

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 684 821**

51 Int. Cl.:

C07D 239/46 (2006.01)
C07D 241/26 (2006.01)
C07D 251/14 (2006.01)
C07D 251/22 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61K 31/4965 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2006** E 11005146 (3)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.06.2018** EP 2386547

54 Título: **Derivados de aminoácidos multicíclicos y métodos de su uso**

30 Prioridad:

29.12.2005 US 754955 P

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

04.10.2018

73 Titular/es:

**LEXICON PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
8800 Technology Forest Place
The Woodlands, TX 77381, US**

72 Inventor/es:

**DEVASAGAYARAJ, AROKIASAMY;
JIN, HAIHONG;
LIU, QINGYUN;
MARINELLI, BRENT;
SAMALA, LAKSHAMA;
SHI, ZHI-CAI;
TUNOORI, ASHOK;
WANG, YING;
WU, WENXUE;
ZHANG, CHENGMIN y
ZHANG, HAIMING**

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

ES 2 684 821 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de aminoácidos multicíclicos y métodos de su uso

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a compuestos multicíclicos, a composiciones que los comprenden y a su uso en el tratamiento, la prevención y la gestión de enfermedades y trastornos.

10 La presente invención se refiere únicamente a la definición específica abarcada por el conjunto actual de reivindicaciones. Todas las demás estructuras son realizaciones de referencia.

1. Antecedentes

15 El neurotransmisor serotonina [5-hidroxitriptamina (5-HT)] está implicado en múltiples facetas nerviosas centrales de control del estado de ánimo y en la regulación del sueño, la ansiedad, el alcoholismo, el consumo de fármacos, la ingesta de alimento y el comportamiento sexual. En tejidos periféricos, la serotonina está implicada supuestamente en la regulación del tono vascular, la motilidad intestinal, la hemostasia primaria y respuestas inmunitarias mediadas por células. Walther, D.J., *et al.*, Science 299:76 (2003).

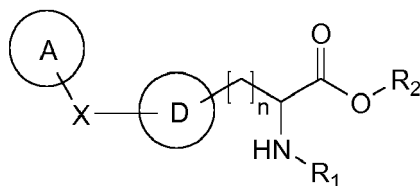
20 La enzima triptófano hidroxilasa (TPH) cataliza la etapa limitante de la velocidad de la biosíntesis de serotonina. Se han notificado dos isoformas de TPH: TPH1, que se expresa en la periferia, principalmente en el tubo gastrointestinal (GI); y TPH2, que se expresa en el cerebro. Ídem. La isoforma TPH1 está codificada por el gen *tph1*; TPH2 está codificada por el gen *tph2*. Ídem.

25 Se han notificado ratones genéticamente deficientes para el gen *tph1* ("ratones con desactivación"). En un caso, los ratones expresaban supuestamente cantidades normales de serotonina en regiones cerebrales serotoninérgicas clásicas, pero carecían en gran medida de serotonina en la periferia. Ídem. En otros, los ratones con desactivación presentaban actividad cardíaca anómala, que se atribuyó a una falta de serotonina periférica. Côté, F., *et al.*, PNAS 100(23):13525-13530 (2003).

30 Debido a que la serotonina está implicada en tantos procesos bioquímicos, los fármacos que afectan a los niveles de serotonina a menudo van acompañados por efectos adversos. Por tanto, existe la necesidad de nuevos modos de tratamiento de enfermedades y trastornos que se ven afectados por la serotonina.

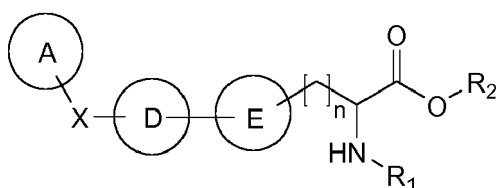
35 **2. Sumario de la invención**

Esta invención se refiere, en parte, a compuestos de fórmula I:

**I**

40 y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en la que: A es cicloalquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituido; X es -O-, -S-, -C(O)-, -C(R₄)=, =C(R₄)-, -C(R₃R₄)-, -C(R₄)=C(R₄)-, -C≡C-, -N(R₅)-, -N(R₅)C(O)N(R₅)-, -C(R₃R₄)N(R₅)-, -N(R₅)C(R₃R₄)-, -ONC(R₃)-, -C(R₃)NO-, -C(R₃R₄)O-, -OC(R₃R₄)-, -S(O₂)-, -S(O₂)N(R₅)-, -N(R₅)S(O₂)-, -C(R₃R₄)S(O₂)- o -S(O₂)C(R₃R₄)-; D es pirimidina; R₁ es hidrógeno o alquilo, alquil-arilo, alquil-heterociclo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituido; R₂ es hidrógeno o alquilo, alquil-arilo, alquil-heterociclo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituido; R₃ es hidrógeno, alcoxilo, amino, ciano, halógeno, hidroxilo, o alquilo opcionalmente sustituido; R₄ es hidrógeno, alcoxilo, amino, ciano, halógeno, hidroxilo o alquilo o arilo opcionalmente sustituido; cada R₅ es independientemente hidrógeno o alquilo o arilo opcionalmente sustituido; y n es 0-3.

50 La invención también abarcaba compuestos de fórmula II:



II

y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en la que: A es cicloalquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituido; X es -O-, -S-, -C(O)-, -C(R₄)=, =C(R₄)-, -C(R₃R₄)-, -C(R₄)=C(R₄)-, -C≡C-, -N(R₅)-, -N(R₅)C(O)N(R₅)-, -C(R₃R₄)N(R₅)-, -N(R₅)C(R₃R₄)-, -ONC(R₃)-, -C(R₃)NO-, -C(R₃R₄)O-, -OC(R₃R₄)-, -S(O₂)-, -S(O₂)N(R₅)-, -N(R₅)S(O₂)-, -C(R₃R₄)S(O₂)- o -S(O₂)C(R₃R₄)-; D es pirimidina; E es arilo o heterociclo opcionalmente sustituido; R₁ es hidrógeno o alquilo, alquil-arilo, alquil-heterociclo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituido; R₂ es hidrógeno o alquilo, alquil-arilo, alquil-heterociclo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituido; R₃ es hidrógeno, alcoxilo, amino, ciano, halógeno, hidroxilo o alquilo opcionalmente sustituido; R₄ es hidrógeno, alcoxilo, amino, ciano, halógeno, hidroxilo, o alquilo o arilo opcionalmente sustituido; R₅ es hidrógeno o alquilo o arilo opcionalmente sustituido; y n es 0-3.

Compuestos particulares inhiben la actividad de TPH (por ejemplo, TPH1).

Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas y se refiere a métodos de tratamiento, prevención y gestión de una variedad de enfermedades y trastornos.

3. Breve descripción de la figura

Los aspectos de la invención pueden entenderse con referencia a la figura adjunta. La figura 1 muestra los efectos de un potente inhibidor de TPH1 de la invención en el tubo gastrointestinal y cerebro de ratón tras la administración oral. Todos los datos se presentan como porcentaje de la media del grupo de control (al que se le dosificó el vehículo). Las barras de error son el E.E.M. N = 5 por grupo. Los símbolos son *, p < 0,05 frente al grupo de control. Para los datos del cerebro, p = 0,5, ANOVA de una vía.

4. Descripción detallada

Esta invención se basa, en parte, en el descubrimiento de que la desactivación del gen *tp1* en ratones reduce significativamente los niveles de serotonina GI, provocando aún poco, si es que se produce, efecto medible sobre el sistema nervioso central (SNC).

Esta invención también se basa en el descubrimiento de compuestos que inhiben TPH (por ejemplo, TPH1). Cuando se administran a mamíferos, los compuestos preferidos de la invención reducen los niveles de serotonina, y pueden usarse en el tratamiento, la prevención y la gestión de una amplia gama de enfermedades y trastornos.

4.1. Definiciones

A menos que se indique lo contrario, el término "alqueno" significa un hidrocarburo de cadena lineal, ramificado y/o cíclico que tiene desde 2 hasta 20 (por ejemplo, de 2 a 10 o de 2 a 6) átomos de carbono, y que incluye al menos un doble enlace carbono-carbono. Los restos alqueno representativos incluyen vinilo, alilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 1-heptenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 1-octenilo, 2-octenilo, 3-octenilo, 1-nonenilo, 2-nonenilo, 3-nonenilo, 1-decenilo, 2-decenilo y 3-decenilo.

A menos que se indique lo contrario, el término "alquilo" significa un hidrocarburo de cadena lineal, ramificado y/o cíclico ("cicloalquilo") que tiene desde 1 hasta 20 (por ejemplo, de 1 a 10 o de 1 a 4) átomos de carbono. Se hace referencia a restos alquilo que tienen desde 1 hasta 4 carbonos como "alquilo inferior". Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo. Los restos cicloalquilo pueden ser monocíclicos o multicíclicos, los y ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y adamantilo. Ejemplos adicionales de restos alquilo tienen porciones lineales, ramificadas y/o cíclicas (por ejemplo, 1-etil-4-metilciclohexilo). El término "alquilo" incluye hidrocarburos saturados así como restos alqueno y alquino.

A menos que se indique lo contrario, el término "alcoxilo" significa un grupo -O-alquilo. Los ejemplos de grupos alcoxilo incluyen -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃, -O(CH₂)₃CH₃, -O(CH₂)₄CH₃ y -O(CH₂)₅CH₃.

A menos que se indique lo contrario, el término "alquilarilo" o "alquil-arilo" significa un resto alquilo unido a un resto arilo.

A menos que se indique lo contrario, el término “alquilheteroarilo” o “alquil-heteroarilo” significa un resto alquilo unido a un resto heteroarilo.

5 A menos que se indique lo contrario, el término “alquil-heterociclo” o “alquil-heterociclo” significa un resto alquilo unido a un resto heterociclo.

