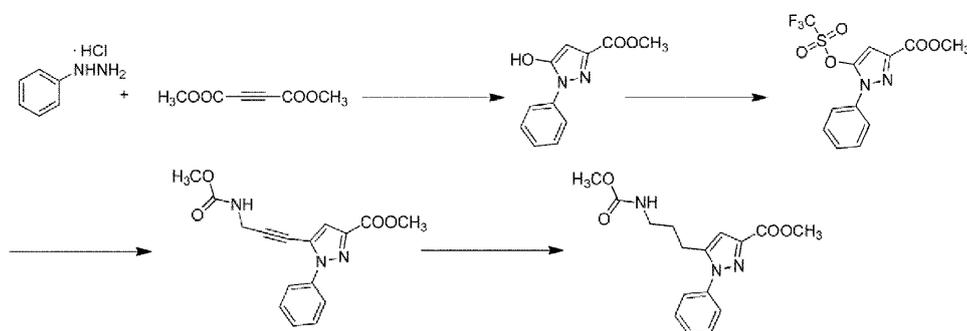
APCI-MS m/z 333 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 122



5 A una solución de 1-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}-5-(piridin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (465 mg) en acetonitrilo (5.0 mL) se le añadió Selectfluor® (1,03 g) y la mezcla se agitó a 60°C durante 17 horas. Después de enfriar la solución de reacción, ésta se disolvió en acetato de etilo, 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 = 9/1 → 1/1) para proporcionar 4-fluoro-1-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}-5-(piridin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (183 mg).
 10 APCI-MS m/z 337 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 123



15 (1) A una solución de acetilendicarboxilato de dimetilo (20,0 g) en metanol (400 mL) se le añadió hidrocloreto de fenilhidrazina (20,4 g), y se añadió a la misma carbonato de potasio adicional (38,9 g), y a continuación la mezcla se agitó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar la solución de reacción, se añadió agua (300 mL) a la misma y la solución de reacción se aciduló con ácido clorhídrico al 10% y la mezcla se agitó durante 20 minutos. 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 suspendió en éter dietílico, a continuación se filtró para proporcionar 5-hidroxifenil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (19,0 g).
 20 APCI-MS m/z 219 [M + H]⁺.

25 (2) A una solución de 5-hidroxifenil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (10,0 g) en tetrahidrofurano (100 mL) se le añadió N-fenil bis(trifluorometanosulfonimida) (17,2 g) y trietilamina (8,3 mL), y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción 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 = 100/1 → 7/1) para proporcionar 1-fenil-5-[[trifluorometil]sulfonyl]oxi-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (11,9 g).
 30 APCI-MS m/z 351 [M + H]⁺.

35 (3) A una solución de ácido 1-fenil-5-[[trifluorometil]sulfonyl]oxi-1H-pirazol-3-carboxílico (11,9 g) en N,N-dimetilformamida (80 mL) se le añadieron prop-2-in-1-ilcarbamato de metilo (5,74 g) en N,N-dimetilformamida (40 mL), yoduro de cobre (I) (966 mg), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,66 g), trietilamina (47,1 mL), y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora. Después de enfriar la solución de reacción, se añadió agua a la misma, 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 = 7/1 → 1/1) para proporcionar 5-{3-[(metoxicarbonil)amino]prop-1-in-1-il}-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (7,50 g).
 40 APCI-MS m/z 314 [M + H]⁺.

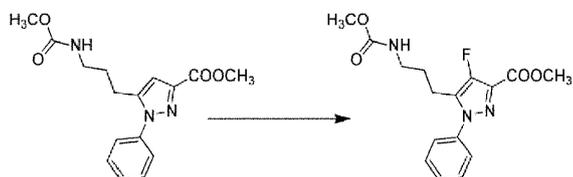
45 (4) A una solución de 5-{3-[(metoxicarbonil)aminoprop-1-in-1-il]-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (7,50 g) en metanol (150 mL) se le añadió paladio sobre carbono al 10% (1,50 g) en atmósfera de hidrógeno, y la mezcla se agitó durante 5 horas. La materia insoluble se separó mediante filtración a través de Celite y se lavó con metanol. A una solución de un residuo obtenido concentrando el producto filtrado a presión reducida en metanol (100 mL) se le añadió paladio sobre carbono al 10% (1,50 g) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 17 horas. La materia insoluble se separó mediante filtración a través de Celite y se lavó con metanol. El residuo resultante obtenido por concentración del producto filtrado a presión reducida se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1 → 1/1) para

proporcionar 5-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (6,84 g).
APCI-MS m/z: 318 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 124

5

4-Fluoro-5-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo

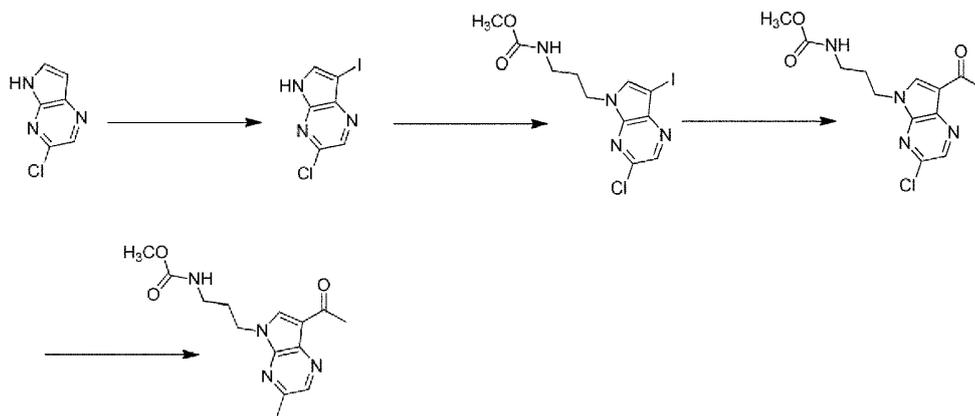


10 A una solución de 5-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (981 mg) en acetonitrilo (10 mL) se le añadió Selectfluor® (2,19 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 20 horas. Después de enfriar la solución de reacción, se añadió agua a la misma, y la mezcla se 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 = 5/1 → 1/1) para proporcionar (330 mg).

15

APCI-MS m/z: 336 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 125



20

(1) A una solución de 3-cloro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (4,69 g) en N,N-dimetilformamida (70 mL) se le añadieron hidróxido de potasio (6,85 g) y yodo (15,5 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Enfriando con hielo, se añadieron una solución acuosa de tiosulfato de sodio y acetato de etilo y, después de mezclar, se filtró a continuación un sólido para proporcionar 2 (3,96 g). La capa orgánica del producto filtrado se separó, y 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 3-cloro-7-yodo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (4,29 g).

25

APCI-MS m/z: 280/282 [M + H]⁺.

30

(2) A una solución de 3-cloro-7-yodo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (2,0 g) y carbonato de potasio (1,98 g) en N,N-dimetilformamida (30 mL) se le añadió (3-bromopropil)carbamato de metilo (1,68 g) enfriando con hielo, y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la solución 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 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 suspendió en éter dietílico-n-hexano (1:1), a continuación se filtró para proporcionar [3-(3-cloro-7-yodo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)propil]carbamato de metilo (2,53 g).

35

APCI-MS m/z: 395 [M + H]⁺.

40

(3) En atmósfera de nitrógeno, a una solución de [3-(3-cloro-7-yodo-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)propil]carbamato de metilo (2,52 g) en 1,4-dioxano (45 mL) se le añadieron 1-etoxivinil-tri-n-butilestano (3,00 g) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (449 mg), y la mezcla se agitó a 80°C durante 4 horas. Después de enfriar la solución de reacción, se añadió a la misma ácido clorhídrico 6 normal (10 mL), y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Enfriando con hielo, se añadieron a la misma una

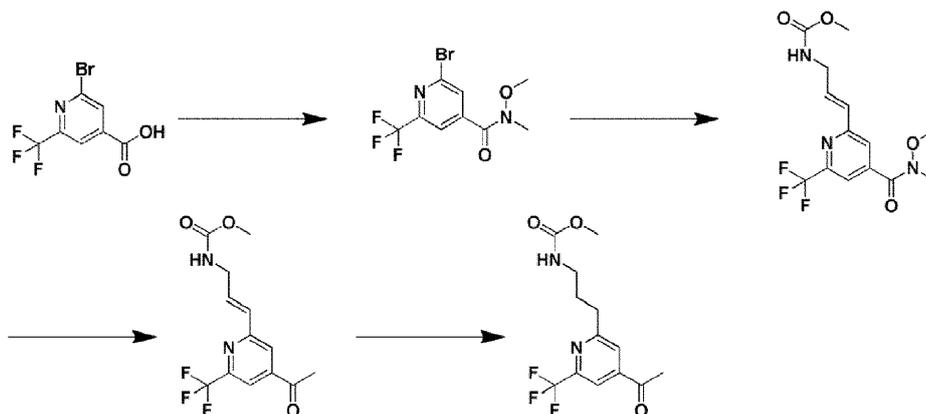
solución acuosa 5 normal de hidróxido de sodio (12 mL) y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. A la capa orgánica se añadió una solución acuosa de fluoruro de potasio al 20% (100 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La materia insoluble se filtró a través de Celite, 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 → 1/3) para proporcionar éster metílico del ácido [3-(7-acetil-3-cloro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)propil]carbámico (1,35 g).

APCI-MS m/z: 311/313 [M + H]⁺.

(4) En atmósfera de nitrógeno, a una solución de éster metílico de ácido [3-(7-acetil-3-cloro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)propil]carbámico (400 mg) en 1,4-dioxano (8,0 mL) se le añadieron trimetilboroxina (361 µL), carbón ácido cesio (1,26 g), 2-dicidohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo (X-Phos) (123 mg) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (59 mg) y la mezcla se agitó a 80°C durante 5 horas. Después de enfriar la solución de reacción, se añadió agua a la misma, 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 → acetato de etil) para proporcionar [3-(7-acetil-3-metil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)propil]carbamato de metilo (182 mg).

APCI-MS m/z: 291 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 126



(1) A una solución de ácido 2-bromo-6-(trifluorometil) piridin-4-carboxílico (5,91 g) en cloroformo (70 mL) se le añadieron hidrocioruro de N,O-dimetilhidroxilamina (2,78 g), hidrocioruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (6,30 g) y diisopropiletilamina (7,63 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó en corriente de nitrógeno, a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se diluyó con cloroformo, y se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y solución salina saturada, a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: N-hexano/acetato de etilo = 85/15 → 60/40) para proporcionar 2-bromo-N-metoxi-N-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida (5,59 g).

APCI-MS m/z: 313/315 [M + H]⁺.

(2) A una solución de 2-bromo-N-metoxi-N-metil-6-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida (3,14 g) en 1,2-dimetoxietano (58 mL) se le añadieron [(2E)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-2-en-1-il]carbamato de metilo (3,13 g), solución acuosa 2 normal de carbonato de potasio (12,5 mL), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (578 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a reflujo en corriente de nitrógeno durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se diluyó con un exceso de acetato de etilo, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: N-hexano/acetato de etilo = 50/50 → 28/72) para proporcionar [(2E)-3-(4-[metoxi(metil)carbamoil]-6-(trifluorometil)piridin-2-il]prop-2-en-1-il]carbamato de metilo (3,23 g).

APCI-MS m/z: 348 [M + H]⁺.

(3) A una solución de [(2E)-3-(4-[metoxi(metil)carbamoil]-6-(trifluorometil)piridin-2-il]prop-2-en-1-il]carbamato de metilo (3,16 g) en una solución de tetrahidrofurano (85 mL), en corriente de nitrógeno, a -70°C, se le añadió gota a gota una solución 3,0 normal de bromuro de metilmagnesio-éter (15,2 mL). A continuación, la mezcla se

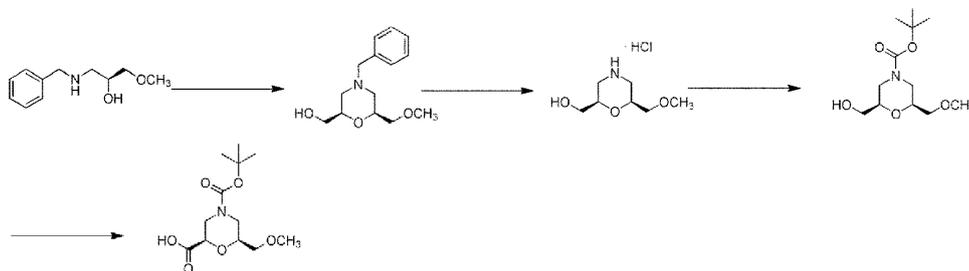
agitó durante 1 hora enfriando con hielo a temperatura creciente. A la solución de reacción se le añadió una solución 1 normal de ácido clorhídrico para ajustar el pH de la mezcla a aproximadamente 3 a 4, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se agitó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución salina saturada, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: N-hexano/acetato de etilo = 62/38 → 41/59) para proporcionar {(2E)-3-[4-acetil-6-(trifluorometil)piridin-2-il]prop-2-en-1-il}carbamato de metilo (2,18 g).

APCI-MS m/z 303 [M + H]⁺.

(4) A una solución de {(2E)-3-[4-acetil-6-(trifluorometil)piridin-2-il]prop-2-en-1-il}carbamato de metilo (2,17 g) en acetato de etilo (400 mL) se le añadió paladio sobre carbono al 10% (540 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 minutos en corriente de hidrógeno. La materia insoluble se filtró y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: N-hexano/acetato de etilo = 70/30 → 49/51) para proporcionar éster metílico de ácido {3-[4-acetil-6-(trifluorometil)piridin-2-il]propil}carbámico (1,83 g).

APCI-MS m/z 305 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 127



(1) A una solución de (2S)-1-(benzilamino)-3-metoxipropan-2-ol (44,5 g) en tolueno (1100 mL) se le añadió (S)-(+)-epiclorhidrina (23,1 mL) y perclorato de litio (31,5 g) bajo argón, y la mezcla se agitó a 50°C durante 2,5 horas. Después de que la solución de reacción retornara a la temperatura ambiente, se añadió gota a gota una solución de metóxido de sodio al 28% en metanol (220 mL), y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió, y se purgó en solución acuosa de cloruro de amonio (800 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y solución salina, 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 → grupo acetato de etilo, más acetato de etilo/metanol = 20/1) para proporcionar [(2R,6S)-4-bencil-6-(metoximetil)morfolin-2-il]metanol (44,6 g).

APCI-MS m/z 252 [M + H]⁺.

(2) A una solución de [(2R,6S)-4-bencil-6-(metoximetil)morfolin-2-il]metanol (44,6 g) en metanol (880 mL) se le añadieron hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (8,91 g) y solución 2 normal de cloruro de hidrógeno - metanol (89 mL) en atmósfera de hidrógeno, y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. La materia insoluble se separó mediante filtración a través de Celite, y se lavó con metanol y acetato de etilo. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar hidrocioruro de [(2R,6S)-6-(metoximetil)morfolin-2-il]metanol (36,1 g).

APCI-MS m/z 162 [M + H]⁺.

(3) A una solución de hidrocioruro de [(2R,6S)-6-(metoximetil)morfolin-2-il]metanol (35,1 g) en tetrahidrofurano (400 mL)-agua (400 mL) se le añadieron hidrogenocarbonato de sodio (74,5 g) y dicarbonato de di-t-butilo (40,6 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Enfriando con hielo, a la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina, 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 → 1/2) para proporcionar (2R,6S)-2-(hidroximetil)-6-(metoximetil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (35,4 g).

APCI-MS m/z 262 [M + H]⁺.