10 A menos que se indique lo contrario, el término “alquinilo” significa un hidrocarburo de cadena lineal, ramificado o cíclico que tiene desde 2 hasta 20 (por ejemplo, de 2 a 20 o de 2 a 6) átomos de carbono, y que incluye al menos un triple enlace carbono-carbono. Los restos alquinilo representativos incluyen acetilenilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-metil-1-butinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 5-hexinilo, 1-heptinilo, 2-heptinilo, 6-heptinilo, 1-octinilo, 2-octinilo, 7-octinilo, 1-nonilo, 2-nonilo, 8-nonilo, 1-decinilo, 2-decinilo y 9-decinilo.

15 A menos que se indique lo contrario, el término “arilo” significa un anillo aromático o un sistema de anillos aromáticos o parcialmente aromáticos compuestos por átomos de carbono e hidrógeno. Un resto arilo puede comprender múltiples anillos unidos o condensados entre sí. Los ejemplos de restos arilo incluyen antraceno, azuleno, bifenilo, fluoreno, indano, indenilo, naftilo, fenantreno, fenilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno y toliolo.

20 A menos que se indique lo contrario, el término “arilalquilo” o “aril-alquilo” significa un resto arilo unido a un resto alquilo.

25 A menos que se indique lo contrario, los términos “amida biohidrolizable”, “éster biohidrolizable”, “carbamato biohidrolizable”, “carbonato biohidrolizable”, “ureido biohidrolizable” y “fosfato biohidrolizable” significan una amida, un éster, un carbamato, un carbonato, un ureido o un fosfato, respectivamente, de un compuesto que o bien: 1) no interfiere con la actividad biológica del compuesto pero puede conferir a ese compuesto propiedades ventajosas *in vivo*, tales como captación, duración de acción o inicio de acción; o 2) es biológicamente inactivo pero se convierte *in vivo* en el compuesto biológicamente activo. Los ejemplos de ésteres biohidrolizables incluyen ésteres alquílicos inferiores, ésteres alcoxiaciloxílicos, ésteres alquilacilaminoalquílicos y ésteres de colina. Los ejemplos de amidas biohidrolizables incluyen amidas de alquilo inferior, amidas de α -aminoácido, alcoxiacilamidias y alquilaminoalquil-carbonilamidias. Los ejemplos de carbamatos biohidrolizables incluyen alquilaminas inferiores, etilendiaminas sustituidas, aminoácidos, hidroxialquilaminas, aminas heterocíclicas y heteroaromáticas y poliéter aminas.

35 A menos que se indique lo contrario, las frases “enfermedad o trastorno mediado por serotonina periférica” y “enfermedad y trastorno mediado por serotonina periférica” significan una enfermedad y/o trastorno que tiene uno o más síntomas, cuya gravedad se ve afectada por los niveles de serotonina periférica.

A menos que se indique lo contrario, los términos “halógeno” y “halo” abarcan flúor, cloro, bromo y yodo.

40 A menos que se indique lo contrario, el término “heteroalquilo” se refiere a un resto alquilo (por ejemplo, lineal, ramificado o cíclico) en el que al menos uno de sus átomos de carbono se ha reemplazado por un heteroátomo (por ejemplo, N, O o S).

45 A menos que se indique lo contrario, el término “heteroarilo” significa un resto arilo en el que al menos uno de sus átomos de carbono se ha reemplazado por un heteroátomo (por ejemplo, N, O o S). Los ejemplos incluyen acridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoquinazolinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, imidazolilo, indolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, ftalazinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tetrazolilo, tiazolilo y triazinilo.

50 A menos que se indique lo contrario, el término “heteroarilalquilo” o “heteroaril-alquilo” significa un resto heteroarilo unido a un resto alquilo.

55 A menos que se indique lo contrario, el término “heterociclo” se refiere a un anillo o sistema de anillos aromáticos, parcialmente aromáticos o no aromáticos monocíclicos o policíclicos compuestos por carbono, hidrógeno y al menos un heteroátomo (por ejemplo, N, O o S). Un heterociclo puede comprender múltiples (es decir, dos o más) anillos condensados o unidos entre sí. Los heterociclos incluyen heteroarilos. Los ejemplos incluyen benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, cinnolinilo, furanilo, hidantoinilo, morfolinilo, oxetanilo, oxiranilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo y valerolactamilo.

60 A menos que se indique lo contrario, el término “heterocicloalquilo” o “heterociclo-alquilo” se refiere a un resto heterociclo unido a un resto alquilo.

A menos que se indique lo contrario, el término “heterocicloalquilo” se refiere a un heterociclo no aromático.

65 A menos que se indique lo contrario, el término “heterocicloalquilalquilo” o “heterocicloalquilalquilo” se refiere a un resto heterocicloalquilo unido a un resto alquilo.

A menos que se indique lo contrario, los términos “gestionar”, “que gestiona” y “gestión” abarcan impedir la reaparición de la enfermedad o el trastorno especificado, o de uno o más de sus síntomas, en un paciente que ya ha padecido la enfermedad o el trastorno, y/o alargar el tiempo que un paciente que ha padecido la enfermedad o el trastorno permanece en remisión. Los términos abarcan modular el umbral, el desarrollo y/o la duración de la enfermedad o el trastorno, o cambiar el modo en el que un paciente responde a la enfermedad o el trastorno.

A menos que se indique lo contrario, el término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales preparadas a partir de ácidos o bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo ácidos y bases inorgánicos y ácidos y bases orgánicos. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales metálicas preparadas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc o sales orgánicas preparadas a partir de lisina, N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los ácidos no tóxicos adecuados incluyen ácidos orgánicos e inorgánicos tales como ácido acético, algínico, antranílico, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico y ácido p-toluenosulfónico. Los ácidos no tóxicos específicos incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico y metanosulfónico. Los ejemplos de sales específicas incluyen por tanto sales de clorhidrato y mesilato. Otros se conocen bien en la técnica. Véanse, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1990) y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19^a ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1995).

A menos que se indique lo contrario, el término “inhibidor de TPH1 potente” es un compuesto que tiene una Cl_{50} de TPH1 de menos de aproximadamente 10 μ M.

A menos que se indique lo contrario, los términos “prevenir”, “que previene” y “prevención” contemplan una acción que se produce antes de que un paciente comience a padecer la enfermedad o el trastorno especificado, que inhibe o reduce la gravedad de la enfermedad o el trastorno, o de uno o más de sus síntomas. Los términos abarcan profilaxis.

A menos que se indique lo contrario, el término “profármaco” abarca ésteres, carbonatos, tiocarbonatos, derivados de N-acilo, derivados de N-aciloxialquilo, derivados cuaternarios de aminas terciarias, bases de N-Mannich, bases de Schiff, conjugados de aminoácidos, ésteres de fosfato, sales de metal y ésteres de sulfonato farmacéuticamente aceptables de los compuestos dados a conocer en el presente documento. Los ejemplos de profármacos incluyen compuestos que comprenden un resto biohidrolizable (por ejemplo, un análogo de amida biohidrolizable, carbamato biohidrolizable, carbonato biohidrolizable, éster biohidrolizable, fosfato biohidrolizable o ureido biohidrolizable). Los expertos habituales en la técnica prevén y preparan fácilmente profármacos de compuestos dados a conocer en el presente documento. Véase, por ejemplo, Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985; Bundgaard, H., “Design and Application of Prodrugs”, A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen y H. Bundgaard, Ed., 1991, capítulo 5, págs. 113-191; y Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38.

A menos que se indique lo contrario, una “cantidad profilácticamente eficaz” de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad o un estado, o uno o más síntomas asociados con la enfermedad o el estado, o prevenir su reaparición. Una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto es una cantidad del agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad. El término “cantidad profilácticamente eficaz” puede abarcar una cantidad que mejora la profilaxis global o potencia la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

A menos que se indique lo contrario, el término “grupo que protege” o “grupo protector”, cuando se usan con referencia a parte de una molécula sometida a una reacción química, significa un resto químico que no es reactivo en las condiciones de esa reacción química, y que pueden eliminarse para proporcionar un resto que es reactivo en esas condiciones. Se conocen bien en la técnica grupos protectores. Véanse, por ejemplo, Greene, T.W. y Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis (3^a ed., John Wiley & Sons: 1999); Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformations (2^a ed., John Wiley & Sons: 1999). Algunos ejemplos incluyen bencilo, difenilmetilo, tritilo, Cbz, Boc, Fmoc, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y ftalimido.

A menos que se indique lo contrario, el término “pseudohalógeno” se refiere a un anión poliatómico que se asemeja a un ión haluro en su ácido-base, sustitución y química redox, generalmente tiene baja basicidad y forma un radical libre en condiciones de polimerización por radicales por transferencia atómica. Los ejemplos de pseudohalógenos incluyen iones azida, canuro, cianato, tiocianato, tiosulfato, sulfonatos y haluros de sulfonilo.

A menos que se indique lo contrario, el término “inhibidor de TPH1 selectivo” es un compuesto que tiene una Cl_{50} de a TPH2 que es al menos aproximadamente 10 veces mayor que su Cl_{50} de TPH1.

A menos que se indique lo contrario, el término “composición enriquecida estereoisoméricamente de” un compuesto se refiere a una mezcla del compuesto nombrado y su(s) estereoisómero(s) que contiene más del compuesto

nombrado que de su(s) estereoisómero(s). Por ejemplo, una composición enriquecida estereoisoméricamente de (S)-butan-2-ol abarca mezclas de (S)-butan-2-ol y (R)-butan-2-ol en razones de, por ejemplo, aproximadamente 60/40, 70/30, 80/20, 90/10, 95/5 y 98/2.

5 A menos que se indique lo contrario, el término “mezcla estereoisomérica” abarca mezclas racémicas así como mezclas enriquecidas estereoisoméricamente (por ejemplo, R/S = 30/70, 35/65, 40/60, 45/55, 55/45, 60/40, 65/35 y 70/30).

10 A menos que se indique lo contrario, el término “estereoméricamente pura” significa una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un estereocentro estará sustancialmente libre del estereoisómero opuesto del compuesto. Una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene dos estereocentros estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente el 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente el 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente el 99% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 1% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

25 A menos que se indique lo contrario, el término “sustituido”, cuando se usa para describir una estructura o un resto químico, se refiere a un derivado de esa estructura o resto en el que uno o más de sus átomos de hidrógeno se sustituye por un átomo, resto químico o grupo funcional tal como, pero sin limitarse a, alcohol, aldehído, alcoxilo, alcanoiloxilo, alcoxicarbonilo, alqueno, alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, t-butilo), alquino, alquilcarboniloxilo (-OC(O)alquilo), amida (-C(O)NH-alquil- o -alquil-NHC(O)alquilo), amidinilo (-C(NH)NH-alquilo o -C(NR)NH₂), amina (primaria, secundaria y terciaria tal como alquilamino, arilamino, arilalquilamino), aroilo, arilo, ariloxilo, azo, carbamoilo (-NHC(O)O-alquil- o -OC(O)NH-alquilo), carbamilo (por ejemplo, CONH₂, así como CONH-alquilo, CONH-arilo y CONH-arilalquilo), carbonilo, carboxilo, ácido carboxílico, anhídrido de ácido carboxílico, cloruro de ácido carboxílico, ciano, éster, epóxido, éter (por ejemplo, metoxilo, etoxilo), guanidino, halo, haloalquilo (por ejemplo, -CCl₃, -CF₃, -C(CF₃)₃), heteroalquilo, hemiacetal, imina (primaria y secundaria), isocianato, isotiocianato, cetona, nitrilo, nitro, oxígeno (es decir, para proporcionar un grupo oxo), fosfodiéster, sulfuro, sulfonamido (por ejemplo, SO₂NH₂), sulfona, sulfonilo (incluyendo alquilsulfonilo, arilsulfonilo y arilalquilsulfonilo), sulfóxido, tiol (por ejemplo, sulfhidrilo, tioéter) y urea (-NHCONH-alquil-).

40 A menos que se indique lo contrario, una “cantidad terapéuticamente eficaz” de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o la gestión de una enfermedad o un estado, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o el estado. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto es una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o la gestión de la enfermedad o el estado. El término “cantidad terapéuticamente eficaz” puede abarcar una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita los síntomas o las causas de una enfermedad o un estado, o potencia la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

A menos que se indique lo contrario, el término “CI₅₀ de TPH1” es la CI₅₀ de un compuesto para TPH1 tal como se determina usando el ensayo de inhibición *in vitro* descrito en los ejemplos, más adelante.

50 A menos que se indique lo contrario, el término “CI₅₀ de TPH2” es la CI₅₀ de un compuesto para TPH2 tal como se determina usando el ensayo de inhibición *in vitro* descrito en los ejemplos, más adelante.

55 A menos que se indique lo contrario, los términos “tratar”, “que trata” y “tratamiento” contemplan una acción que se produce mientras un paciente padece la enfermedad o el trastorno especificado, que reduce la gravedad de la enfermedad o el trastorno, o uno o más de sus síntomas, o retrasa o ralentiza la progresión de la enfermedad o el trastorno.

60 A menos que se indique lo contrario, el término “incluyen” tiene el mismo significado que “incluyen” y el término “incluye” tiene el mismo significado que “incluye, pero no se limita a”. De manera similar, el término “tal como” tiene el mismo significado que el término “tal como, pero sin limitarse a”.

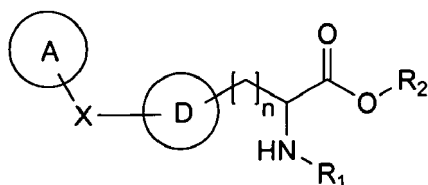
65 A menos que se indique lo contrario, uno o más adjetivos inmediatamente precedentes a una serie de nombres han de interpretarse como que se aplican a cada uno de los nombres. Por ejemplo, la frase “alquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido” tiene el mismo significado que “alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido”.

5 Debe indicarse que un resto químico que forma parte de un compuesto más grande puede describirse en el presente documento usando un nombre comúnmente otorgado cuando existe como una única molécula o un nombre comúnmente otorgado según su radical. Por ejemplo, a los términos "piridina" y "piridilo" se les otorga el mismo significado cuando se usan para describir un resto unido a otros restos químicos. Por tanto, a las dos frases "XOH, en el que X es piridilo" y "XOH, en el que X es piridina" se les otorga el mismo significado, y abarcan los compuestos piridin-2-ol, piridin-3-ol y piridin-4-ol.

10 Debe indicarse también que si la estereoquímica de una estructura o una porción de una estructura no está indicada con, por ejemplo, líneas en negrita o discontinuas, la estructura o la porción de la estructura debe interpretarse como que abarca todos los estereoisómeros de la misma. De manera similar, los nombres de compuestos que tienen uno o más centros quirales que no especifican la estereoquímica de esos centros abarcan estereoisómeros puros y mezclas de los mismos. Además, cualquier átomo mostrado en un dibujo con valencias no satisfechas se supone que va a unirse a suficientes átomos de hidrógeno como para satisfacer las valencias. Además, los enlaces químicos representados con una línea continua paralela a una línea discontinua abarcan tanto enlaces sencillos como dobles (por ejemplo, aromáticos), si las valencias lo permiten.

4.2. Compuestos

20 Esta invención abarca, entre otros, compuestos de fórmula I:

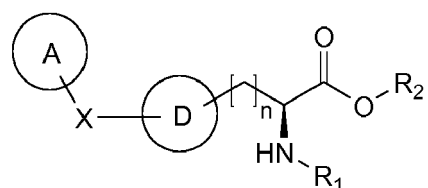


I

25 y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en la que: A es cicloalquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituido; X es -O-, -S-, -C(O)-, -C(R₄)=, =C(R₄)-, -C(R₃R₄)-, -C(R₄)=C(R₄)-, -C≡C-, -N(R₅)-, -N(R₅)C(O)N(R₅)-, -C(R₃R₄)N(R₅)-, -N(R₅)C(R₃R₄)-, -ONC(R₃)-, -C(R₃)NO-, -C(R₃R₄)O-, -OC(R₃R₄)-, -S(O₂)-, -S(O₂)N(R₅)-, -N(R₅)S(O₂)-, -C(R₃R₄)S(O₂)- o -S(O₂)C(R₃R₄)-; D es pirimidina; R₁ es hidrógeno o alquilo, alquil-arilo, alquil-heterociclo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituido; R₂ es hidrógeno o alquilo, alquil-arilo, alquil-heterociclo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituido; R₃ es hidrógeno, alcoxilo, amino, ciano, halógeno, hidroxilo o alquilo opcionalmente sustituido; R₄ es hidrógeno, alcoxilo, amino, ciano, halógeno, hidroxilo, o alquilo o arilo opcionalmente sustituido; cada R₅ es independientemente hidrógeno o alquilo o arilo opcionalmente sustituido; y n es 0-3.

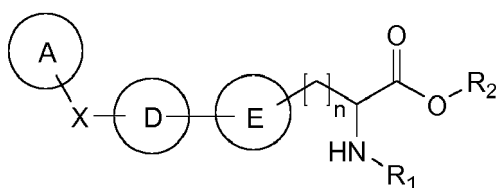
30

Compuestos particulares son de fórmula I(A):



I(A)

35 La invención también abarca compuestos de fórmula II:

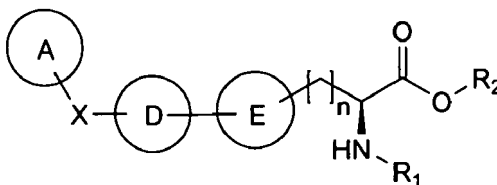


II

40 y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en la que: A es cicloalquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituido; X es -O-, -S-, -C(O)-, -C(R₄)=, =C(R₄)-, -C(R₃R₄)-, -C(R₄)=C(R₄)-, -C≡C-, -N(R₅)-,

-N(R₅)C(O)N(R₅)-, -C(R₃R₄)N(R₅)-, -N(R₅)C(R₃R₄)-, -ONC(R₃)-, -C(R₃)NO-, -C(R₃R₄)O-, -OC(R₃R₄)-, -S(O₂)-, -S(O₂)N(R₅)-, -N(R₅)S(O₂)-, -C(R₃R₄)S(O₂)- o -S(O₂)C(R₃R₄)-; D es pirimidina; E es arilo o heterociclo opcionalmente sustituido; R₁ es hidrógeno o alquilo, alquil-arilo, alquil-heterociclo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituido; R₂ es hidrógeno o alquilo, alquil-arilo, alquil-heterociclo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituido; R₃ es hidrógeno, alcoxilo, amino, ciano, halógeno, hidroxilo o alquilo opcionalmente sustituido; R₄ es hidrógeno, alcoxilo, amino, ciano, halógeno, hidroxilo, o alquilo o arilo opcionalmente sustituido; R₅ es hidrógeno o alquilo o arilo opcionalmente sustituido; y n es 0-3.

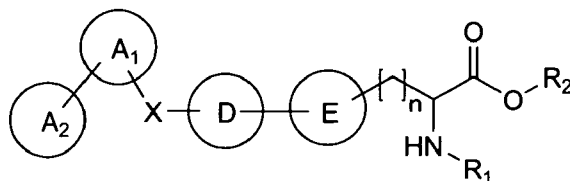
Compuestos particulares son de fórmula II(A):



II(A)

Con respecto a las fórmulas dadas a conocer en el presente documento (por ejemplo, I, I(A), II y II(A)), los compuestos particulares incluyen aquellos en los que A es cicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, de 6 miembros y 5 miembros). En algunos, A es arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo o naftilo). En otros, A es heterociclo opcionalmente sustituido (por ejemplo, de 6 miembros y 5 miembros). Los ejemplos de heterociclos de 6 miembros incluyen piridina, piridazina, pirimidina, pirazina y triazina. Los ejemplos de heterociclos de 5 miembros incluyen pirrol, imidazol, triazol, tiazol, tiofeno y furano. En algunos compuestos, A es aromático. En otros, A no es aromático. En algunos, A es un resto bicíclico opcionalmente sustituido (por ejemplo, indol, iso-indol, pirrolo-piridina, o naftileno).