(4) A una solución de (2R,6S)-2-(hidroximetil)-6-(metoximetil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (35,4 g) en diclorometano (400 mL)-agua (200 mL) se le añadieron diacetato de yodobenceno (87,3 g) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (4,24 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó vigorosamente enfriando con hielo durante 6 horas. Enfriando con hielo, se añadió metanol (600 mL) gota a gota, y la mezcla se agitó durante 10 minutos y se concentró a presión reducida. Se concentró azeotrópicamente con tolueno, y el residuo resultante

se suspendió en éter isopropílico-hexano (1:1), y a continuación se filtró para proporcionar ácido (2R,6S)-4-(terc-butoxicarbonil)-6-(metoximetil)morfolin-2-carboxílico (32,6 g).
ESI-MS m/z: 274 [M-H]⁻

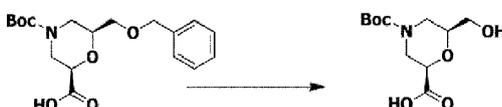
5 Ejemplo de Referencia 128



10 A (2S)-glicidato de metilo (A)(3,0 g) se le añadió benzilamina (22,3 mL), y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, se añadió a la misma diclorometano (20 mL), y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante dos noches. El disolvente de reacción se destiló a presión reducida, y el residuo resultante se suspendió en n-hexano, el precipitado se filtró, se lavó con hexano y a continuación se secó a temperatura ambiente a presión reducida para proporcionar (2S)-N-bencil-3-(bencilamino)-2-hidroxiopropanamida (8,2 g).

15 APCI-MS m/z: 285 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 129



20 A una solución de ácido (2R,6S)-6-[(benciloxi)metil]-4-(terc-butoxicarbonil)morfolin-2-carboxílico (3,51 g) en etanol (50 mL) se le añadió paladio sobre carbono al 10% (3,5 g) en una atmósfera de hidrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La materia insoluble se filtró a través de Celite, y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (2R,6S)-4-(terc-butoxicarbonil)-6-(hidroximetil)morfolin-2-carboxílico (2,65 g).

25 ESI-MS m/z: 261 [M-H]⁻

Ejemplo de Referencia 130



30 (1) A una solución de ácido (2R,6S)-4-(terc-butoxicarbonil)-6-(hidroximetil)morfolin-2-carboxílico (2,65 g) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se le añadieron hidrogenocarbonato de sodio (1 g) y bromuro de bencilo (1,78 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 75/25 → 50/50) para proporcionar (2R,6S)-6-(hidroximetil)morfolin-2,4-dicarboxilato de 2-bencilo y 4-terc-butilo (2,96 g).

40 ESI-MS m/z: 352 [M + H]⁺.

45 (2) A una solución de (2R,6S)-6-(hidroximetil)morfolin-2,4-dicarboxilato de 2-bencilo y 4-terc-butilo (1 g) en dimetilsulfóxido (2,7 mL) se le añadieron yoduro de etilo (2,19 mL) y óxido de plata (3,16 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó en corriente de nitrógeno, a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, y a continuación se añadió carbón activado. La materia insoluble se filtró, y el producto filtrado se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 90/10 → 70/30) para proporcionar (2R,6S)-6-(etoximetil)morfolin-2,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo y 2-etilo (658 mg).

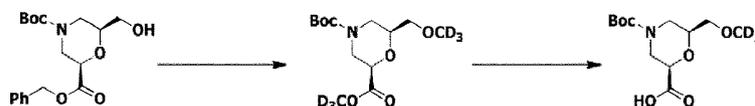
50 ESI-MS m/z: 318 [M + H]⁺.

55 (3) A una solución de (2R,6S)-6-(etoximetil)morfolin-2,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo y 2-etilo (655 mg) en metanol (8,3 mL) se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 normal (8,3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y a continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroforno → cloroforno/metanol/ácido

acético = 95/5/25) para proporcionar ácido (2R,6S)-4-(terc-butoxicarbonil)-6-(etoximetil)morfolin-2-carboxílico (466 mg).

ESI-MS m/z: 288 [M-H]⁻

5 Ejemplo de Referencia 131



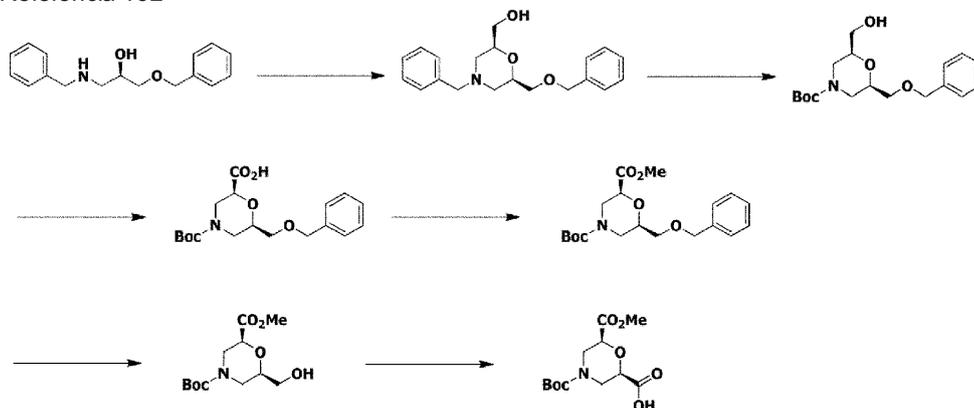
10 (1) El (2R,6S)-6-(hidroximetil)morfolin-2,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo y 2-etilo (1,0 g) se trató de acuerdo con el procedimiento para la síntesis de (2R,6S)-6-(etoximetil)morfolin-2,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo y 2-etilo, pero utilizando metil-d₃ en lugar de yoduro de etilo para proporcionar (2R,6S)-6-[[metil-d₃metiloxi]metil]morfolin-2,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo y 2-(metilo-d₃) (393 mg).

APCI-MS m/z: 296 [M + H]⁺.

15 (2) El (2R,6S)-6-[[metil-d₃metiloxi]metil]morfolin-2,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo y 2-(metilo-d₃) (390 mg) se trató de forma análoga a los procedimientos sintéticos en el Ejemplo de Referencia 130-(3) para proporcionar ácido (2R,6S)-4-(terc-butoxicarbonil)-6-[[metil-d₃metiloxi]metil]morfolin-2-carboxílico (371 mg).

APCI-MS m/z: 277 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 132



20 (1) Partiendo de (2R)-1-(bencilamino)-3-(benciloxi)propan-2-ol (6,09 g) y (R)-(-)-epidorhidrina se utilizó el procedimiento similar al Ejemplo de Referencia 127-(1) para proporcionar {(2S,6R)-4-bencil-6-[[benciloxi]metil]morfolin-2-il]metanol (3,92 g).

25 APCI-MS m/z: 328 [M + H]⁺.

(2) El {(2S,6R)-4-bencil-6-[[benciloxi]metil]morfolin-2-il]metanol (3,59 g) se trató de una manera análoga a la del Ejemplo de Referencia 127-(2)(3) para proporcionar (2R,6S)-2-[[benciloxi]metil]-6-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (2,47 g).

30 APCI-MS m/z: 338 [M + H]⁺.

(3) El (2R,6S)-2-[[benciloxi]metil]-6-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (2,46 g) se trató de una manera análoga a la del Ejemplo de Referencia 127-(4) para proporcionar ácido (2S,6R)-6-[[benciloxi]metil]-4-(terc-butoxicarbonil)morfolin-2-carboxílico (2,14 g).

35 APCI-MS m/z: 369 [M + NH₄]⁺.

(4) A una solución de ácido (2S,6R)-6-[[benciloxi]metil]-4-(terc-butoxicarbonil)morfolin-2-carboxílico (2,13 g) en N,N-dimetilformamida (35 mL) se le añadieron carbonato de potasio (2,51 g) y yoduro de metilo (0,41 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó en corriente de nitrógeno a temperatura ambiente durante 6 horas. La solución de reacción se diluyó con un exceso de acetato de etilo y la materia insoluble se filtró. El producto filtrado se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 75/25 → 40/60) para proporcionar (2S,6R)-6-[[benciloxi]metil]morfolin-2,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo y 2-metilo (2,20 g).

40 APCI-MS m/z: 383 [M + NH₄]⁺.

(5) A una solución de (2S,6R)-6-[[benciloxi]metil]morfolin-2,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo y 2-metilo (2,18 g) en metanol (200 mL) se le añadió hidróxido de paladio en carbono (750 mg), y la mezcla se agitó en corriente de hidrógeno a temperatura ambiente durante 9 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, la materia insoluble se filtró y a continuación el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo

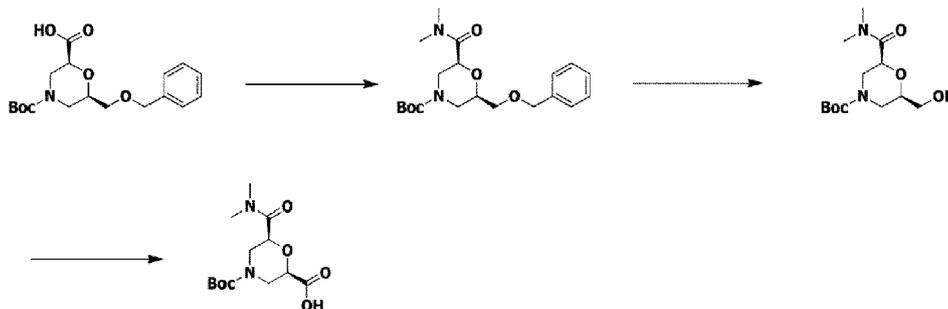
resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: N-hexano/acetato de etilo = 50/50 → 20/80) para proporcionar (2S,6R)-6-(hidroximetil)morfolin-2,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo y 2-metilo (1,52 g).

APCI-MS m/z 293 [M + NH₄]⁺.

5 (6) El (2S,6R)-6-(hidroximetil)morfolin-2,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo y 2-metilo (1,51 g) se trató de una manera análoga a la del Ejemplo de Referencia 127-(4) para proporcionar ácido (2S,6R)-4-(terc-butoxicarbonil)-6-(metoxicarbonil)morfolin-2-carboxílico (1,31 g).

APCI-MS m/z 307 [M + NH₄]⁺.

10 Ejemplo de Referencia 133



15 (1) A una solución de ácido (2S,6R)-6-[(benciloxi)metil]-4-(terc-butoxicarbonil)morfolin-2-carboxílico (880 mg) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le añadieron 1-hidroxibenzotriazol (338 mg), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (720 mg), hidrocloreto de dimetilamina (613 mg) y trietilamina (1,4 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó en corriente de nitrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se diluyó con un exceso de acetato de etilo, y se lavó con agua, solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 80/20 → 40/60) para proporcionar (2R,6S)-2-[(benciloxi)metil]-6-(dimetilcarbamoil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (480 mg).

APCI-MS m/z 379 [M + H]⁺.

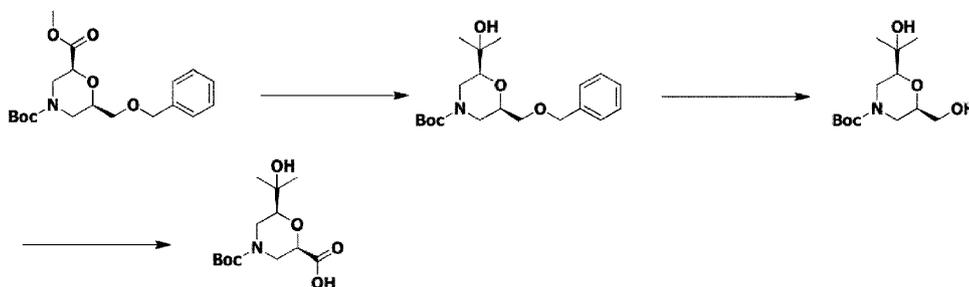
25 (2) A una solución de (2R,6S)-2-[(benciloxi)metil]-6-(dimetilcarbamoil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (480 mg) en metanol (50 mL) se le añadió hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (250 mg), y la mezcla se agitó vigorosamente bajo una corriente de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. La materia insoluble se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/metanol = 85/15 → 40/60) para proporcionar (2S,6R)-2-(dimetilcarbamoil)-6-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (295 mg).

APCI-MS m/z 389 [M + H]⁺.

30 (3) El (2S,6R)-2-(dimetilcarbamoil)-6-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (290 mg) se trató de una manera análoga a la del Ejemplo de Referencia 127-(4) para proporcionar ácido (2R,6S)-4-(terc-butoxicarbonil)-6-(dimetilcarbamoil)morfolin-2-carboxílico (271 mg).

APCI-MS m/z 303 [M + H]⁺.

35 Ejemplo de Referencia 134



40 (1) Una solución de (2S,6R)-6-[(benciloxi)metil]morfolin-2,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo y 2-metilo (450 mg) en tetrahidrofurano (5 mL) se enfrió a -10°C, y bajo una corriente de nitrógeno, se añadió gota a gota una solución 3 normal de bromuro de metilmagnesio-éter dietílico (1,65 mL), y la mezcla se agitó enfriando con hielo durante 1 hora. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y a

continuación la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol/ácido acético = 90/10 → 50/50) para proporcionar (2R,6S)-2-[(benciloxi)metil]-6-(2-hidroxiopropan-2-il)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (0,52 g).

ESI-MS m/z: 366 [M + H]⁺.

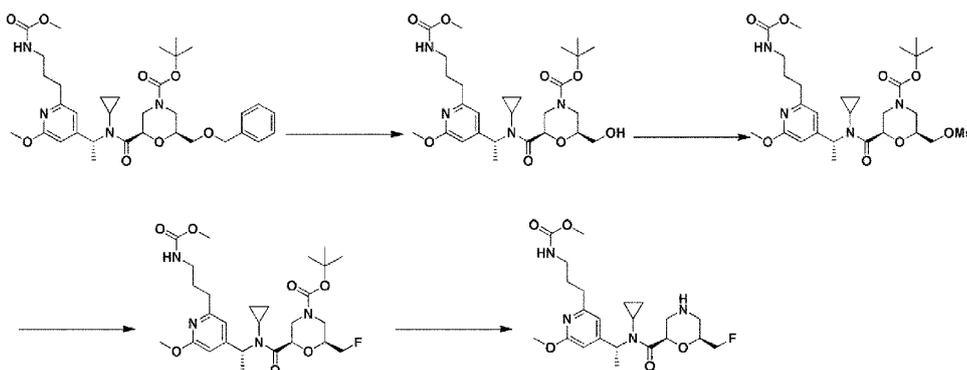
(2) El (2R,6S)-2-[(benciloxi)metil]-6-(2-hidroxiopropan-2-il)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (0,52 g) se trató de una manera análoga a la del Ejemplo de Referencia 133-(2) para proporcionar (2R,6S)-2-(hidroximetil)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (0,50 g).

ESI-MS m/z: 276 [M + H]⁺.

(3) A una solución de (2R,6S)-2-(hidroximetil)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (0,50 g) en didorometano (14 mL)-agua (7 mL) se le añadieron diacetato de yodobenceno (1,37 g) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (70 mg) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó vigorosamente enfriando con hielo durante 10 horas. A la solución de reacción se le añadió gota a gota metanol (14 mL) enfriando con hielo, y a continuación la solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se concentró azeotrópicamente con etanol, el residuo resultante se disolvió en éter dietílico y se extrajo con una solución acuosa 0,2 normal de hidróxido de sodio. La capa acuosa se ajustó a pH 3 con solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 10% y se extrajo con una mezcla disolvente de cloroformo-metanol (10:1). La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se diluyó a presión reducida para proporcionar ácido (2R,6S)-4-(terc-butoxicarbonil)-6-(2-hidroxiopropan-2-il)morfolin-2-carboxílico (0,16 g).

ESI-MS m/z: 288 [M-H]⁻

Ejemplo de Referencia 135



(1) A una solución de (2S,6R)-2-[(benciloxi)metil]-6-{ciclopropil[(1R)-1-(2-metoxi-6-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil})piridin-4-il]etil]carbamoil}morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (1,12 g) en etanol (9 mL) se le añadió paladio sobre carbono al 7,5% (500 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó vigorosamente bajo una corriente de hidrógeno a temperatura ambiente durante 30 horas. La materia insoluble se filtró y el disolvente se diluyó. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 100/0 → 97/3) para proporcionar (2R,6S)-2-{ciclopropil[(1R)-1-(2-metoxi-6-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil})piridin-4-il]etil]carbamoil}-6-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (847 mg).

ESI-MS m/z: 551 [M + H]⁺.

(2) A una solución de (2R,6S)-2-{ciclopropil[(1R)-1-(2-metoxi-6-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil})piridin-4-il]etil]carbamoil}-6-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (300 mg) en tolueno (1,1 mL)-diclorometano (1,1 mL) se le añadieron trietilamina (150 μL) e hidrocloreuro de trimetilamina (5 mg) para disolver el material, y se añadió cloruro metanosulfonilo (63 μL) bajo una corriente de nitrógeno y enfriando con hielo, y a continuación la mezcla se agitó durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 10% y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se destiló a presión reducida para proporcionar (2R,6S)-2-{ciclopropil[(1R)-1-(2-metoxi-6-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil})piridin-4-il]etil]carbamoil}-6-[[metilsulfonil]oxi]metil}morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (385 mg).

ESI-MS m/z: 629 [M + H]⁺.

(3) El (2R,6S)-2-{ciclopropil[(1R)-1-(2-metoxi-6-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil})piridin-4-il]etil]carbamoil}-6-[[metilsulfonil]oxi]metil}morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (100 mg) se disolvió en una solución 1 normal de fluoruro de tributilamonio-tetrahidrofurano (8 mL), y la mezcla se agitó calentando a 60°C durante 5 horas, y adicionalmente a 80°C durante 1,5 horas. A la solución de reacción se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 10%, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa

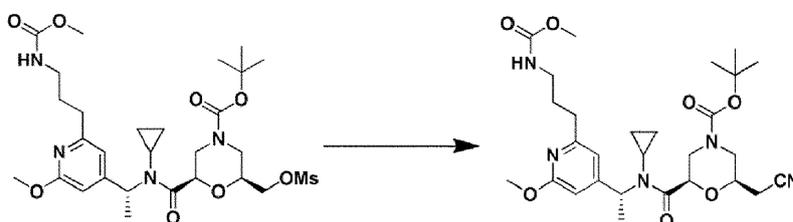
orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 70/30 → 50/50) y a continuación adicionalmente con un cartucho Waters, PolaPak™ Rxn CX (material de carga de intercambio catiónico fuerte) (disolvente de purificación: agua → metanol, eluyente: amoníaco-metanol 1 normal) para proporcionar (2R,6S)-2-{ciclopropil[(1R)-1-(2-metoxi-6-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}piridin-4-il)etil]carbamoil}-6-(fluorometil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (31 mg).

ESI-MS m/z: 553 [M + H]⁺.

(4) A una solución de (2R,6S)-2-{ciclopropil[(1R)-1-(2-metoxi-6-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}piridin-4-il)etil]carbamoil}-6-(fluorometil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (30 mg) en diclorometano (2 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (1 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con doroformo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se destiló a presión reducida para proporcionar (3-{4-[(1R)-1-(ciclopropil[(2R,6S)-6-(fluorometil)morfolin-2-il]carbonil)amino]etil}-6-metoxipiridin-2-il}propil)carbamato de metilo (25 mg).

ESI-MS m/z: 453 [M + H]⁺.

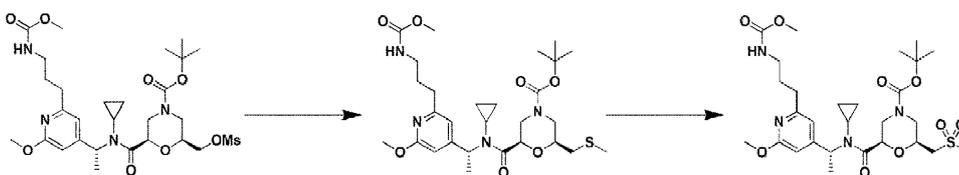
Ejemplo de Referencia 136



A una solución de (2R,6S)-2-{ciclopropil[(1R)-1-(2-metoxi-6-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}piridin-4-il)etil]carbamoil}-6-[(metilsulfonyl)oxi]metil}morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (129 mg) en dimetilsulfóxido (2 mL) se le añadió cianuro de sodio (22 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó en corriente de nitrógeno a 50°C durante 22 horas y más a 70°C durante 4 horas. La solución de reacción se purgó en una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio 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 sodio anhidro, y a continuación el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 50/50 → 33/67) para proporcionar (2R,6R)-2-(cianometil)-6-{ciclopropil[(1R)-1-(2-metoxi-6-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}piridin-4-il)etil]carbamoil}morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (62 mg).

APCI-MS m/z: 560 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 137



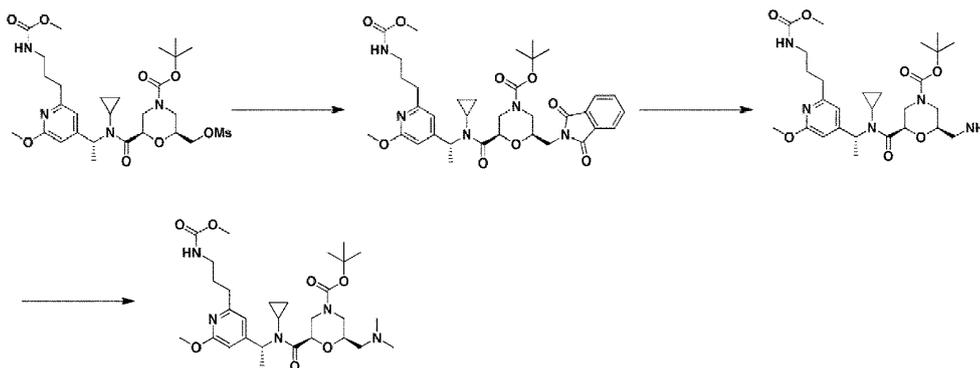
(1) A una solución de (2R,6S)-2-{ciclopropil[(1R)-1-(2-metoxi-6-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}piridin-4-il)etil]carbamoil}-6-[(metilsulfonyl)oxi]metil}morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (100 mg) en N,N-dimetilformamida (1 mL) se le añadió tiometóxido de sodio (20 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción se le añadió un tiometóxido de sodio adicional (10 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se agitó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución salina saturada, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 70/30 → 50/50) para proporcionar (2R,6S)-2-{ciclopropil[(1R)-1-(2-metoxi-6-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}piridin-4-il)etil]carbamoil}-6-[(metilsulfonyl)metil]morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (99 mg).

ESI-MS m/z: 581 [M + H]⁺.

(2) A una solución de (2R,6S)-2-{ciclopropil[(1R)-1-(2-metoxi-6-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}piridin-4-

il)etil]carbamoil]-6-[(metilsulfonyl)metil]morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (99 mg) en diclorometano (1,4 mL), se le añadió ácido m-doroperbenzoico (>65%, 115 mg) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con clorofomo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice-NH (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 50/50 → 25/75) para proporcionar (2R,6S)-2-{cidopropil[(1R)-1-(2-metoxi-6-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil]piridin-4-il)etil]carbamoil]-6-[(metilsulfonyl)metil]morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (62 mg).
ESI-MS m/z: 613 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 138

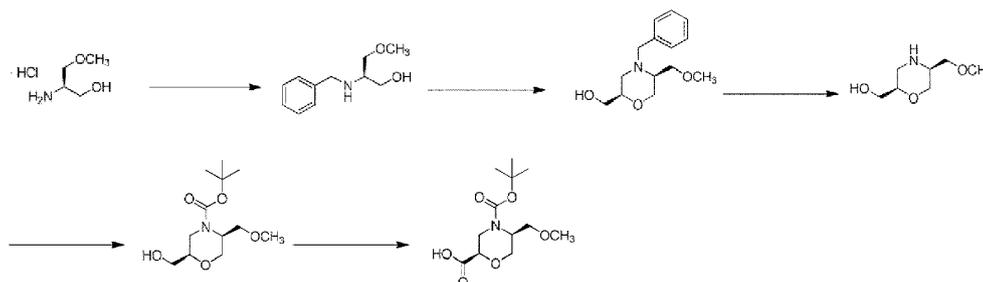


(1) A una solución de (2R,6S)-2-{cidopropil[(1R)-1-(2-metoxi-6-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil]piridin-4-il)etil]carbamoil]-6-[[metil]morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (194 mg) en N,N-dimetilformamida (1.54 mL) se le añadió ftalimiduro de potasio (171 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó bajo una corriente de nitrógeno a 70°C durante 19 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, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice-NH (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 50/50 → 40/60 → clorofomo/metanol = 95/5) para proporcionar (2R,6R)-2-{ciclopropil[(1R)-1-(2-metoxi-6-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil]piridin-4-il)etil]carbamoil]-6-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (92 mg).
ESI-MS m/z: 680 [M + H]⁺.

(2) El (2R,6R)-2-{ciclopropil[(1R)-1-(2-metoxi-6-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil]piridin-4-il)etil]carbamoil]-6-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (90 mg) se mezcló con etanolamina (3 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 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 anhidro, y a continuación el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice-NH (eluyente: clorofomo/metanol = 100/0 → 95/5) para proporcionar (2R,6R)-2-(aminometil)-6-{ciclopropil[(1R)-1-(2-metoxi-6-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil]piridin-4-il)etil]carbamoil]morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (67 mg).
ESI-MS m/z: 550 [M + H]⁺.

(3) A una solución de (2R,6R)-2-(aminometil)-6-{ciclopropil[(1R)-1-(2-metoxi-6-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil]piridin-4-il)etil]carbamoil]morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (21 mg) en metanol (3 mL) se le añadió una solución acuosa de formaldehído al 37% (31 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, a la solución de reacción, se le añadió paladio sobre carbono al 10% (26 mg), y la mezcla se agitó vigorosamente bajo una corriente de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La materia insoluble se filtró a través de Celite, y a continuación el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice-NH (eluyente: clorofomo) para proporcionar (2R,6R)-2-{ciclopropil[(1R)-1-(2-metoxi-6-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil]piridin-4-il)etil]carbamoil]-6-[(dimetilamino)metil]morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (21 mg).
ESI-MS m/z: 578 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 139



(1) A una solución de hidrocloreuro de (2R)-2-amino-3-metoxipropan-1-ol (13,4 g) en metanol (260 mL) se le añadieron gota a gota diisopropiltilamina (19,8 mL) y benzaldehído (9,60 mL) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Enfriando con hielo, se añadió borohidruro de sodio (3,57 g) en pequeñas porciones, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. 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 secuencialmente con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución salina, 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 → grupo acetato de etilo, más acetato de etilo/metanol = 9/1) para proporcionar (2R)-2-(bencilamino)-3-metoxipropan-1-ol (12,0 g).

APCI-MS m/z: 196 [M + H]⁺.

(2) A una solución de (2R)-2-(bencilamino)-3-metoxipropan-1-ol (14,2 g) en tolueno (420 mL) se le añadieron (S)-(+)-epiclorhidrina (7,4 mL) y perclorato de litio (10,1 g) y la mezcla se agitó en atmósfera de argón a 50°C durante 3,5 horas. Después de que la solución de reacción volviera a la temperatura ambiente, se añadió gota a gota a la misma una solución de metóxido de sodio al 28% en metanol (35,2 g) que se diluyó con metanol (86 mL), y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió y se purgó en una solución acuosa de cloruro de amonio (500 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y solución salina, 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 [(2R,5S)-4-bencil-5-(metoximetil)morfolin-2-il]metanol (9,40 g).

APCI-MS m/z: 252 [M + H]⁺.

(3) A una solución de [(2R,5S)-4-bencil-5-(metoximetil)morfolin-2-il]metanol (9,40 g) en metanol (180 mL) se le añadió hidróxido de paladio sobre carbono al 20% (940 mg), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. La materia insoluble se filtró a través de Celite, se lavó con metanol, y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar [(2R,5S)-5-(metoximetil)morfolin-2-il]metanol (6,10 g).

APCI-MS m/z: 162 [M + H]⁺.

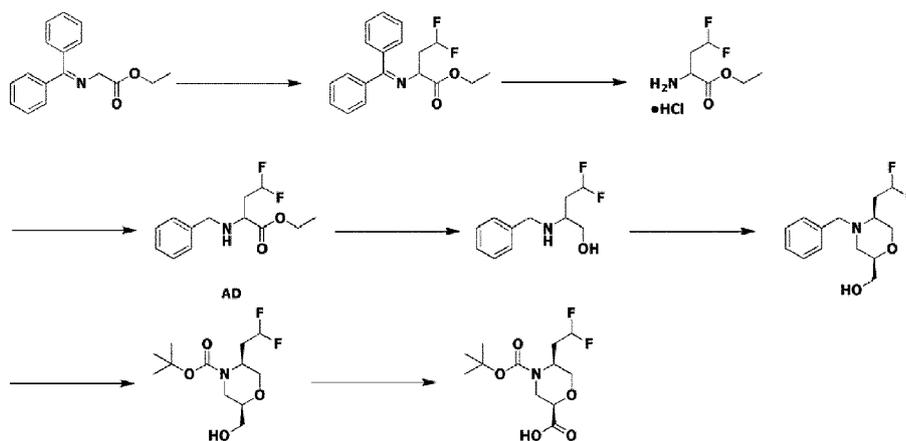
(4) A una solución de [(2R,5S)-5-(metoximetil)morfolin-2-il]metanol (6,03 g) en tetrahidrofurano (90 mL)-agua (90 mL) se le añadieron hidrogenocarbonato de sodio (15,7 g) y dicarbonato de di-t-butilo (8,57 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Enfriando con hielo, 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, 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 (2R,5S)-2-(hidroximetil)-5-(metoximetil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (8,45 g).

APCI-MS m/z: 262 [M + H]⁺.

(5) A una solución de (2R,5S)-2-(hidroximetil)-5-(metoximetil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (8,45 g) en diclorometano (130 mL)-agua (65 mL) se le añadieron diacetato de yodobenceno (20,8 g) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (1,01 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó vigorosamente enfriando con hielo durante 6 horas. Enfriando con hielo, se añadió gota a gota a la misma metanol (150 mL), y la mezcla se agitó durante 10 minutos, y a continuación se concentró a presión reducida. Se concentró azeotrópicamente con tolueno, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1 → acetato de etil) para proporcionar ácido (2R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-5-(metoximetil)morfolin-2-carboxílico (6,62 g).

ESI-MS m/z: 274 [M-H]⁻

50 Ejemplo de Referencia 140



1) A N,N-dimetilformamida (30 mL) se le añadió terc-butoxido de potasio (2,36 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó enfriando con hielo durante 15 minutos para disolver el material. Se añadió a la misma N-(difenilmetiliden)glicinetilo (5,35 g), y a continuación, enfriando con hielo, la mezcla se agitó adicionalmente durante 35 minutos. A continuación, se añadió 1-difluoro-2-yodoetano (4,87 g) mediante goteo y la mezcla se agitó adicionalmente enfriando con hielo durante 3 horas y 30 minutos. La solución de reacción se vertió lentamente en una solución acuosa saturada de doruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: N-hexano/acetato de etilo = 94/6 → 73/26) para proporcionar 2-[(difenilmetilideno)amino]-4,4-difluorobutanoato de etilo.