Compuestos particulares son de fórmula:



en la que: cada uno de A₁ y A₂ es independientemente un cicloalquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituido monocíclico. Los compuestos abarcados por esta fórmula incluyen aquellos en los que A₁ y/o A₂ es cicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, de 6 miembros y 5 miembros). En algunos, A₁ y/o A₂ es arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo o naftilo). En otros, A₁ y/o A₂ es heterociclo opcionalmente sustituido (por ejemplo, de 6 miembros y 5 miembros). Los ejemplos de heterociclos de 6 miembros incluyen piridina, piridazina, pirimidina, pirazina y triazina. Los ejemplos de heterociclos de 5 miembros incluyen pirrol, imidazol, triazol, tiazol, tiofeno y furano. En algunos compuestos, A₁ y/o A₂ es aromático. En otros, A₁ y/o A₂ no es aromático.

Con respecto a las diversas fórmulas dadas a conocer en el presente documento, los compuestos particulares incluyen aquellos en los que E es arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo o naftilo). En otros, E es heterociclo opcionalmente sustituido (por ejemplo, de 6 miembros y 5 miembros). Los ejemplos de heterociclos de 6 miembros incluyen piridina, piridazina, pirimidina, pirazina y triazina. Los ejemplos de heterociclos de 5 miembros incluyen pirrol, imidazol, triazol, tiazol, tiofeno y furano. En algunos compuestos, E es aromático. En otros, E no es aromático. En algunos, E es un resto bicíclico opcionalmente sustituido (por ejemplo, indol, iso-indol, pirrolo-piridina, o naftileno).

Con respecto a las diversas fórmulas dadas a conocer en el presente documento, los compuestos particulares incluyen aquellos en los que R₁ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido.

En algunos, R₂ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido.

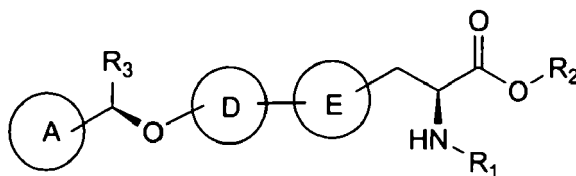
En algunos, n es 1 ó 2.

En algunos, X es S. En otros, X es -C(R₄)=, =C(R₄)-, -C(R₃R₄)-, -C(R₄)=C(R₄)- o -C≡C-, y, por ejemplo, R₄ es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido. En otros, X es -O-, -C(R₃R₄)O- o -OC(R₃R₄)-, y, por ejemplo, R₃ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, y R₄ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido. En algunos, R₃ es hidrógeno y R₄ es trifluorometilo. En algunos compuestos, X es -S(O₂)-, -S(O₂)N(R₅)-,

-N(R₅)S(O₂)-, -C(R₃R₄)S(O₂)- o -S(O₂)C(R₃R₄)-, y, por ejemplo, R₃ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, R₄ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido y R₅ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido. En otros, X es -N(R₅)-, -N(R₅)C(O)N(R₅)-, -C(R₃R₄)N(R₅)- o -N(R₅)C(R₃R₄)-, y, por ejemplo, R₃ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, R₄ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido y cada R₅ es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido.

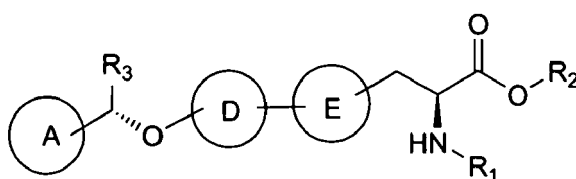
5

Algunos compuestos de la invención están abarcados por la fórmula:



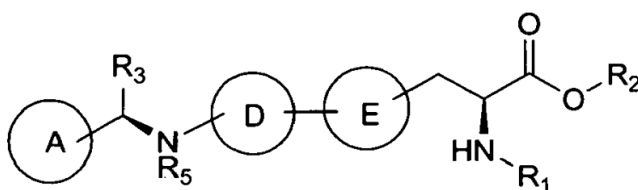
10

o

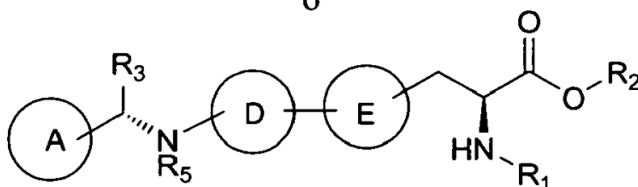


15

en las que, por ejemplo, R₃ es trifluorometilo. Otros están abarcados por la fórmula:



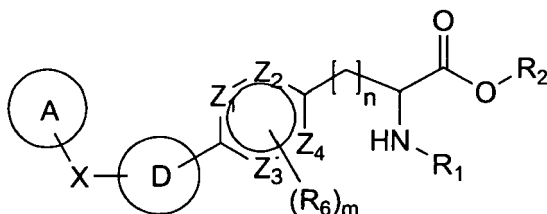
o



20

en las que, por ejemplo, R₃ es hidrógeno.

Algunos compuestos están abarcados por la fórmula:

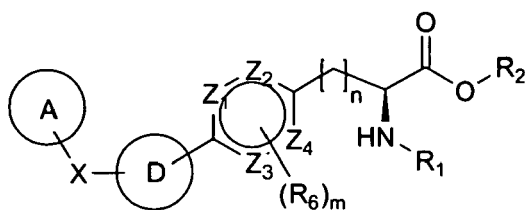


25

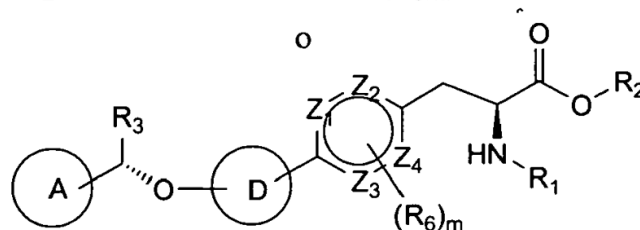
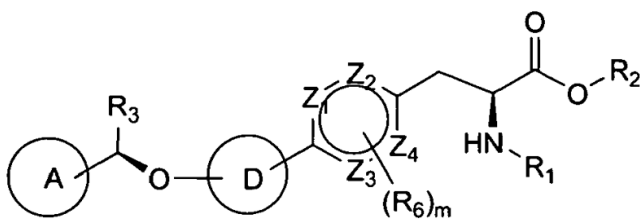
en la que: cada uno de Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ es independientemente N o CR₆; cada R₆ es independientemente hidrógeno, ciano, halógeno, OR₇, NR₈R₉, amino, hidroxilo, o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente sustituido; cada R₇ es independientemente hidrógeno o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente sustituido; cada R₈ es independientemente hidrógeno o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente sustituido; cada R₉ es independientemente hidrógeno o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente sustituido; y m es 1-4.

30

Determinados de tales compuestos son de fórmula:

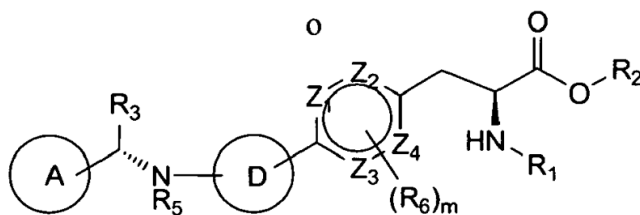
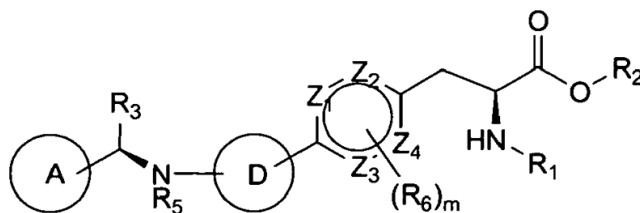


Otros son de fórmula:



5

en las que, por ejemplo, R₃ es trifluorometilo. Otros son de fórmula:



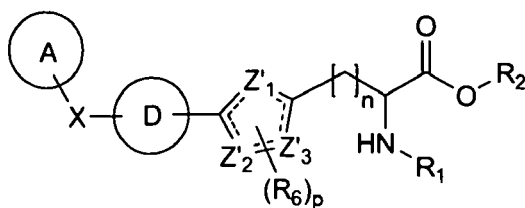
10

en las que, por ejemplo, R₃ es hidrógeno.

En referencia a las diversas fórmulas anteriores, algunos compuestos son tales que todos de Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son N. En otros, sólo tres de Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son N. En otros, sólo dos de Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son N. En otros, sólo uno de Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ es N. En otros, ninguno de Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son N.

15

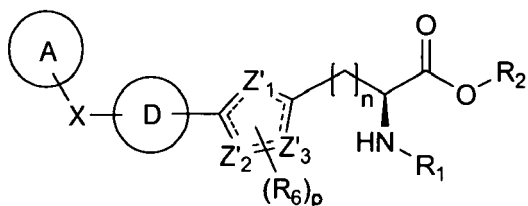
Algunos compuestos son de fórmula:



20

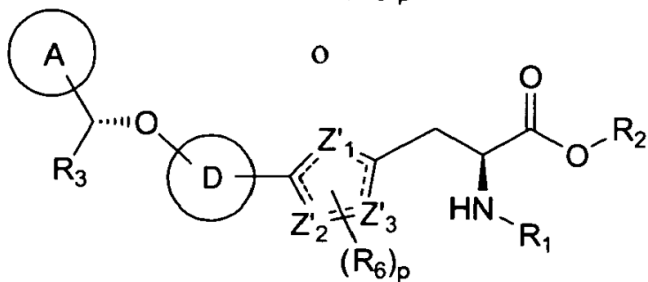
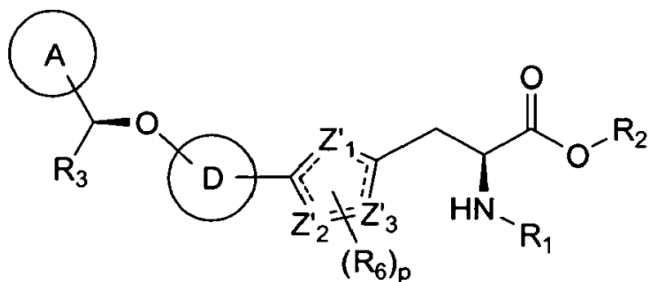
en la que: cada uno de Z'₁, Z'₂ y Z'₃ es independientemente N, NH, S, O o CR₆; cada R₆ es independientemente amino, ciano, halógeno, hidrógeno, OR₇, SR₇, NR₈R₉, o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente sustituido; cada R₇ es independientemente hidrógeno o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente

sustituido; cada R_8 es independientemente hidrógeno o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente sustituido; cada R_9 es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, alquilarilo o alquil-heterociclo; y p es 1-3. Determinados de tales compuestos son de fórmula:



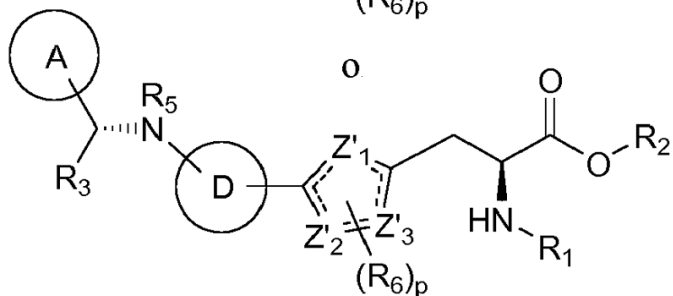
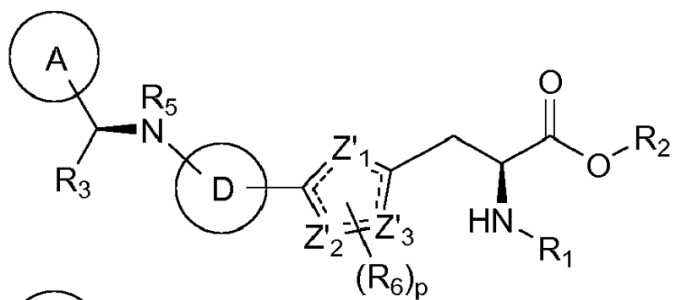
5

Otros son de fórmula:



10

en las que, por ejemplo, R_3 es trifluorometilo. Otros son de fórmula:



15 en las que, por ejemplo, R_3 es hidrógeno.

En referencia a las diversas formulas anteriores, algunos compuestos son tales que todos de Z'_1 , Z'_2 y Z'_3 son N o NH. En otros, sólo dos de Z'_1 , Z'_2 y Z'_3 son N o NH. En otros, sólo uno de Z'_1 , Z'_2 y Z'_3 es N o NH. En otros, ninguno de Z'_1 , Z'_2 y Z'_3 son N o NH.

20

En referencia a las diversas fórmulas dadas a conocer en el presente documento, los compuestos particulares incluyen aquellos en los que tanto A como E son fenilo opcionalmente sustituido y, por ejemplo, X es -O-, -C(R₃R₄)O- o -OC(R₃R₄)- y, por ejemplo, R₃ es hidrógeno y R₄ es trifluorometilo y, por ejemplo, n es 1.

- 5 Con referencia a las diversas estructuras químicas genéricas descritas en el presente documento, determinadas realizaciones de la invención son tales que se aplican una o más de las siguientes condiciones:
- 1) A no es piperidina opcionalmente sustituida. Una realización más específica no abarca compuestos dados a conocer en la patente estadounidense 6.469.047.
- 10 2) E no es pirimidin-2(1H)-ona opcionalmente sustituida (es decir, pirimidin-2(1H)-ona opcionalmente sustituida con al menos un resto además de D y el resto -[CH₂]_n-). En otra realización específica, cuando E es pirimidin-2(1H)-ona opcionalmente sustituida, y n es 1, X no es -CH₂-, -NH- o -CH₂NH-. Una realización más específica no abarca compuestos dados a conocer en la solicitud de patente internacional WO 00/061551.
- 15 3) E no es indol opcionalmente sustituido. Una realización más específica no abarca compuestos dados a conocer en la patente estadounidense 6.610.502.
- 20 4) E no es isoxazol opcionalmente sustituido (es decir, isoxazol opcionalmente sustituido con al menos un resto además de D y -[CH₂]_n-). Una realización más específica no abarca compuestos dados a conocer en la patente estadounidense 6.114.328 o 5.849.736, o la solicitud de patente internacional WO 95/14683.
- 25 5) E no es imidazolidin-2,4-diona opcionalmente sustituida (es decir, imidazolidin-2,4-diona opcionalmente sustituida con al menos un resto además de D y -[CH₂]_n-). A no es benzoimidazol opcionalmente sustituido (es decir, benzoimidazol opcionalmente sustituido con al menos un resto además de X). En una realización específica, cuando E es imidazolidin-2,4-diona opcionalmente sustituida, n no es 2. Una realización más específica no abarca compuestos dados a conocer en la patente estadounidense 6.620.820.
- 30 6) E no es morfolina opcionalmente sustituida. Una realización más específica no abarca compuestos dados a conocer en la patente estadounidense 3.658.806.
- 35 7) E no es triazol opcionalmente sustituido. En una realización específica E no es triazol. En otra realización específica, cuando E es triazol opcionalmente sustituido, A no es fenilo. En otra realización específica, cuando E es triazol opcionalmente sustituido, X no es -O- u -OCH₂-. Una realización más específica no abarca compuestos dados a conocer en Kuijpers, B.H.M., *et al.*, *Organic Let.* 6(18):3123-3126 (2004).
- 40 8) E no es triazol o isoxazol opcionalmente sustituido. Una realización más específica no abarca compuestos dados a conocer en Dondoni, A., *et al.*, *Organic Let.* 6(17):2929-2932.
- 9) E no es pirimidin-2(1H)-ona o 5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2(3H)-ona opcionalmente sustituida. Una realización más específica no abarca compuestos dados a conocer en Zechel, C., *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Let.* 13(2):165-169 (2003).
- 45 10) A no es piperazina opcionalmente sustituida. Una realización más específica no abarca compuestos dados a conocer en Castanedo, G.M., *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Let.* 12(20):2913-2917 (2002).
- 50 11) E no es indol opcionalmente sustituido. Una realización más específica no abarca compuestos dados a conocer en Nishikawa, T., *et al.*, *Bioscience, Biotech. and Biochem.* 66(10):2273-2278 (2002) o Nishikawa, T., *et al.*, *Org. Biomol. Chem.* 3(4):687-700 (2005).
- 12) A no es ciclopropilo. Una realización más específica no abarca compuestos dados a conocer en Yang, G.X., *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Let.* 12(11):1497-1500 (2002).
- 55 13) E no es purina. Una realización más específica no abarca compuestos dados a conocer en Peyman, A., *et al.*, *Angew. Chemie* 39(16):2874-2877 (2000).
- 60 14) E no es 4,5-dihidroisoxazol (es decir, 4,5-dihidroisoxazol conectado a D y el resto -[CH₂]_n-). En una realización específica, cuando E es 4,5-dihidroisoxazol, n es 1 y A es fenilo, X no es -OCH₂-. En otra realización específica, cuando E es 4,5-dihidroisoxazol, n es 1, A es fenilo y X es -OCH₂-, A no es piperidina opcionalmente sustituida. Una realización más específica no abarca compuestos dados a conocer en Wityak, J., *et al.*, *J. Med. Chem.* 40(1):50-60 (1997).
- 65 15) E no es 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazina opcionalmente sustituida. Una realización más específica no abarca compuestos dados a conocer en Napolitano, A., *et al.*, *JOC* 61(2):598-604 (1996).
- 16) E no es dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona. Una realización más específica no abarca compuestos dados a

conocer en Nawrot, B., *et al.*, Nucleosides & Nucleotides 14(1&2):143-165 (1995).

17) E no es indolina. Una realización más específica no abarca compuestos dados a conocer en Naruse, N., *et al.*, J. Antibiotics 46(12):1812-1818 (1993).

18) D no comprende boro. Una realización más específica no abarca compuestos dados a conocer en Shull, B.K., *et al.*, J. Pharm. Sci. 89(2):215-222 (2000).

19) A no es ciclopropilo. En una realización específica, cuando E es fenilo, n es 1 y X es -O-, A no es ciclopropilo.

20) Cuando X es -CH₂-, A no es fenilo.

21) A no es morfolina opcionalmente sustituida. En una realización específica, cuando E es fenilo, n es 1 y X es -CH₂-, A no es morfolina opcionalmente sustituida.

Esta invención abarca compuestos estereoméricamente puros y composiciones estereoméricamente enriquecidas de los mismos. Los estereoisómeros pueden sintetizarse de manera asimétrica o resolverse usando técnicas convencionales tales como columnas quirales, agentes de resolución quiral o resolución enzimática. Véanse, por ejemplo, Jacques, J., *et al.*, Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S. H., *et al.*, Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E. L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw Hill, NY, 1962); y Wilen, S. H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions, p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. de Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

Compuestos particulares de la invención son inhibidores de TPH1 potentes. Los compuestos específicos tienen una CI₅₀ de TPH1 de menos de aproximadamente 10, 5, 2,5, 1, 0,75, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1 ó 0,05 μM.

Compuestos particulares son inhibidores de TPH1 selectivos. Los compuestos específicos tienen una CI₅₀ de TPH1 que es aproximadamente 10, 25, 50, 100, 250, 500 ó 1000 veces menor que su CI₅₀ de TPH₂.

Compuestos particulares no inhiben significativamente tirosina hidroxilasa (TH) humana. Por ejemplo, compuestos específicos tienen una CI₅₀ para TH de más de aproximadamente 100, 250, 500 ó 1000 μM.

Compuestos particulares no inhiben significativamente fenilalanina hidroxilasa (PAH) humana. Por ejemplo, compuestos específicos tienen una CI₅₀ para PAH de más de aproximadamente 100, 250, 500 ó 1000 μM.