(2) El 2-[(difenilmetilideno)amino]-4,4-difluorobutanoato de etilo resultante se disolvió en acetato de etilo (120 mL), y se añadió ácido clorhídrico acuoso 3 normal (21 mL), y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. El disolvente de la reacción se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se suspendió en acetato de etilo, el precipitado se filtró y a continuación se lavó con acetato de etilo para proporcionar hidrocloreto de 2-amino-4,4-difluorobutanoato de etilo (2,72 g).
APCI-MS m/z: 168 [M + H]⁺.

(2) A una solución de hidrocloreto de 2-amino-4,4-difluorobutanoato de etilo (2,72 g) en diclorometano (50 mL) se le añadieron diisopropilamina (3,48 mL), benzaldehído (1,48 mL) y triacetoxiborohidruro de sodio (4,24 g), y la mezcla se agitó bajo una corriente de nitrógeno a temperatura ambiente durante 21 horas. A la solución de reacción se le añadió hidrogenocarbonato de sodio saturado, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, y la mezcla se extrajo con doroformo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: N-hexano/acetato de etilo = 100/0 → 94/6) para proporcionar 2-(bencilamino)-4,4-difluorobutanoato de etilo (1,44 g).
APCI-MS m/z: 258 [M + H]⁺.

(3) Se suspendió hidruro de litio y aluminio (516 mg) en tetrahidrofurano (50 mL), y se añadió una solución de 2-(bencilamino)-4,4-difluorobutanoato de etilo (1,40 g) en tetrahidrofurano (30 mL) a lo largo de 8 minutos bajo una corriente de nitrógeno y enfriando con hielo, y a continuación la mezcla se agitó durante 40 minutos. A la solución de reacción se le añadió gota a gota agua y una solución acuosa 12 normal de hidróxido de sodio, y a continuación la materia insoluble se filtró, y la materia insoluble se lavó con tetrahidrofurano y éter dietílico. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: N-hexano/acetato de etilo = 46/54 → 25/75) para proporcionar 2-(bencilamino)-4,4-difluorobutano-1-ol (1,17 g).
APCI-MS m/z: 216 [M + H]⁺.

4) A una solución de 2-(bencilamino)-4,4-difluorobutano-1-ol (1,17 g) en tolueno (30 mL) se le añadieron (S)-(+)-epiclorohidrina (587 µL) y perclorato de litio (797 mg), y la mezcla se agitó en corriente de nitrógeno, a 50°C durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadieron metanol (2,5 mL) y una solución 5 normal de metóxido de sodio-metanol (3,5 mL), y la mezcla se agitó adicionalmente a 50°C durante 2 horas. La solución de reacción se purgó en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: N-hexano/acetato de etil) para proporcionar [(2R,5S)-4-bencil-5-(2,2-difluoroetil)morfolin-2-il]metanol (325 mg).

APCI-MS m/z: 272 [M + H]⁺.

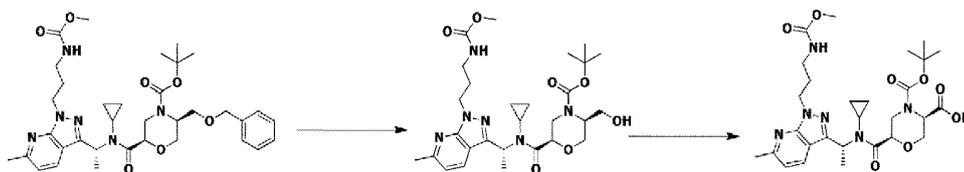
5) A una solución de [(2R,5S)-4-bencil-5-(2,2-difluoroetil)morfolin-2-il]metanol (320 mg) en metanol (50 mL) se le añadió hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (150 mg), y la mezcla se agitó vigorosamente bajo una corriente de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, la materia insoluble se filtró y a continuación el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (40 mL), se añadieron agua (10 mL), carbonato de sodio (626 mg) y dicarbonato de di-terc-butilo (309 mg), y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se preparó con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: N-hexano/acetato de etilo = 62/38 → 41/59) para proporcionar (2R,5S)-5-(2,2-difluoroetil)-2-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (255 mg).

APCI-MS m/z: 282 [M + H]⁺.

(6) A una solución de (2R,5S)-5-(2,2-difluoroetil)-2-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (394 mg) en diclorometano (11 mL)-agua (5,5 mL) se le añadió diacetato de yodobenceno (902 mg) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (44 mg) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó vigorosamente enfriando con hielo durante 6 horas. A la solución de reacción se le añadió gota a gota metanol enfriando con hielo, y a continuación la solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 97/3 → 80/20) para proporcionar ácido (2R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-5-(2,2-difluoroetil)morfolin-2-carboxílico (245 mg).

APCI-MS m/z: 296 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 141



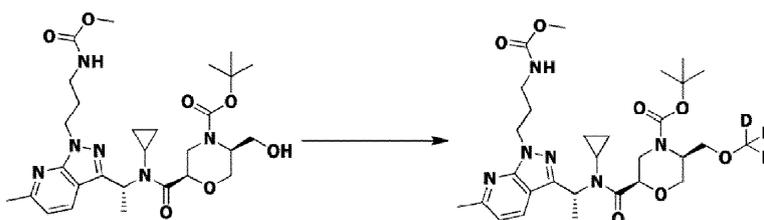
(1) A una solución de (2R,5S)-5-[(benciloxi)metil]-2-{ciclopropil[(1R)-1-(1-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)etil]carbamoil}morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (1,19 g) en metanol (100 mL) se le añadió hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (500 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó, en corriente de hidrógeno, a temperatura ambiente durante 4 horas. La materia insoluble se filtró, y el disolvente en el producto filtrado se destiló. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 100/0 → 95/5) para proporcionar (2R,5S)-2-{ciclopropil[(1R)-1-(1-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)etil]carbamoil}-5-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (869 mg).

APCI-MS m/z: 575 [M + H]⁺.

(2) A una solución de (2R,5S)-2-{ciclopropil[(1R)-1-(1-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)etil]carbamoil}-5-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (250 mg) en diclorometano (5 mL)-agua (2,5 mL) se le añadieron diacetato de yodobenceno (560 mg) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (27 mg) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó vigorosamente enfriando con hielo durante 6 horas. A la solución de reacción, enfriando con hielo, se añadió metanol gota a gota, y la solución de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se le añadió agua, y a continuación la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 100/0 → 88/12) para proporcionar ácido (3R,6R)-4-(terc-butoxicarbonil)-6-{ciclopropil[(1R)-1-(1-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)etil]carbamoil}morfolin-3-carboxílico (85 mg).

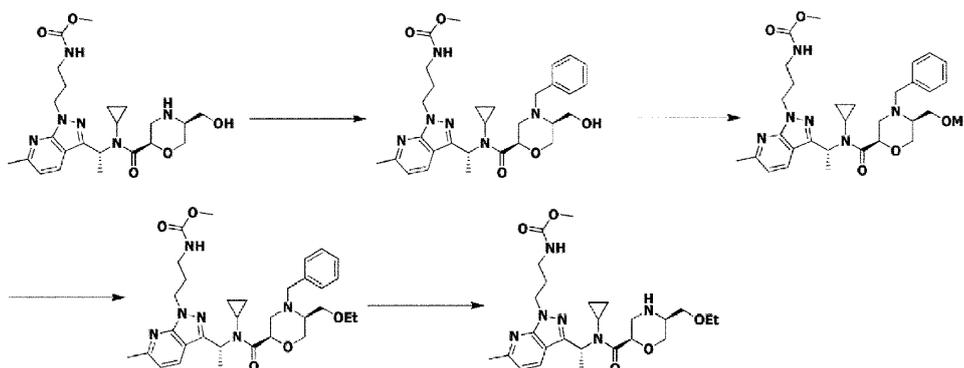
APCI-MS m/z: 589 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 142



(1) A una solución de (2R,5S)-2-{ciclopropil[(1R)-1-(1-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)etil]carbamoil}-5-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (430 mg) en yoduro de metilo-d₃ (3 mL) se le añadió óxido de plata (867 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó en corriente de nitrógeno a 35°C durante 17 horas. A continuación, se añadió a la misma una solución de yoduro de metilo-d₃ (2 mL), y a continuación se agitó durante 5 horas. La materia insoluble se filtró en la solución de reacción, y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroforno/metanol = 100/0 → 93/7) para proporcionar (2R,5S)-2-{ciclopropil[(1R)-1-(1-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil}-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)etil]carbamoil}-5-[[metil-d₃]oxi]metil]morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (385 mg). ESI-MS m/z: 592 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 143



(1) A una solución de [3-(3-{(1R)-1-(ciclopropil{[(2R,SS)-5-(hidroximetil)morfolin-2-il]carbonil}amino)etil]-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)propil]carbamato de metilo (1,01 g) en diclorometano (20 mL), se le añadieron benzaldehído (271 mg) y triacetoxiborohidruro de sodio (677 mg) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó en una corriente de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio enfriando con hielo, y a continuación la mezcla se extrajo con cloroforno. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 91/9 → 0/100 → acetato de etilo/metanol = 83/7) para proporcionar [3-(3-{(1R)-1-[[[(2R,5S)-4-bencil-5-(hidroximetil)morfolin-2-il]carbonil}(ciclopropil)amino]etil]-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)propil]carbamato de metilo (1,03 g). APCI-MS m/z: 589 [M + H]⁺.

(2) A una solución de [3-(3-{(1R)-1-[[[(2R,5S)-4-bencil-5-(hidroximetil)morfolin-2-il]carbonil}(ciclopropil)amino]etil]-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)propil]carbamato de metilo (150 mg) en diclorometano (4,5 mL) se le añadieron trietilamina (148 µL) y cloruro de metanosulfonilo (78 µL) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 2 horas aumentando la temperatura lentamente desde la temperatura de refrigeración con hielo hasta la temperatura ambiente. La solución de reacción se purgó en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con cloroforno. La capa orgánica era una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó por evaporación a presión reducida para proporcionar un metanosulfonato de [[(3R,6R)-4-bencil-6-{ciclopropil[(1R)-1-(1-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil]-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)etil]carbamoil]morfolin-3-il]metilo]bruto (188 mg). APCI-MS m/z: 643 [M + H]⁺.

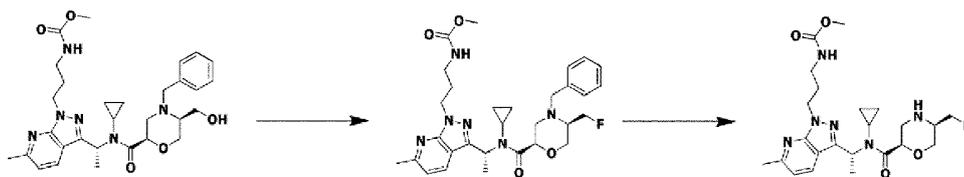
(3) A etanol (5 mL) se le añadió hidruro de sodio (60%, 50 mg) a temperatura ambiente, y a continuación la solución del metanosulfonato de [[(3R,6R)-4-bencil-6-{ciclopropil[(1R)-1-(1-{3-[(metoxicarbonil)amino]propil]-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)etil]carbamoil]morfolin-3-il]metilo] (188 mg) en etanol (4 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y a continuación a 50°C durante 23 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 10% y se ajustó el pH de la solución a aproximadamente 6. Se añadió agua a la misma y a continuación se añadió cloroforno, 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 anhidro, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 50/50 → 10/90) para proporcionar [3-(3-{(1R)-1-[[[(2R,5S)-4-bencil-5-(etoximetil)morfolin-2-il]carbonil}(ciclopropil)amino]etil]-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)propil]carbamato de metilo (80 mg).

APCI-MS m/z: 593 [M + H]⁺.

(4) A una solución de [3-(3-((1R)-1-(((2R,5S)-4-bencil-5-(etoximetil)morfolin-2-il)carbonil)(ciclopropil)amino)etil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)propil]carbamato de metilo (77 mg) en metanol (10 mL) se le añadió a temperatura ambiente, hidróxido de paladio sobre carbono (50 mg), y la mezcla se agitó vigorosamente bajo una corriente de hidrógeno, a temperatura ambiente durante 4 horas. La materia insoluble se filtró en la solución de reacción, y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 99/1 →, 90/10) para proporcionar (3-(3-((1R)-1-(ciclopropil)({(2R,5S)-5-(etoximetil)morfolin-2-il)carbonil)amino)etil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)propil]carbamato de metilo (43 mg).

APCI-MS m/z: 503 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 144



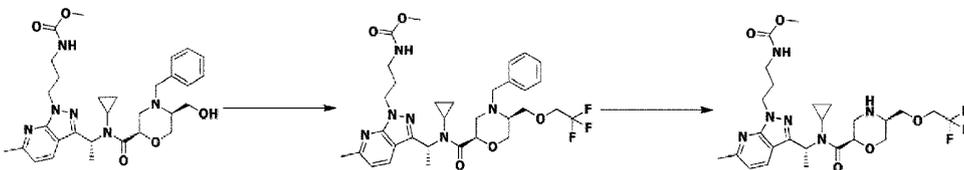
(1) A una solución de trifluoruro de N,N-dietilaminoazufre (DAST, 70 μ L) en didorometano (3 mL) se le añadió [3-(3-((1R)-1-(((2R,5S)-4-bencil-5-(hidroximetil)morfolin-2-il)carbonil)(ciclopropil)amino)etil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)propil]carbamato de metilo (250 mg) en diclorometano (3 mL), en corriente de nitrógeno, a -78°C, y la mezcla se agitó a -78°C durante 5 minutos, y enfriando con hielo durante 3 horas, y a continuación a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución de reacción se enfrió de nuevo con hielo, y bajo una corriente de nitrógeno, se añadió trifluoruro de N,N-dietilaminoazufre (DAST, 35 μ L), y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la solución 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, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 100/0 → 40/60) y a continuación cromatografía en columna de fase inversa (Capcellpak C18 UG80, eluyente: ácido trifluoroacético al 0,05%/agua = 30/70 → 40/70) para proporcionar [3-(3-((1R)-1-(((2R,5R)-4-bencil-5-(fluorometil)morfolin-2-il)carbonil)(ciclopropil)amino)etil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)propil]carbamato de metilo (49 mg).

APCI-MS m/z: 567 [M + H]⁺.

(2) A una solución de [3-(3-((1R)-1-(((2R,5R)-4-bencil-5-(fluorometil)morfolin-2-il)carbonil)(ciclopropil)amino)etil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)propil]carbamato de metilo (75 mg) en metanol (3,0 mL), se le añadió hidróxido de paladio sobre carbono (25 mg) y la mezcla se agitó vigorosamente bajo atmósfera de hidrógeno, a temperatura ambiente durante 3 horas. La materia insoluble se filtró en la solución de reacción, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo → cloroformo/metanol = 10/1) para proporcionar (3-(3-((1R)-1-(ciclopropil)({(2R,5S)-5-(etoximetil)morfolin-2-il)carbonil)amino)etil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)propil]carbamato (55 mg).

APCI-MS m/z: 477 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 145



(1) A una solución de [3-(3-((1R)-1-(((2R,5S)-4-bencil-5-(hidroximetil)morfolin-2-il)carbonil)(ciclopropil)amino)etil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)propil]carbamato de metilo (436 mg) en tetrahidrofurano (15,4 mL) se le añadió hidruro de sodio (60%, 124 mg) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó en corriente de nitrógeno, a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se enfrió con hielo, se añadió perfluorobutilsulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (722 μ L), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Enfriando con hielo, a la solución de reacción se le añadió solución salina saturada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en

columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 100/0 → 95/5) para proporcionar [3-(3-((1R)-1-(((2R,5S)-4-bencil-5-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]morfolin-2-il)propil]carbamato de metilo (280 mg).

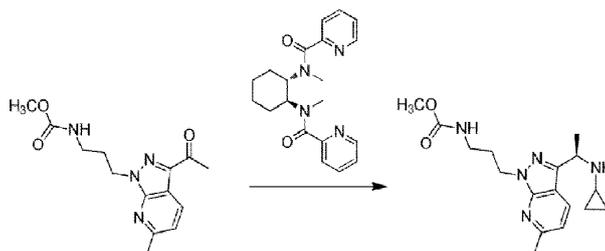
ESI-MS m/z: 647 [M + H]⁺.

5 (2) El [3-(3-((1R)-1-(((2R,5S)-4-bencil-5-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]morfolin-2-il)propil]carbamato de metilo (287 mg) se preparó utilizando procedimientos análogos para sintetizar [3-(3-((1R)-1-(((2R,5S)-4-bencil-5-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]morfolin-2-il)propil]carbamato de metilo para proporcionar [3-(3-((1R)-1-[[ciclopropil]((2R,5S)-5-[(2,2,2-

10 trifluoroetoxi)metil]morfolin-2-il)carbamato de metilo (136 mg).

ESI-MS m/z: 557 [M + H]⁺.

Ejemplo de Referencia 146



15 (1) A una solución de éster metílico del ácido [3-(3-acetil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)propil]carbámico (6,91 g) en etanol (270 mL) se le añadieron ciclopropilamina (6,60 mL) y ácido acético (2,04 mL) y la mezcla se agitó a 60°C durante 3 horas. La solución de reacción se concentró, y se añadió acetato de etilo al residuo resultante, enfriando con hielo, y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio para alcalinizar la solución. Después de una extracción 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 para proporcionar {3-[3-(N-ciclopropiletanimidoil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]propil}carbámato de metilo (8,01 g).

25 APCI-MS m/z: 330 [M + H]⁺.

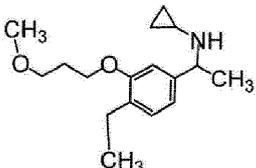
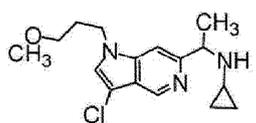
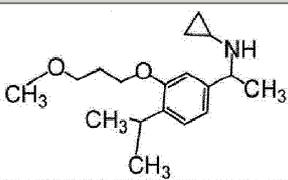
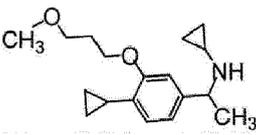
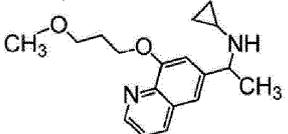
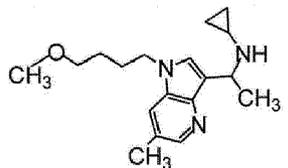
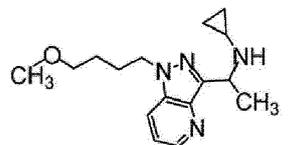
(2) A una solución de {3-[3-(N-ciclopropiletanimidoil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]propil}carbámato de metilo (8,01 g) y N,N'-(1S,2S)-ciclohexano-1,2-diilbis(N-metilpiridin-2-carboxamida)(839 mg) en diclorometano (160 mL), enfriando con hielo, se le añadió ácido acético (2,04 mL), y a continuación se añadió gota a gota triclorosilano (7,21 mL), y la mezcla se agitó enfriando con hielo, durante 6 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y metanol enfriando con hielo, y a continuación se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. La materia insoluble se separó con Celite y se lavó con cloroformo. El producto filtrado se extrajo con cloroformo, y 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: n-hexano/acetato de etilo = 4/1 → 1/1) y cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1 → etilo acetato/metanol = 9/1) para proporcionar (3-{3-[(1R)-1-(ciclopropilamino)etil]-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il}propil)carbámato de metilo (6,81 g).

35 APCI-MS m/z: 332 [M + H]⁺.

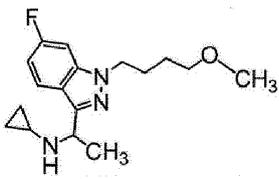
40 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los métodos descritos en la memoria descriptiva.

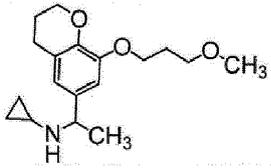
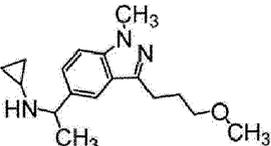
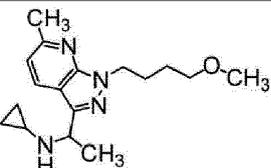
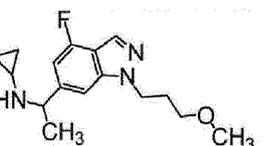
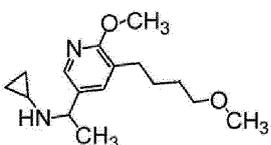
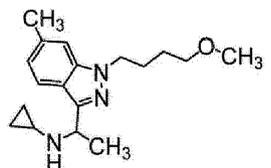
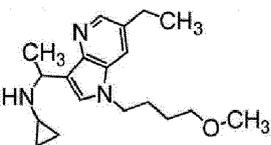
[Tabla 99.]

Ref.	Fórmula química	Resultado MS	Método MS	Especie Iónica
Ref. 147		243	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 148		278	APCI	[M+H] ⁺

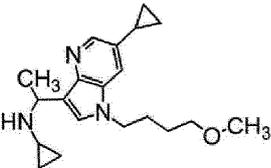
Ref.	Fórmula química	Resultado MS	Método MS	Especie Iónica
				
Ref. 149		308/310	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 150		292	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 151		290	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 152		301	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 153		302	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 154		289	APCI	[M+H] ⁺

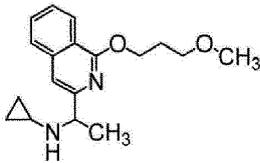
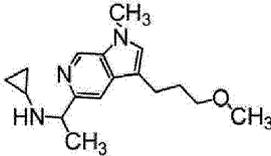
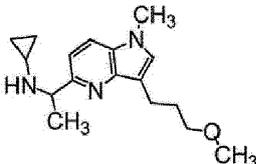
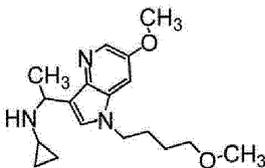
[Tabla 100.]

Ref. 155		306	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 156		306	APCI	[M+H] ⁺

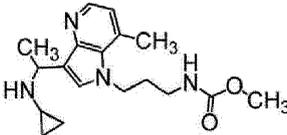
				
Ref. 157		288	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 158		303	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 159		292	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 160		279	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 161		302	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 162		316	APCI	[M+H] ⁺

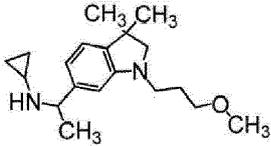
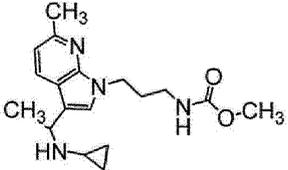
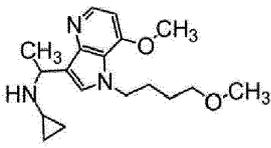
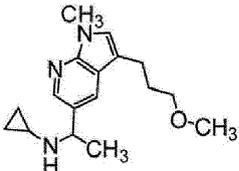
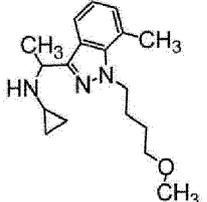
[Tabla 101.]

Ref. 163		328	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 164		301	APCI	[M+H] ⁺

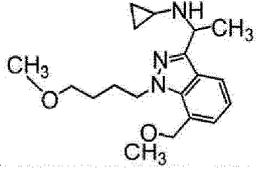
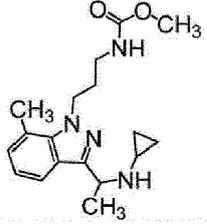
				
Ref. 165		288	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 166		288	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 167		318	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 168		313	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 169		288	APCI	[M+H] ⁺

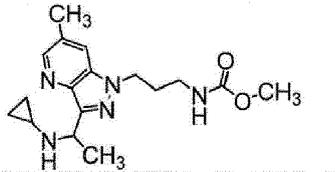
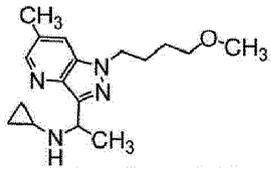
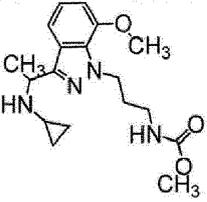
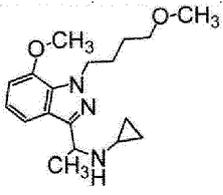
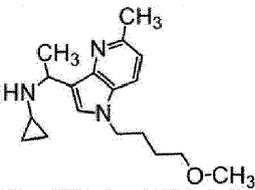
[Tabla 102.]

Ref. 170		331	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 171		317	APCI	[M+H] ⁺

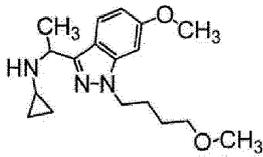
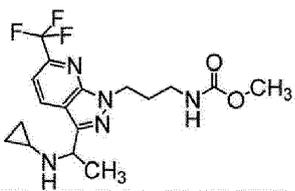
Ref. 172		303	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 173		331	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 174		318	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 175		288	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 176		302	APCI	[M+H] ⁺

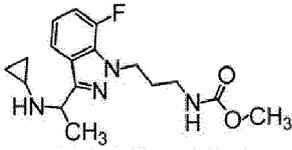
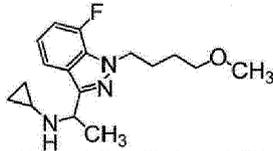
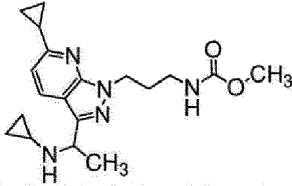
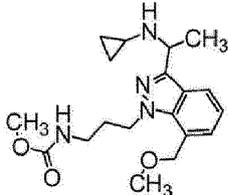
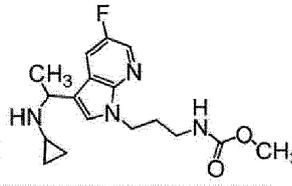
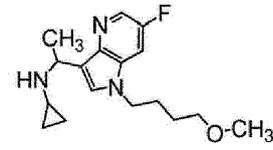
[Tabla 103.]

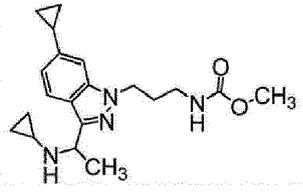
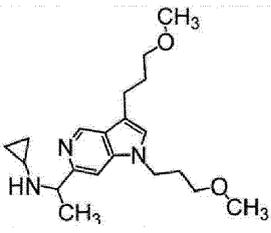
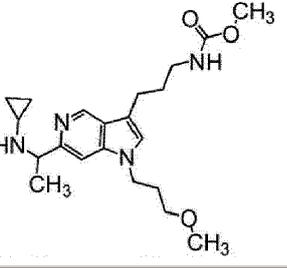
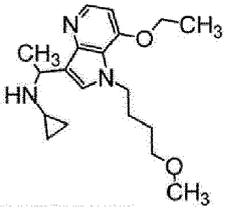
Ref. 177		332	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 178		331	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 179		332	APCI	[M+H] ⁺

				
Ref. 180		303	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 181		347	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 182		318	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 183		302	APCI	[M+H] ⁺

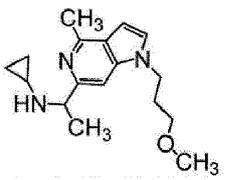
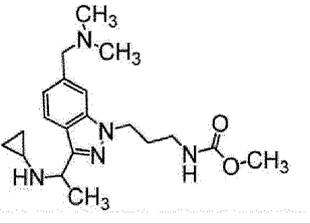
[Tabla 104.]

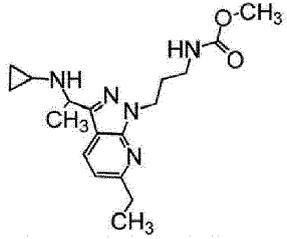
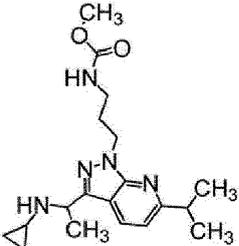
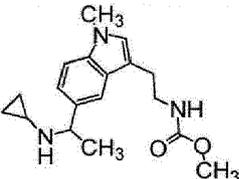
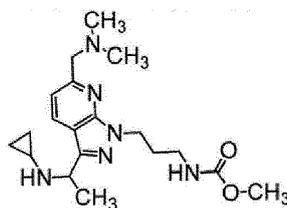
Ref. 184		318	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 185		386	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 186		335	APCI	[M+H] ⁺

				
Ref. 187		306	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 188		358	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 189		361	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 190		346	APCI	[M+H] ⁺
[Tabla 105.]				
Ref. 191		335	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 192		306	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 193		357	APCI	[M+H] ⁺

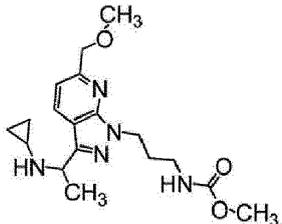
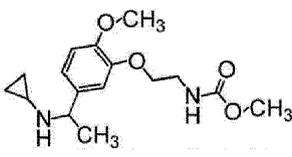
				
Ref. 194		346	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 195		389	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 196		332	APCI	[M+H] ⁺

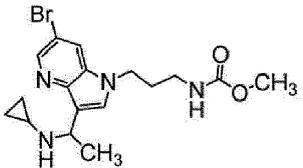
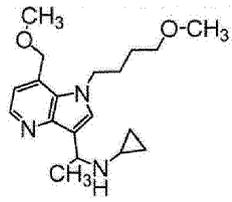
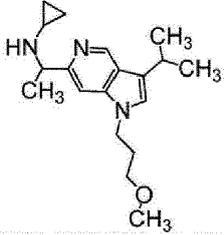
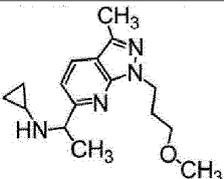
[Tabla 106.]

Ref. 197		288	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 198		374	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 199		346	APCI	[M+H] ⁺

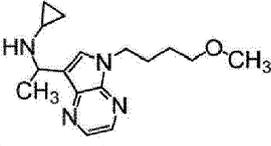
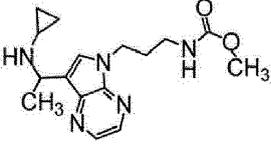
				
Ref. 200		360	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 201		316	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 202		375	APCI	[M+H] ⁺

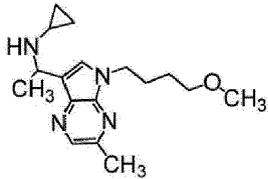
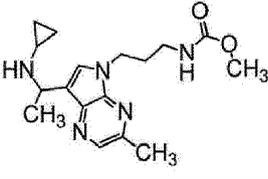
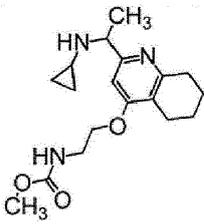
[Tabla 107.]