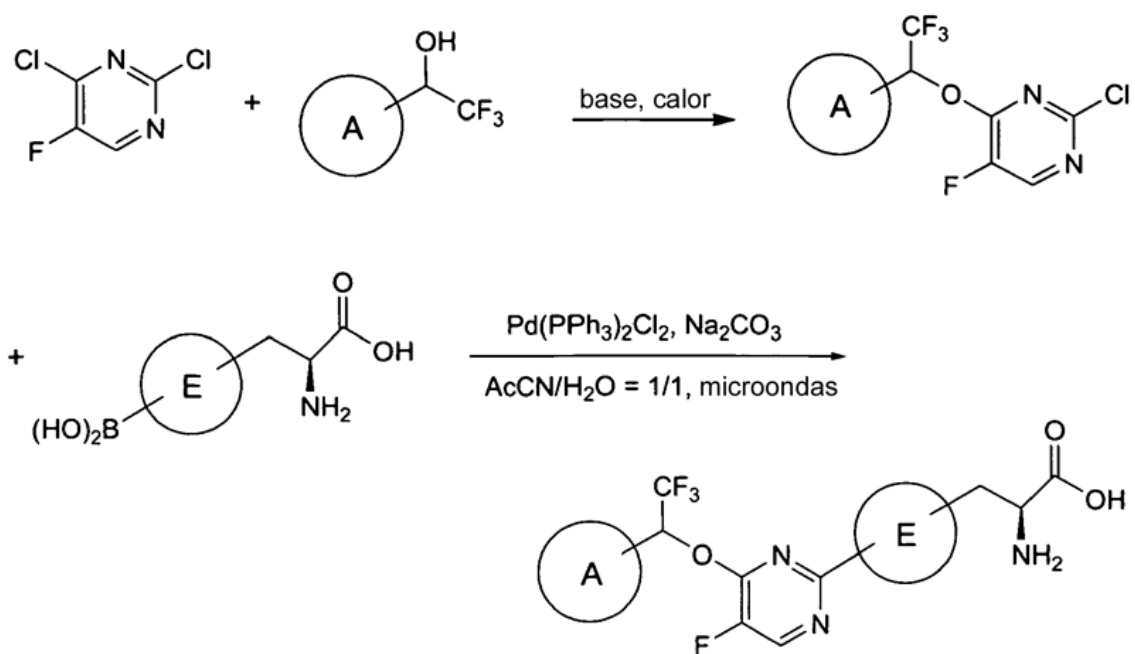
Compuestos particulares de la invención no se unen significativamente (por ejemplo, inhiben con una CI₅₀ de más de aproximadamente 10, 25, 50, 100, 250, 500, 750 ó 1000 μM) a uno o más de los siguientes: enzima convertidora de angiotensina, receptor de eritropoyetina (EPO), factor IX, factor XI, integrina (por ejemplo, α₄), receptor de fibrinógeno de isoxazolina o isoxazol, metaloproteasa, endopeptidasa neutra (NEP), fosfatasa (por ejemplo, tirosina fosfatasa), fosfodiesterasa (por ejemplo, PDE-4), polimerasa, PPAR_γ, TNF-α, molécula de adhesión a células vasculares-1 (VCAM-1) o el receptor de vitronectina. La capacidad de un compuesto para unirse a (por ejemplo, inhibir) cualquiera de estas dianas puede determinarse fácilmente usando métodos conocidos en la técnica, tal como se describe en las referencias mencionadas anteriormente. Compuestos específicos de la invención no inhiben la adhesión celular.

Cuando se administran a mamíferos (por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos o seres humanos), determinados compuestos de la invención no cruzan fácilmente la barrera hematoencefálica (por ejemplo, menos de aproximadamente el 5, el 2,5, el 2, el 1,5, el 1, el 0,5 o el 0,01 por ciento de compuesto en la sangre pasa al cerebro). La capacidad o incapacidad de un compuesto para cruzar la barrera hematoencefálica puede determinarse mediante métodos conocidos en la técnica. Véanse, por ejemplo, Riant, P. *et al.*, Journal of Neurochemistry 51:421-425 (1988); Kastin, A.J., Akerstrom, V., J. Pharmacol. Exp. Therapeutics 294:633-636 (2000); W. A. Banks, W.A., *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Therapeutics 302:1062-1069 (2002).

4.3. Síntesis de compuestos

Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica, y mediante métodos descritos en el presente documento.

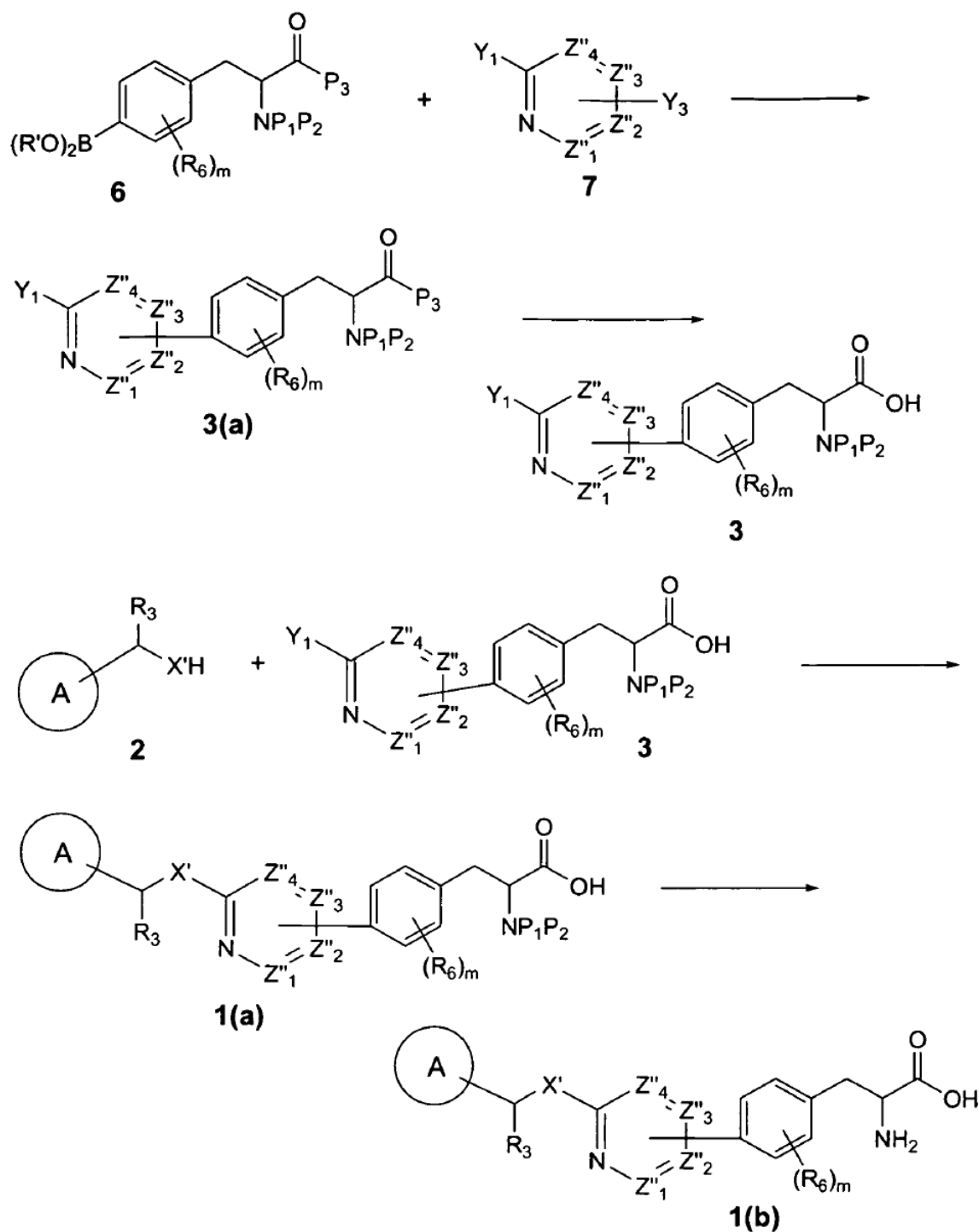
Por ejemplo, con referencia a la fórmula I, pueden prepararse generalmente compuestos en los que X es -OCR₃- usando el método mostrado en el esquema 2, en el que R₃ es CF₃ y D es pirimidina:



Esquema 2

en el que, por ejemplo, A es fenilo, bifenilo o naftilo opcionalmente sustituido.

- 5 También pueden prepararse compuestos de la invención usando el enfoque mostrado a continuación en el esquema 3:



Esquema 3

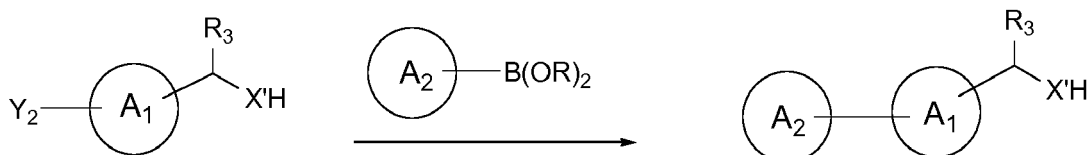
5 en el que P₁ es R₁ o un grupo protector; P₂ es un grupo protector; P₃ es OR₂ o un grupo protector; X' es, por ejemplo, O o N; Y₁ e Y₃ son halógeno (por ejemplo, Br, Cl) o un pseudohaluro apropiado (por ejemplo, triflato); y cada R' es independientemente hidrógeno o alquilo, alquil-arilo, alquil-heterociclo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituido, o se toman junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos para proporcionar un dioxaborolano cíclico (por ejemplo, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano). Los grupos A, R₁, R₂, R₃, R₆ y m se definen en otra parte

 10 en el presente documento. Los restos Z''₁, Z''₂, Z''₃ y Z''₄ se definen también en el presente documento, aunque ha de entenderse que, con respecto al esquema mostrado anteriormente, uno de ellos está unido al anillo de fenilo. Por ejemplo, Z''₁ y Z''₄ pueden ser independientemente CR₁₀ (que se define en el presente documento), mientras que Z''₂

es N y Zⁿ es un átomo de carbono unido al anillo de fenilo adyacente.