Ref. 203		362	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 204		309	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 205		395/397	APCI	[M+H] ⁺

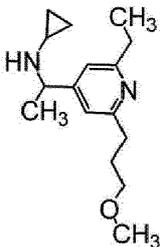
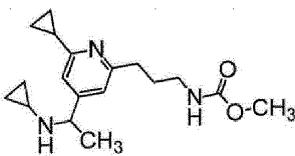
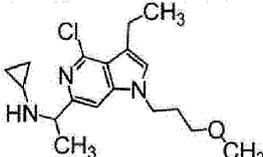
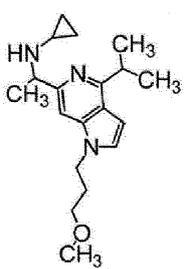
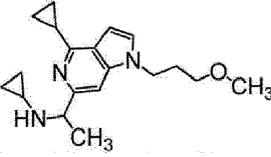
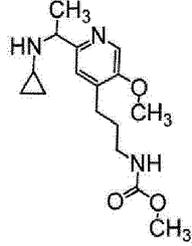
				
Ref. 206		332	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 207		316	APCI	
Ref. 208		289	APCI	[M+H] ⁺

[Tabla 108.]

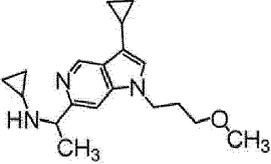
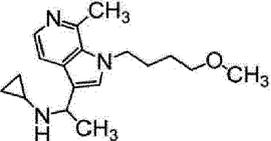
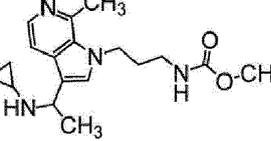
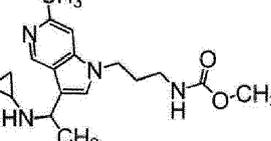
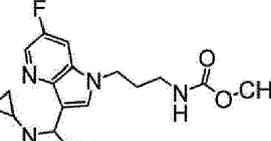
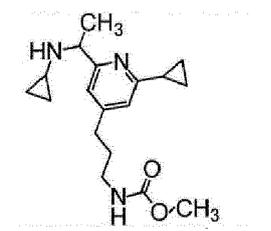
Ref. 209		317	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 210		289	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 211		318	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 212		303	APCI	[M+H] ⁺

				
Ref. 213		332	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 214		334	APCI	[M+H] ⁺

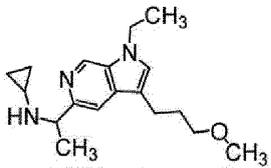
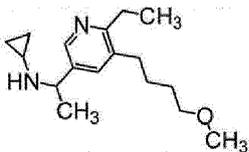
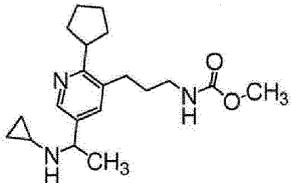
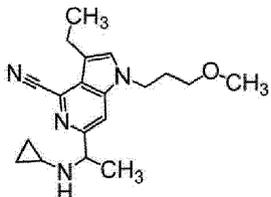
[Tabla 109.]

Ref. 215		263	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 216		318	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 217		336/338	APCI	[M+H] ⁺
Arrecife. 218		316	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 219		314	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 220		308	APCI	[M+H] ⁺

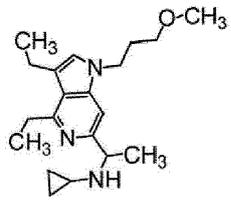
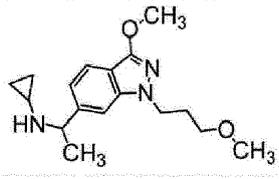
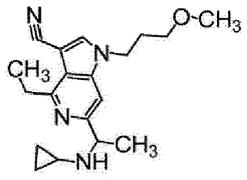
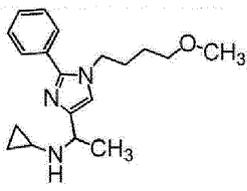
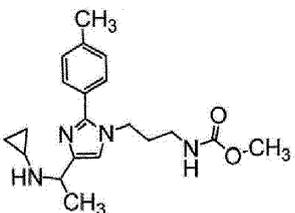
[Tabla 110.]

Ref. 221		314	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 222		302	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 223		331	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 224		331	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 225		335	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 226		318	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 227		302	APCI	[M+H] ⁺

[Tabla 111.]

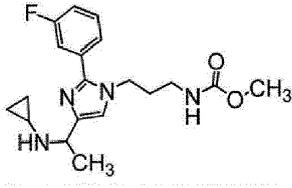
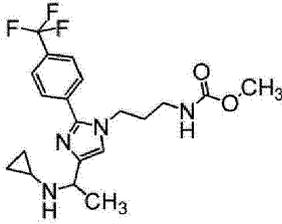
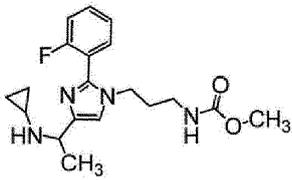
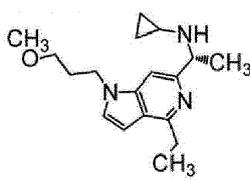
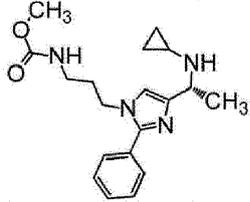
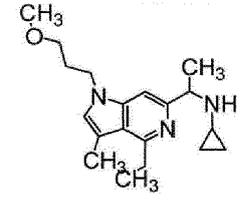
Ref. 228		302	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 229		277	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 230		354	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 231		346	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 232		306	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 233		320	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 234		327	APCI	[M+H] ⁺

[Tabla 112.]

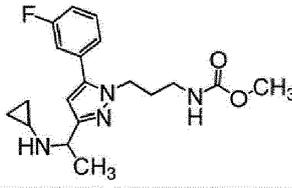
Ref. 235		330	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 236		304	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 237		361	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 238		327	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 239		314	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 240		357	APCI	[M+H] ⁺

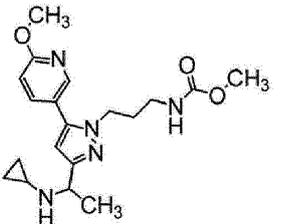
[Tabla 113.]

Ref. 241		361	APCI	[M+H] ⁺
----------	--	-----	------	--------------------

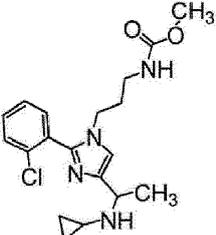
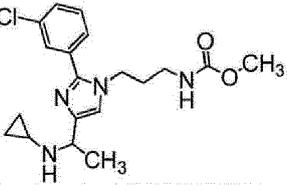
				
Ref. 242		411	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 243		361	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 244		302	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 245		343	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 246		316	APCI	[M+H] ⁺

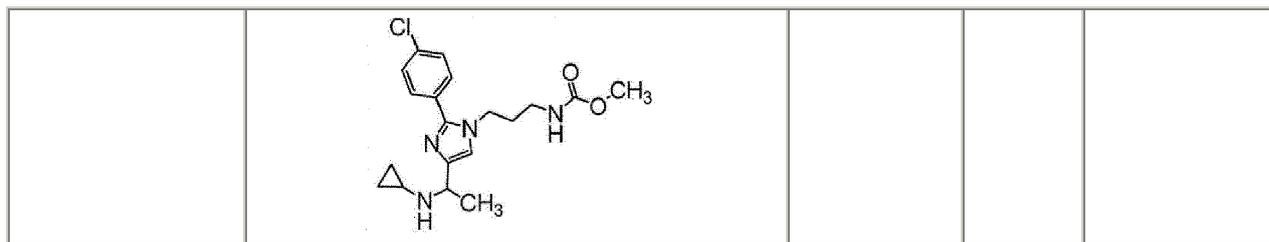
[Tabla 114.]

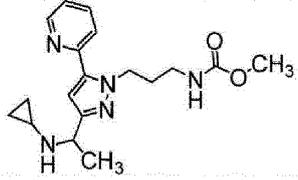
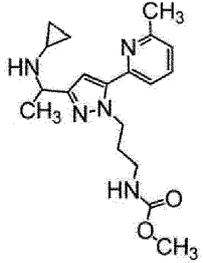
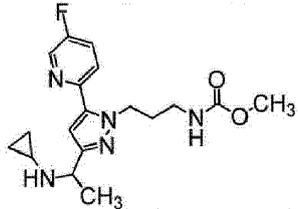
Ref. 247		361	APCI	[M+H] ⁺
----------	---	-----	------	--------------------

Ref. 248		361	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 249		374	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 250		300	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 251		332	APCI	[M+H] ⁺

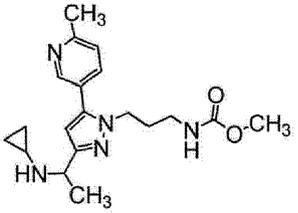
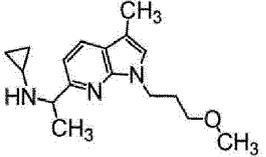
[Tabla 115.]

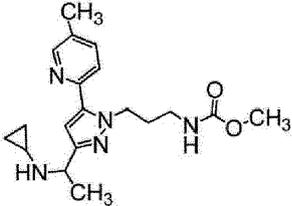
Ref. 252		377/379	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 253		377/379	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 254		377/379	APCI	[M+H] ⁺



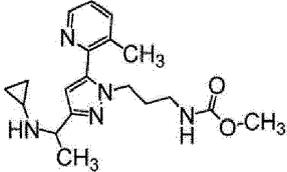
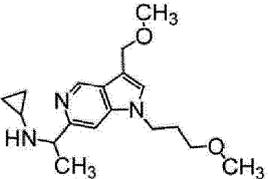
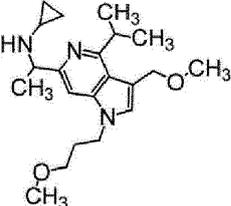
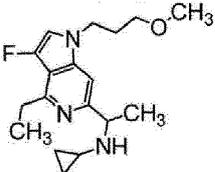
Ref. 255		344	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 256		358	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 257		362	APCI	[M+H] ⁺

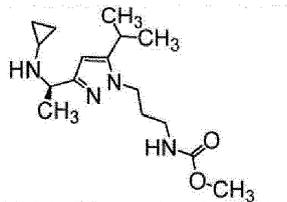
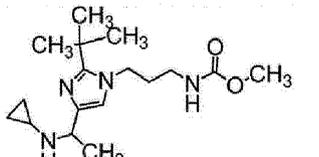
[Tabla 116.]

Ref. 258		358	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 259		288	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 260		357	APCI	[M+H] ⁺

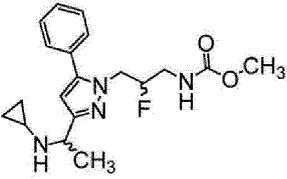
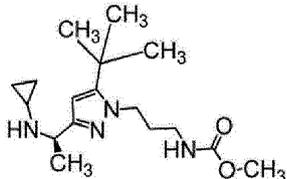
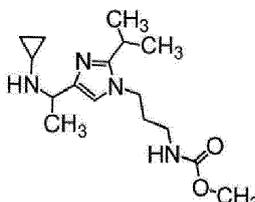
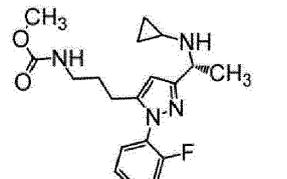
Arrecife. 261		357	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 262		358	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 263		362	APCI	[M+H] ⁺

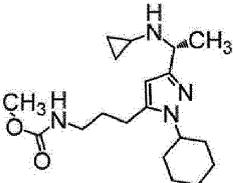
[Tabla 117.]

Ref. 264		358	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 265		318	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 266		360	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 267		320	APCI	[M+H] ⁺

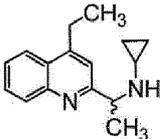
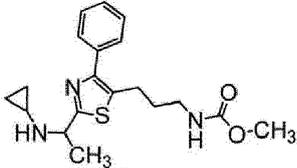
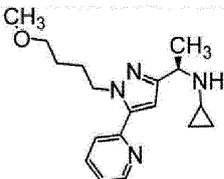
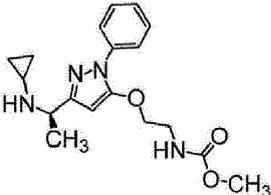
Ref. 268		309	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 269		323	APCI	[M+H] ⁺

[Tabla 118.]

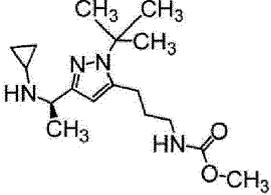
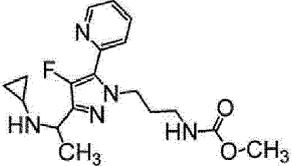
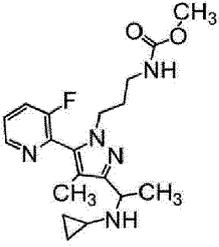
Ref. 270		361	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 271		361	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 272		323	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 273		309	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 274		361	APCI	[M+H] ⁺

Ref. 275		349	APCI	[M+H] ⁺
----------	---	-----	------	--------------------

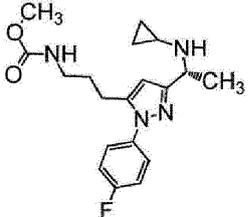
[Tabla 119.]

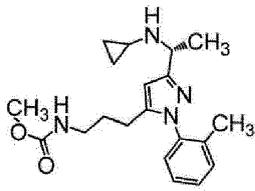
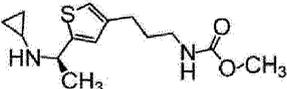
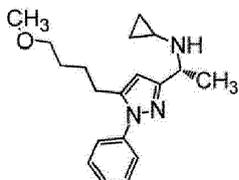
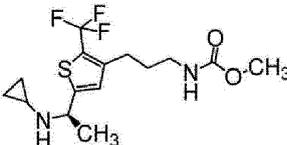
Ref. 276		241	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 277		360	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 278		295	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 279		358	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 280		315	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 281		345	APCI	[M+H] ⁺

[Tabla 120.]

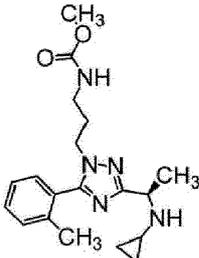
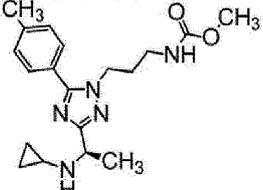
Ref. 282		323	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 283		362	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 284		372	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 285		376	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 286		376	APCI	[M+H] ⁺

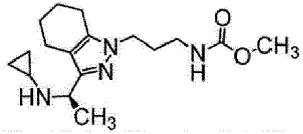
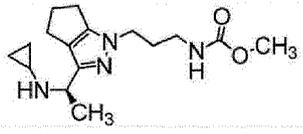
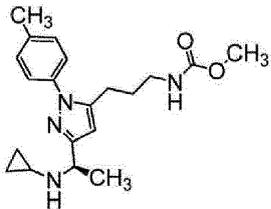
[Tabla 121.]

Ref. 287		361	APCI	[M+H] ⁺
----------	---	-----	------	--------------------

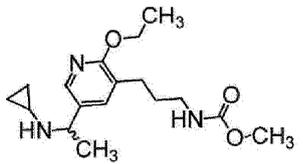
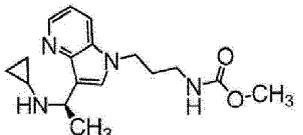
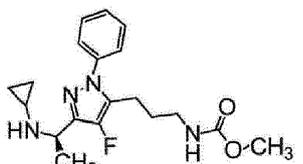
Ref. 288		357	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 289		283	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 290		373	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 291		314	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 292		351	APCI	[M+H] ⁺

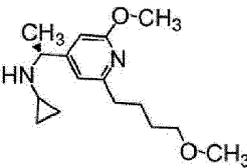
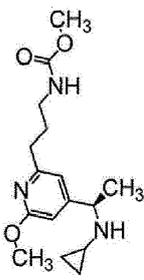
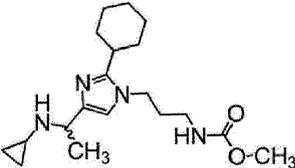
[Tabla 122.]

Ref. 293		358	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 294		358	APCI	[M+H] ⁺

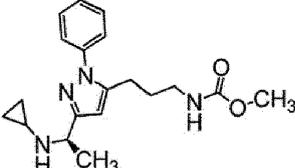
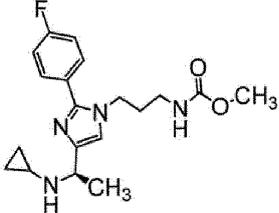
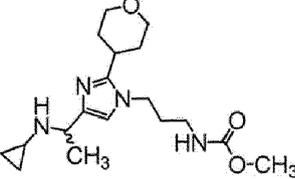
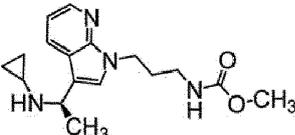
Ref. 295		321	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 296		307	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 297		357	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 298		335	APCI	[M+H] ⁺

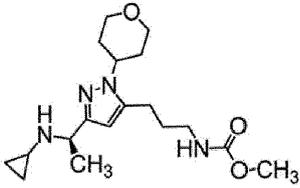
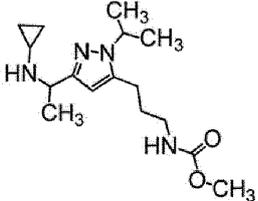
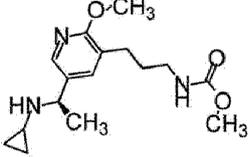
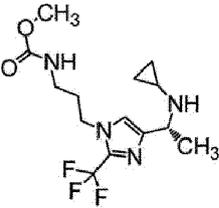
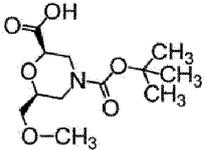
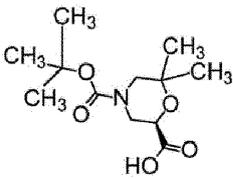
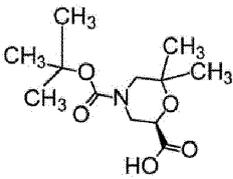
[Tabla 123.]

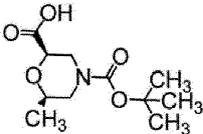
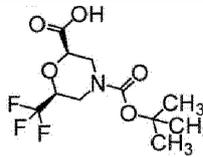
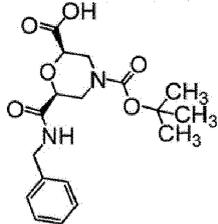
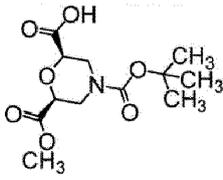
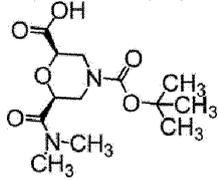
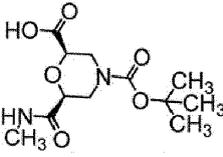
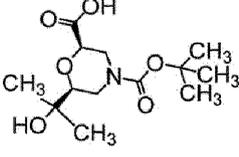
Ref. 299		322	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 300		317	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 301		361	APCI	[M+H] ⁺

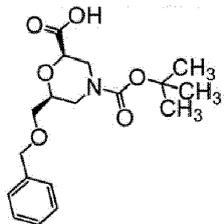
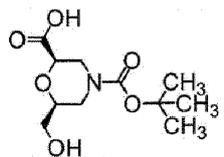
Ref. 302		279	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 303		308	ESI	[M+H] ⁺
Ref. 304		349	ESI	[M+H] ⁺

[Tabla 124.]

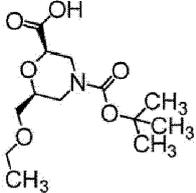
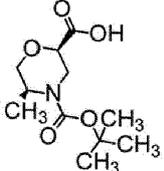
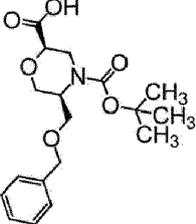
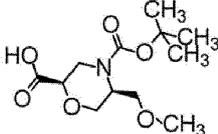
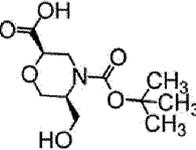
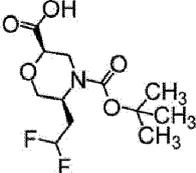
Ref. 305		343	ESI	[M+H] ⁺
Ref. 306		361	ESI	[M+H] ⁺
Ref. 307		351	ESI	[M+H] ⁺
Ref. 308		317	APCI	[M+H] ⁺

Ref. 309		351	ESI	[M+H] ⁺
Ref. 310		309	ESI	[M+H] ⁺
[Tabla 125.]				
Ref. 311		308	ESI	[M+H] ⁺
Ref. 312		359	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 313		335	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 314		274	ESI	[M-H] ⁻
Ref. 315		258	ESI	[M-H] ⁻
Ref. 316		244	ESI	[M-H] ⁻

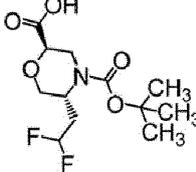
				
Ref. 317		298	ESI	[M-H] ⁻
[Tabla 126.]				
Ref. 318		365	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 319		307	APCI	[M + NH ₄] ⁺
Ref. 320		303	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 321		289	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 322		288	ESI	[M-H] ⁻
Ref. 323		350	ESI	[M-H] ⁻

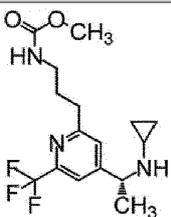
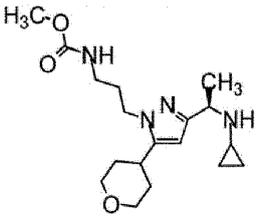
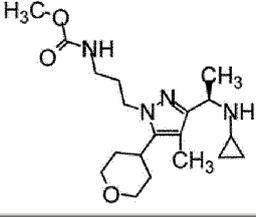
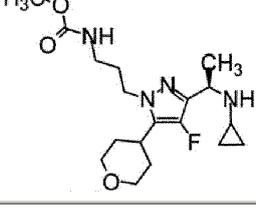
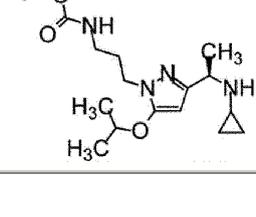
	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CCOC(C1)COCc2ccccc2C(=O)O</chem>			
Ref. 324	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CCOC(C1)CO</chem>	260	ESI	[M-H] ⁻

[Tabla 127.]

Ref. 325		288	ESI	[M-H]-
Ref. 326		244	ESI	[M-H]-
Ref. 327		350	ESI	[M-H]-
Ref. 329		274	ESI	[M-H]-
Ref. 331		260	ESI	[M-H]-
Ref. 332		313	APCI	[M + NH4] +

[Tabla 128.]

Ref. 333		313	APCI	[M + NH4] +
----------	---	-----	------	-------------

Ref. 334		346	APCI	[M+H] ⁺
Ref. 335		351	ESI	[M+H] ⁺
Ref. 336		365	ESI	[M+H] ⁺
Ref. 337		369	ESI	[M+H] ⁺
Ref. 338		325	ESI	[M+H] ⁺

Ejemplo de ensayo

[Actividad inhibidora contra renina humana]

5 Un sustrato de péptido sintético (Nma-KHPFH LVHK (Dnp)-NH₂) y el compuesto de ensayo se mezclaron, y se sometió a ensayo 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

10 después de la reacción utilizando un fluorofotómetro (longitud de onda de excitación: 340 nm, longitud de onda de medición: 460 nm). La actividad de renina se evaluó basándose en la intensidad de fluorescencia que se obtuvo restando la intensidad antes de la reacción de la intensidad después de la reacción, y se calculó una concentración inhibidora del 50% (C_{I50}) a partir de actividades de renina bajo la existencia de diversas concentraciones del compuesto de ensayo. Los compuestos de ejemplo en este documento mostraron los siguientes valores.

15

[Tabla 129.]

Núm. de Ejemplo	Cl ₅₀ (nM)
1	0,3
2	0,3
3	0,6
4	0,4
5	0,7
6	0,3
7	3,1
8	4,4
9	7,3
10	3,7
11	4,4
12	3,6
13	3,9
14	5,2
15	2,6
16	0,8
17	4,4
18	2,3
19	2,4
20	0,5
21	1,2
22	6,5
23	2,4
24	8,1
25	6,3
26	3,4
27	8,3
28	7,1
29	0,6
30	0,7
31	2,0
32	3,3
33	5,3
34	3,8
35	0,4
36	0,5
37	0,9

ES 2 662 026 T3

Núm. de Ejemplo	CI ₅₀ (nM)
38	1,2
39	2,0
40	0,7
41	0,7
42	0,5
43	0,6
44	3,0
45	3,4
46	1,5
47	4,8
48	1,5
49	0,5
50	1,0
51	8,8
52	1,8
53	0,9
54	2,3
55	0,3
56	4,2
57	0,3
58	1,6
59	0,9
60	2,9
61	4,0
62	0,6
63	1,3
64	0,7
65	0,2
66	7,2
67	8,9
68	4,5
69	2,6
70	1,0
71	1,4
72	0,7
73	1,4
74	4,6
75	0,3

Núm. de Ejemplo	Cl ₅₀ (nM)
76	0,6
77	0,6
78	0,9
79	0,9
80	5,7
81	0,4
82	0,5
83	2,1
84	1,7
85	1,0
86	1,1
87	4,8
88	3,2
89	1,0
90	0,8
91	2,1
92	1,9
93	1,6
94	2,6
95	7,2
96	0,8
97	8,2
98	2,8
99	1,8
100	9,0
101	2,5
102	0,4
103	2,1
104	8,2
105	1,2
106	0,7
107	0,7
108	1,1
109	3,4
110	0,9
111	3,5
112	2,0

[Tabla 130.]

ES 2 662 026 T3

113	1,4
114	1,1
115	1,8
116	1,2
117	2,0
118	2,5
119	0,5
120	1,7
121	5,4
122	0,2
123	0,8
124	1,8
125	1,3
126	6,0
127	1,8
128	1,4
129	1,3
130	1,5
131	0,8
132	1,3
133	1,6
134	6,3
135	6,3
136	0,3
137	0,4
138	6,1
139	2,1
140	0,8
141	0,5
142	0,5
143	1,5
144	0,7
145	0,5
146	1,0
147	2,5
148	5,1
149	0,8
150	2,6
151	1,0

ES 2 662 026 T3

152	1,1
153	2,2
154	2,4
155	0,8
156	2,1
157	3,4
158	0,3
159	0,2
160	0,8
161	0,7
162	0,6
163	0,4
164	0,6
165	0,6
166	7,0
167	4,1
168	0,3
169	0,3
170	0,4
171	0,4
172	0,4
173	0,3
174	0,4
175	0,3
176	0,4
177	1,0
178	0,3
179	0,3
180	0,6
181	0,7
182	0,7
183	0,3
184	0,5
185	0,3
186	0,4
187	0,5
188	0,5
189	0,9
190	1,2

ES 2 662 026 T3

191	0,7
192	0,2
193	0,4
194	3,0
195	3,6
196	0,7
197	0,2
198	0,2
199	0,2
200	4,5
201	4,1
202	0,2
203	0,5
204	7,1
205	1,4
206	1,5
207	6,9
208	2,3
209	2,1
210	0,2
211	0,5
212	4,6
213	0,3
214	2,8
215	0,5
216	0,1
217	1,5
218	1,1
219	0,4
220	0,4
221	0,3
222	0,5
223	0,4
224	3,1
225	0,5
226	0,3

[Tabla 131.]

227	0,2
228	0,4

ES 2 662 026 T3

229	0,5
230	0,5
231	1,2
232	0,6
233	0,3
234	0,4
235	0,1
236	0,2
237	0,5
238	0,6
239	3,1
240	0,2
241	0,3
242	0,8
243	0,7
244	1,0
245	0,3
246	0,4
247	1,3
248	0,9
249	0,5
250	0,3
251	0,8
252	6,4
253	0,4
254	0,5
255	0,4
256	3,1
257	1,3
258	3,2
259	1,2
260	2,6
261	0,7
262	3,9
263	0,2
264	1,1
265	6,8
266	2,7
267	0,4

ES 2 662 026 T3

268	0,5
269	0,3
270	0,5
271	3,0
272	6,1
273	1,0
274	0,5
275	0,9
276	0,5
277	0,6
278	1,2
279	0,5
280	0,3
281	0,4
282	0,6
283	0,9
284	1,3
285	0,6
286	0,4
287	0,8
288	0,4
289	0,5
290	0,4
291	0,6
292	0,4
293	7,7
294	6,0
295	1,5
296	7,0
297	0,5
298	3,5
299	0,9
300	2,8
301	0,6
302	1,6
303	0,8
304	0,7
305	1,2
306	1,6

ES 2 662 026 T3

307	6,6
308	0,5
309	7,1
310	0,4
311	0,4
312	0,7
313	2,5
314	0,5
315	1,0
316	1,4
317	0,6
318	1,3
319	3,5
320	3,2
321	5,6
322	1,5
323	2,0
324	0,6
325	0,7
326	0,4
327	2,9
328	1,1
329	0,8
330	0,3
331	2,3
332	0,4
333	0,3
334	0,3
335	0,9
336	1,6
337	1,2
338	5,3
339	0,4
340	0,7

[Tabla 132.]

341	0,3
342	0,4
343	5,3
344	0,4

ES 2 662 026 T3

345	0,4
346	1,3
347	0,7
348	0,7
349	1,1
350	1,9
351	0,4
352	7,6
353	0,4
354	1,4
355	0,8
356	5,1
357	3,5
358	5,7
359	0,3
360	7,6
361	0,8
362	5,0
363	0,7
364	5,5
365	3,5
366	0,7
367	1,7
368	8,4
369	1,5
370	1,7
371	1,0
372	6,0
373	0,8
374	5,4
375	1,3
376	4,7
377	2,4
378	3,5
379	8,9
380	2,6
381	1,7
382	3,6
383	1,3

ES 2 662 026 T3

384	3,2
385	4,3
386	3,2
387	4,4
388	1,8
389	6,1
390	3,5
391	2,0
392	0,7
393	3,7
394	0,6
395	3,5
396	4,8
397	1,3
398	5,1
399	4,0
400	2,3
401	2,7
402	2,3
403	3,1
404	0,7
405	3,9
406	3,4
407	1,7
408	1,1
409	1,0
410	6,7
411	2,2
412	0,6
413	2,0
414	2,8
415	0,6
416	3,0
417	3,4
418	3,9
419	1,4
420	2,7
421	2,2
422	1,7

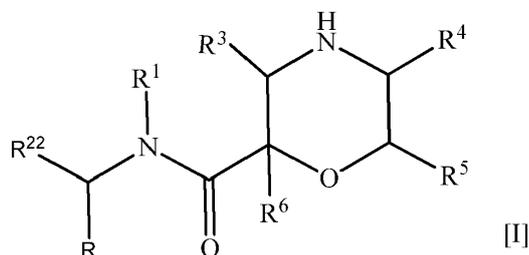
423	1,0
424	5,0
425	8,8
426	1,7
427	3,5
428	8,1
429	2,0
430	2,4
431	3,8
432	3,3
433	5,3
434	2,0
435	1,3
436	2,2
437	2,7
438	2,4
439	8,0
440	1,9
441	0,8
442	9,5
443	2,0
444	4,2

Aplicabilidad industrial

5 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 la hipertensión, la insuficiencia cardíaca, la nefropatía diabética. Adicionalmente, el compuesto [II] es útil como intermedio sintético para preparar el compuesto [I].