Las reacciones individuales mostradas anteriormente pueden realizarse usando condiciones conocidas en la técnica. Por ejemplo, se conocen bien cristales de paladio y condiciones adecuadas para el acoplamiento de Suzuki de los restos que contienen halógeno y boro, y se proporcionan ejemplos a continuación. Además, se conocen bien los tipos y usos apropiados de grupos protectores, así como métodos de su eliminación y reemplazo por restos tales como, pero sin limitarse a, hidrógeno (por ejemplo, hidrólisis en condiciones ácidas o básicas).

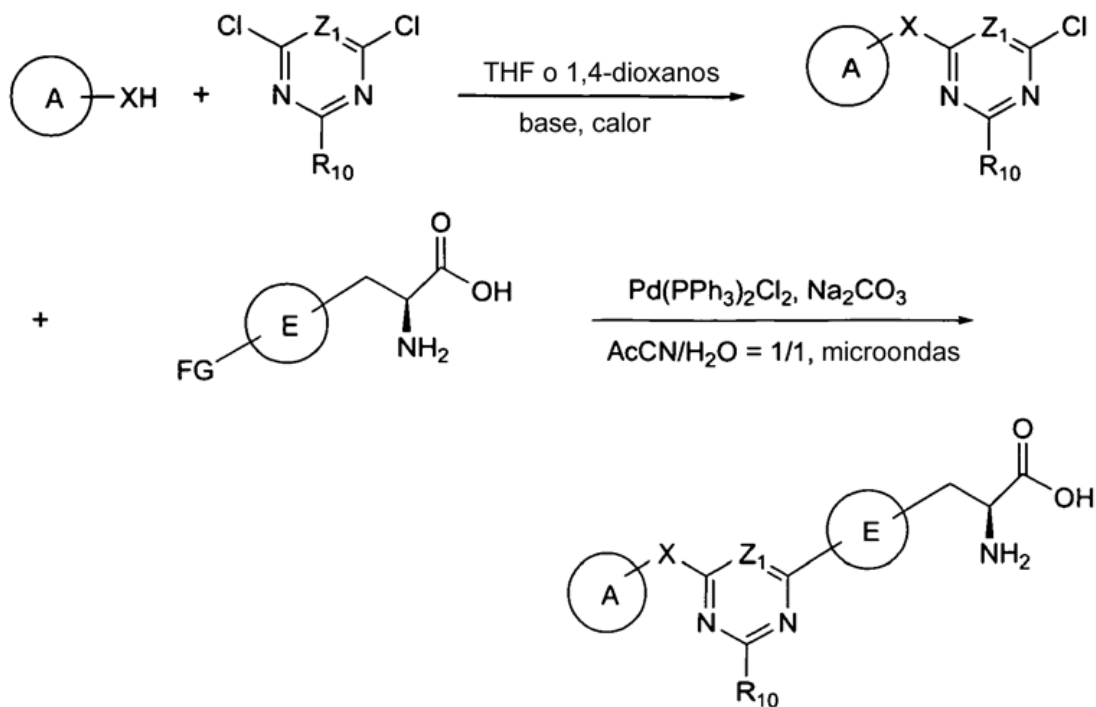
5 El resto A puede ser bicíclico (por ejemplo, bifenilo opcionalmente sustituido). En tales casos, el material de partida que contiene A puede prepararse tal como se muestra a continuación:



15 en el que Y₂ es halógeno o pseudohalógeno, y cada R es independientemente hidrógeno o alquilo, alquilarilo, alquil-heterociclo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituido, o se toman junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos para proporcionar un dioxaborolano cíclico (por ejemplo, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano).

Otro enfoque para la preparación de compuestos en los que D es pirimidina opcionalmente sustituida se muestra a continuación en el esquema 4:

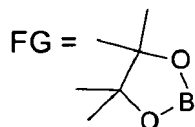
20



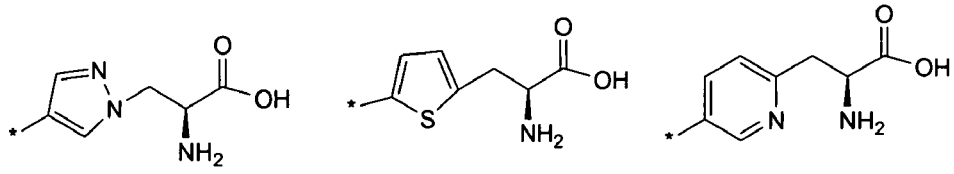
Esquema 4

en el que, por ejemplo, X es N, O o S, y FG se define a continuación:

25 FG = B(OH)₂ cuando E es fenilo opcionalmente sustituido

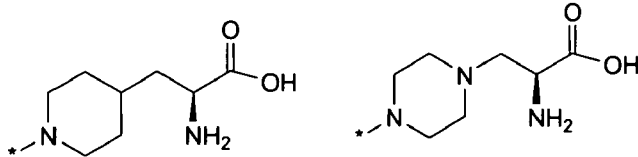


cuando E es:



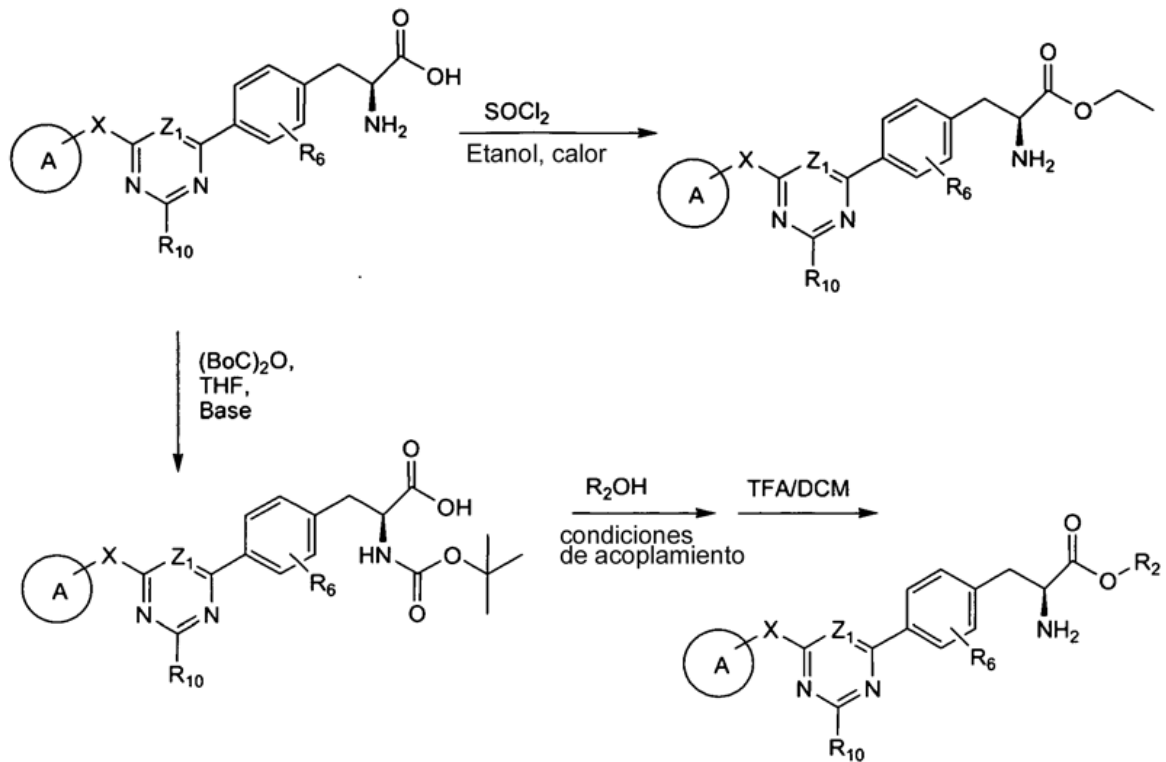
FG = H cuando E es:

5



Pueden prepararse fácilmente derivados de éster de estos y otros compuestos de la invención usando métodos tales como el mostrado a continuación en el esquema 5, en el que E es fenilo opcionalmente sustituido:

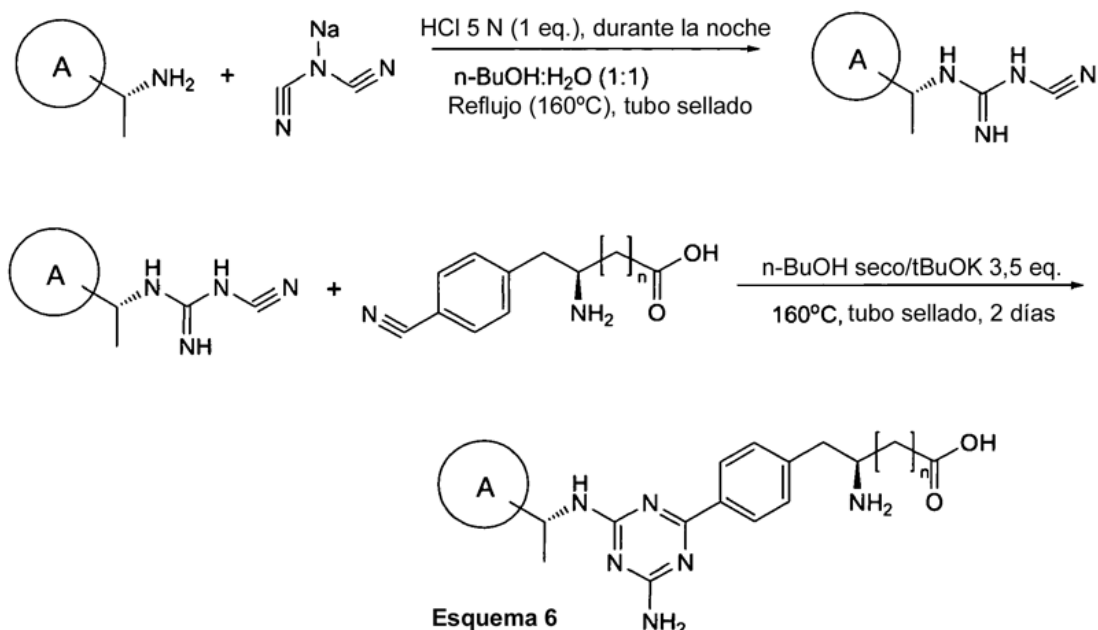
10



Esquema 5

Un enfoque alternativo a la preparación de compuestos a base de triazina se muestra a continuación en el esquema 6:

15



Usando métodos conocidos en la técnica, los enfoques de síntesis mostrados anteriormente se modifican fácilmente para obtener una amplia gama de compuestos. Por ejemplo, puede usarse cromatografía quiral y otras técnicas conocidas en la técnica para separar estereoisómeros del producto final. Véanse, por ejemplo, Jacques, J., *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S. H., *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw Hill, NY, 1962); y Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*, p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972). Además, tal como se muestra en algunos de los esquemas anteriores, las síntesis pueden utilizar materiales de partida quirales para producir productos puros o enriquecidos estereoméricamente.