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula [I];



5

en donde R^1 es un cicloalquilo o un alquilo,

10

R^{22} es 1) un arilo opcionalmente sustituido, 2) un piridilo opcionalmente sustituido, 3) un pirazolopiridilo opcionalmente sustituido, 4) un indolilo opcionalmente sustituido, 5) un benzofuranilo opcionalmente sustituido, 6) un quinolilo opcionalmente sustituido, 7) un cromanilo opcionalmente sustituido, 8) un dihidrobenzofuranilo opcionalmente sustituido, 9) un indazolilo opcionalmente sustituido, 10) un pirrolopiridinilo opcionalmente sustituido, 11) un benzisoxazolilo opcionalmente sustituido, 12) un indolinilo opcionalmente sustituido, 13) un quinazolinilo opcionalmente sustituido, 14) un dihidroquinazolinilo opcionalmente sustituido, 15) un furopiridilo opcionalmente sustituido, 16) un isoquinolilo opcionalmente sustituido, 17) un pirrolopirimidinilo opcionalmente sustituido, 18) un tetrahydroquinolilo opcionalmente sustituido, 19) un tetrahydroindazolilo opcionalmente sustituido, 20) un tetrahydrociclopentapirazolilo opcionalmente sustituido, 21) un pirrolilo opcionalmente sustituido, 22) un imidazolilo opcionalmente sustituido, 23) un pirazolilo opcionalmente sustituido, 24) un tienilo opcionalmente sustituido, 25) un tiazolilo opcionalmente sustituido, 26) un triazolilo opcionalmente sustituido, 27) un pirimidinilo opcionalmente sustituido, 28) un pirazilo opcionalmente sustituido, 29) un imidazopiridinilo

20

opcionalmente sustituido, o 30) un pirrolopirazilo opcionalmente sustituido,
R es un grupo alquilo C_1-C_4 ,

uno de R^4 y R^5 es un grupo seleccionado entre

25

- 1) un carbamoilo opcionalmente sustituido con un alquilo que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 fenilos,
- 2) un alquilo opcionalmente sustituido con un alcoxi opcionalmente sustituido con un halógeno o un fenilo; un halógeno; un hidroxilo; un amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos; o ciano; y
- 3) un alcoxicarbonilo,

30

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
el otro, R^3 y R^6 , son iguales o diferentes, un átomo de hidrógeno, un carbamoilo opcionalmente sustituido, un alquilo opcionalmente sustituido o alcoxicarbonilo,
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde
 R^3 y R^6 son ambos átomos de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40

3. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde
los sustituyentes de 1) el arilo opcionalmente sustituido, 2) el piridilo opcionalmente sustituido, 3) el pirazolopiridilo opcionalmente sustituido, 4) el indolilo opcionalmente sustituido, 5) el benzofuranilo opcionalmente sustituido, 6) el quinolilo opcionalmente sustituido, 7) el cromanilo opcionalmente sustituido, 8) el dihidrobenzofuranilo opcionalmente sustituido, 9) el indazolilo opcionalmente sustituido, 10) el pirrolopiridinilo opcionalmente sustituido, 11) el benzisoxazolilo opcionalmente sustituido, 12) el indolinilo opcionalmente sustituido, 13) el quinazolinilo opcionalmente sustituido, 14) el dihidroquinazolinilo opcionalmente sustituido, 15) el furopiridilo opcionalmente sustituido, 16) el isoquinolilo opcionalmente sustituido, 17) el pirrolopirimidinilo opcionalmente sustituido, 18) el tetrahydroquinolilo opcionalmente sustituido, 19) el tetrahydroindazolilo opcionalmente sustituido, 20) el tetrahydrociclopentapirazolilo opcionalmente sustituido, 21) el pirrolilo opcionalmente sustituido, 22) el imidazolilo opcionalmente sustituido, 23) el pirazolilo opcionalmente sustituido, 24) el tienilo opcionalmente sustituido, 25) el tiazolilo opcionalmente sustituido, 26) el triazolilo opcionalmente sustituido, 27) el pirimidinilo opcionalmente sustituido, 28) el pirazilo opcionalmente sustituido, 29) el imidazopiridinilo opcionalmente sustituido, o 30) el pirrolopirazilo opcionalmente sustituido en R^{22} son 1 a 3 grupos seleccionados entre

50

1) un alquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un alcanoilamino opcionalmente sustituido con un halógeno, un alcoxicarbonilamino, un alcoxi, un

aminocarbonilamino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos, un arilo opcionalmente sustituido con un halógeno, un alcoxi o un haloalcoxi, un hidroxilo, un heteroarilo, un átomo de halógeno y un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos,

5 2) un alquenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un alcanoilamino, un alcocarbonilamino, un alcoxi, un aminocarbonilamino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos, un arilo, un hidroxilo y un halógeno,

3) un alcoxi opcionalmente sustituido con un alcoxi o un alcocarbonilamino,

4) un cicloalquilo,

5) un halógeno,

10 6) un ciano,

7) un grupo heterocíclico alifático,

8) un arilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un alquilo opcionalmente sustituido con un alquilsulfonilamino opcionalmente sustituido con un halógeno y un halógeno;

15 un halógeno; un alcocarbonilo; un metanosulfonilamino; un halometanosulfonilamino; un metanosulfonilaminocarbonilo; un benzoilaminocarbonilo; un bencenosulfonilaminocarbonilo; un hidroxioxazolilo; un hidroxioxadiazolilo; un tetrazolilo; un hidroxilo y un alcoxi opcionalmente sustituido con un alcoxi,

9) un heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un alquilo, un amino, un halógeno y un alcoxi,

20 10) un ariloxi, y

11) un amino opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados entre un alquilo opcionalmente sustituido con un alcoxi y alquilsulfonilo,

12) un alquinilo opcionalmente sustituido con un hidroxilo,

13) un heterocíclicooxi alifático,

25 14) un arilcarbamoilo opcionalmente sustituido con un alcoxi, y

15) un alcanoilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde los sustituyentes de 1) el arilo opcionalmente sustituido, 2) el piridilo opcionalmente sustituido, 3) el pirazolopiridilo opcionalmente sustituido, 4) el indolilo opcionalmente sustituido, 5) el benzofuranilo opcionalmente sustituido, 6) el quinolilo opcionalmente sustituido, 7) el cromanilo opcionalmente sustituido, 8) el dihidrobenzofuranilo opcionalmente sustituido, 9) el indazolilo opcionalmente sustituido, 10) el pirrolopiridinilo opcionalmente sustituido, 11) el benzisoxazolilo opcionalmente sustituido, 12) el indolinilo opcionalmente sustituido, 13) el quinazolinilo opcionalmente sustituido, 14) el dihidroquinazolinilo opcionalmente sustituido, 15) el furopiridilo opcionalmente sustituido, 16) el isoquinolilo opcionalmente sustituido, 17) el pirrolopirimidinilo opcionalmente sustituido, 18) el tetrahydroquinolilo opcionalmente sustituido, 19) el tetrahydroindazolilo opcionalmente sustituido, 20) el tetrahydroclopentapirazolilo opcionalmente sustituido, 21) el pirrolilo opcionalmente sustituido, 22) el imidazolilo opcionalmente sustituido, 23) el pirazolilo opcionalmente sustituido, 24) el tienilo opcionalmente sustituido, 25) el tiazolilo opcionalmente sustituido, 26) el triazolilo opcionalmente sustituido, 27) el pirimidinilo opcionalmente sustituido, 28) el pirazilo opcionalmente sustituido, 29) el imidazopiridinilo opcionalmente sustituido, o, 30) el pirrolopirazilo opcionalmente sustituido como R²² son un grupo seleccionado entre

45 1) un alquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un alcanoilamino opcionalmente sustituido con un halógeno, un alcocarbonilamino, un alcoxi, un aminocarbonilamino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos, un arilo opcionalmente sustituido con un halógeno, un alcoxi o un haloalcoxi, un hidroxilo, un heteroarilo, un halógeno y un amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos,

50 2) un alquenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un alcanoilamino, un alcocarbonilamino, un alcoxi, un aminocarbonilamino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos, un arilo, un hidroxilo y un halógeno, y

3) un alcoxi opcionalmente sustituido con un alcoxi o un alcocarbonilamino, o un grupo seleccionado entre

55 1) un alquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un alcanoilamino opcionalmente sustituido con un halógeno, un alcocarbonilamino, un alcoxi, un aminocarbonilamino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos, un arilo opcionalmente sustituido con un halógeno, un alcoxi o un haloalcoxi, un hidroxilo, un heteroarilo, un halógeno y un amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos,

60 2) un alquenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un alcanoilamino, un alcocarbonilamino, un alcoxi, un aminocarbonilamino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos, un arilo, un hidroxilo y un halógeno, y

3) un alcoxi opcionalmente sustituido con un alcoxi o un alcóxicarbonilamino, y 1 a 2 grupos seleccionados entre

- 5 1) un alquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un alcánolamino opcionalmente sustituido con un halógeno, un alcóxicarbonilamino, un alcoxi, un aminocarbonilamino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos, un arilo opcionalmente sustituido con un halógeno, un alcoxi o un haloalcoxi, un hidroxilo, un heteroarilo, un halógeno y un amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos,
- 10 2) un alquenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un alcánolamino, un alcóxicarbonilamino, un alcoxi, un aminocarbonilamino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos, un arilo, un hidroxilo y un halógeno,
- 3) un alcoxi opcionalmente sustituido con un alcoxi o un alcóxicarbonilamino,
- 4) un cicloalquilo,
- 15 5) un halógeno,
- 6) un ciano,
- 7) un grupo heterocíclico alifático,
- 8) un arilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un alquilo opcionalmente sustituido con un alquilsulfonilamino opcionalmente sustituido con un halógeno y un halógeno; un halógeno; un alcóxicarbonilo; un metanosulfonilamino; un halometanosulfonilamino; un metanosulfonilaminocarbonilo; un benzoilaminocarbonilo; un bencenosulfonilaminocarbonilo; un hidroxioxazolilo; un hidroxioxadiazolilo; un tetrazolilo; un hidroxilo; y un alcoxi opcionalmente sustituido con un alcoxi,
- 20 9) un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 o 2 grupos seleccionados entre un grupo alquilo, un grupo amino y un grupo alcoxi,
- 25 10) un arilo,
- 11) un amino opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados entre un alquilo opcionalmente sustituido con un alcoxi y alquilsulfonilo,
- 12) un alquinilo opcionalmente sustituido con un hidroxilo,
- 13) un heterocíclico alifático,
- 30 14) un arilcarbamoilo opcionalmente sustituido con un alcoxi, y
- 15) un alcánolo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R²² es un grupo seleccionado entre

- 2) el piridilo opcionalmente sustituido,
- 40 3) el pirazolopiridilo opcionalmente sustituido,
- 7) el cromanilo opcionalmente sustituido,
- 13) el quinazolinilo opcionalmente sustituido,
- 14) el dihidroquinazolinilo opcionalmente sustituido,
- 15) el furopiridilo opcionalmente sustituido, y
- 45 29) el imidazopiridinilo opcionalmente sustituido,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R²² es un grupo seleccionado entre

- 50 16) el isoquinolilo opcionalmente sustituido, 17) el pirrolopirimidinilo opcionalmente sustituido, 18) el tetrahidroquinolilo opcionalmente sustituido, 19) el tetrahidroindazolilo opcionalmente sustituido, 20) el tetrahidrociclopentapirazolilo opcionalmente sustituido, 21) el pirrolilo opcionalmente sustituido, 22) el imidazolilo opcionalmente sustituido, 23) el pirazolilo opcionalmente sustituido, 24) el tienilo opcionalmente sustituido, 25) el tiazolilo opcionalmente sustituido, 26) el triazolilo opcionalmente sustituido, 27) el pirimidinilo opcionalmente sustituido, 28) el pirazilo opcionalmente sustituido, y 30) el pirrolopirazilo opcionalmente sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los sustituyentes de 1) el arilo opcionalmente sustituido, 2) el piridilo opcionalmente sustituido, 3) el pirazolopiridilo opcionalmente sustituido, 4) el indolilo opcionalmente sustituido, 5) el benzofuranilo opcionalmente sustituido, 6) el quinolilo opcionalmente sustituido, 7) el cromanilo opcionalmente sustituido, 8) el dihidrobenzofuranilo opcionalmente sustituido, 9) el indazolilo opcionalmente sustituido, 10) el pirrolopiridinilo opcionalmente sustituido, 11) el

benzoxazolilo opcionalmente sustituido, 12) el indolinilo opcionalmente sustituido, 13) el quinazolinilo opcionalmente sustituido, 14) el dihidroquinazolinilo opcionalmente sustituido, 15) el furopiridilo opcionalmente sustituido, 16) el isoquinolilo opcionalmente sustituido, 17) el pirrolopirimidinilo opcionalmente sustituido, 18) el tetrahidroquinolilo opcionalmente sustituido, 19) el tetrahidroindazolilo opcionalmente sustituido, 20) el tetrahidrociclopentapirazolilo opcionalmente sustituido, 21) el pirrolilo opcionalmente sustituido, 22) el opcionalmente su imidazolilo sustituido, 23) el pirazolilo opcionalmente sustituido, 24) el tienilo opcionalmente sustituido, 25) el tiazolilo opcionalmente sustituido, 26) el triazolilo opcionalmente sustituido, 27) el pirimidinilo opcionalmente sustituido, 28) el pirazilo opcionalmente sustituido, 29) el imidazopiridinilo opcionalmente sustituido, o, 30) el pirrolopirazilo opcionalmente sustituido como R²² son un grupo seleccionado entre

1) un alquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un alcanoilamino opcionalmente sustituido con un halógeno, un alcóxicarbonilamino, un alcoxi, un aminocarbonilamino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos, un arilo opcionalmente sustituido con un halógeno, un alcoxi o un haloalcoxi, un hidroxilo, un heteroarilo, un halógeno y un amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos,

2) un alquenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un alcanoilamino, un alcóxicarbonilamino, un alcoxi, un aminocarbonilamino opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos, un arilo, un hidroxilo y un halógeno, y

3) un alcoxi opcionalmente sustituido con un alcoxi o un alcóxicarbonilamino, y un grupo seleccionado entre

1) un arilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un alquilo opcionalmente sustituido con un alquilsulfonilamino opcionalmente sustituido con un halógeno y un halógeno; un halógeno; un alcóxicarbonilo; un metanosulfonilamino; un halometanosulfonilamino; un metanosulfonilaminocarbonilo; un benzoilaminocarbonilo; un bencenosulfonilaminocarbonilo; un hidroxioxazolilo; un hidroxioxadiazolilo; un tetrazolilo; un hidroxilo; y un alcoxi opcionalmente sustituido con un alcoxi; y

2) un heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos iguales o diferentes seleccionados entre un alquilo, un amino, un halógeno y un alcoxi,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde R²² es un grupo seleccionado entre

2) un piridilo opcionalmente sustituido, 21) un pirrolilo opcionalmente sustituido, 22) un imidazolilo opcionalmente sustituido, 23) un pirazolilo opcionalmente sustituido, 24) un tienilo opcionalmente sustituido, 25) un tiazolilo opcionalmente sustituido, 26) un triazolilo opcionalmente sustituido, 27) un pirimidilo opcionalmente sustituido, y 28) un pirazilo opcionalmente sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de la hipertensión, la insuficiencia cardíaca, la nefropatía diabética y similares que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Una sustancia de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para uso en el tratamiento y/o la profilaxis de la hipertensión, la insuficiencia cardíaca o la nefropatía diabética.