4.4. Métodos de uso

Esta invención se refiere a un método de inhibición de TPH, que comprende poner en contacto TPH con un compuesto de la invención (es decir, un compuesto dado a conocer en el presente documento). En un método particular, la TPH es TPH1. En otro, la TPH es TPH2. En un método particular, la inhibición es *in vitro*. En otro, la inhibición es *in vivo*.

Una realización se refiere a un método de inhibición de TPH1 en un mamífero, que comprende administrar al mamífero un compuesto de la invención. En un método particular, TPH2 no se inhibe significativamente. En un método, el compuesto no cruza fácilmente la barrera hematoencefálica. En otro, el compuesto es un inhibidor de TPH1 selectivo.

Esta invención se refiere a métodos de tratamiento, prevención y gestión de diversas enfermedades y trastornos mediados por serotonina periférica, que comprenden inhibir la actividad de TPH1 en un paciente que necesita tal tratamiento, prevención o gestión. En particular, la inhibición se logra administrando al paciente una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un inhibidor de TPH1 potente. Se dan a conocer ejemplos de inhibidores de TPH1 potentes en el presente documento.

Las enfermedades y los trastornos particulares incluyen síndrome carcinoide y enfermedades y trastornos gastrointestinales. Los ejemplos de enfermedades y trastornos específicos incluyen dolor abdominal (por ejemplo, asociado con carcinoma medular del tiroides), ansiedad, síndrome carcinoide, enfermedad celíaca, estreñimiento (por ejemplo, estreñimiento que tiene una causa yatrogénica y estreñimiento idiopático), enfermedad de Crohn, depresión, diabetes, diarrea (por ejemplo, diarrea por ácidos biliares, diarrea secretora inducida por enterotoxinas, diarrea que tiene una causa yatrogénica, diarrea idiopática (por ejemplo, diarrea secretora idiopática) y diarrea del turista), emesis, dolor abdominal funcional, dispepsia funcional, síndrome del intestino irritable (IBS), intolerancia a la lactosa, MEN tipos I y II, síndrome de Ogilvie, síndrome de cólera pancreático, insuficiencia pancreática, feocromocitoma, esclerodermia, trastorno de somatización y síndrome de Zollinger-Ellison.

En métodos particulares relacionados con la invención, el tratamiento, la gestión y/o la prevención de una enfermedad o trastorno se logran al tiempo que se evitan efectos adversos asociados con una alteración de los niveles de serotonina en el sistema nervioso central (SNC). Los ejemplos de tales efectos adversos incluyen agitación, trastornos de ansiedad, depresión y trastornos del sueño (por ejemplo, insomnio y alteración del sueño).

4.5. Composiciones farmacéuticas

Esta invención abarca composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la invención. Determinadas composiciones farmacéuticas son formas de dosificación unitarias individuales adecuadas para administración oral, mucosa (por ejemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal o rectal), parenteral (por ejemplo, subcutánea, intravenosa, inyección en bolo, intramuscular o intraarterial) o transdérmica a un paciente. Los ejemplos de formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a: comprimidos; comprimidos oblongos; cápsulas, tales como cápsulas de gelatina elásticas blandas; sellos; trociscos; pastillas para chupar; dispersiones; supositorios; pomadas; cataplasmas (apósitos); pastas; polvos; vendajes; cremas; emplastos; disoluciones; parches; aerosoles (por ejemplo, pulverizadores o inhaladores nasales); geles; formas de dosificación líquidas adecuadas para administración oral o mucosa a un paciente, incluyendo suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua o unas emulsiones líquidas de agua en aceite), disoluciones y elixires; formas de dosificación líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que pueden reconstituirse para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente.

La formulación debe adecuarse al modo de administración. Por ejemplo, la administración oral de un compuesto susceptible a la degradación en el estómago puede lograrse usando un recubrimiento entérico. De manera similar, una formulación puede contener componentes que facilitan la administración del/de los principio(s) activo(s) al sitio de acción. Por ejemplo, pueden administrarse compuestos en formulaciones liposomales con el fin de protegerlos de enzimas de degradación, facilitar el transporte en el sistema circulatorio y efectuar su administración a través de membranas celulares.

De manera similar, pueden incorporarse compuestos escasamente solubles en formas de dosificación líquidas (y formas de dosificación adecuadas para reconstitución) con la ayuda de agentes solubilizantes, emulsionantes y tensoactivos tales como, pero sin limitarse a, ciclodextrinas (por ejemplo, α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, Captisol® y Encapsin™ (véase, por ejemplo, Davis y Brewster, Nat. Rev. Drug Disc. 3:1023-1034 (2004)), Labrasol®, Labrafil®, Labrafac®, cremafor y disolventes no acuosos, tales como, pero sin limitarse a, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido (DMSO), aceites biocompatibles (por ejemplo, aceites de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles, ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de los mismos (por ejemplo, DMSO:aceite de maíz).

También pueden incorporarse compuestos escasamente solubles en suspensiones usando otras técnicas conocidas en la técnica. Por ejemplo, pueden suspenderse nanopartículas de un compuesto en un líquido para proporcionar una nanosuspensión (véase, por ejemplo, Rabinow, Nature Rev. Drug Disc. 3:785-796 (2004)). Pueden prepararse formas de nanopartículas de los compuestos descritos en el presente documento mediante los métodos descritos en las publicaciones de patente estadounidense n.ºs 2004-0164194, 2004-0195413, 2004-0251332, 2005-0042177 A1, 2005-0031691 A1, y las patentes estadounidenses n.ºs 5.145.684, 5.510.118, 5.518.187, 5.534.270, 5.543.133, 5.662.883, 5.665.331, 5.718.388, 5.718.919, 5.834.025, 5.862.999, 6.431.478, 6.742.734, 6.745.962. En una realización, la forma de nanopartícula comprende partículas que tienen un tamaño de partícula promedio de menos de aproximadamente 2000 nm, menos de aproximadamente 1000 nm o menos de aproximadamente 500 nm.

La composición, la forma y el tipo de una forma de dosificación variarán normalmente dependiendo del uso. Por ejemplo, una forma de dosificación usada en el tratamiento agudo de una enfermedad puede contener cantidades más grandes de uno o más de los principios activos que comprende que una forma de dosificación usada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. De manera similar, una forma de dosificación parenteral puede contener cantidades más pequeñas de uno o más de los principios activos que comprende que una forma de dosificación oral usada para tratar la misma enfermedad. Cómo explicar tales diferencias resultará evidente para los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

4.5.1. Formas de dosificación oral

Las composiciones farmacéuticas de la invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como formas de dosificación diferenciadas, tales como, pero sin limitarse a, comprimidos (por ejemplo, comprimidos masticables), comprimidos oblongos, cápsulas y líquidos (por ejemplo, jarabes aromatizados). Tales formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de principios activos, y pueden prepararse mediante métodos de farmacia bien conocidos por los expertos en la técnica. Véase, generalmente, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Se preparan formas de dosificación oral típicas combinando el/los principio(s) activo(s) en una mezcla íntima con al menos un excipiente según técnicas de composición farmacéutica convencionales. Los excipientes pueden adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas. Si se desea, pueden recubrirse comprimidos mediante técnicas acuosas o no acuosas convencionales. Tales formas de dosificación pueden prepararse mediante métodos de farmacia convencionales. En general, se preparan composiciones farmacéuticas y formas de dosificación mezclando de manera uniforme e íntima los principios activos con portadores líquidos, portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y luego conformando el producto para dar la presentación deseada si es necesario. Pueden incorporarse disgregantes en formas de dosificación sólidas para facilitar una rápida disolución. También pueden incorporarse lubricantes para facilitar la fabricación de formas de dosificación (por ejemplo, comprimidos).

4.5.2. Formas de dosificación parenteral

Pueden administrarse formas de dosificación parenteral a pacientes mediante diversas vías incluyendo subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección en bolo), intramuscular e intraarterial. Debido a que su administración normalmente sortea las defensas naturales de los pacientes frente a contaminantes, las formas de dosificación parenteral son específicamente estériles o pueden esterilizarse antes de su administración a un paciente. Los ejemplos de formas de dosificación parenteral incluyen disoluciones listas para inyección, productos secos listos para disolverse o suspenderse en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección y emulsiones.

Los expertos en la técnica conocen vehículos adecuados que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación parenteral de la invención. Los ejemplos incluyen: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio, e inyección de Ringer con lactato; vehículos miscibles con agua tales como alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

5. Ejemplos

Los compuestos dados a conocer en los ejemplos que no están abarcados por la invención reivindicada se incluyen como ejemplos de referencia.

5.1. Producción de ratones alterados en el gen *tph1*

Se eliminó el exón 3 del gen de TPH1 murino mediante selección como diana del gen esencialmente tal como describieron Wattler *et al.*, Biotechniques 26(6):1150-6 (1999). Los animales con desactivación resultantes presentaban una actividad de TPH normal en el cerebro pero una expresión de TPH drásticamente reducida en el intestino.

5.2. Efectos fisiológicos de la alteración del gen *tph1*

Se estudiaron ratones homocigotos (-/-) para la alteración de *tph1* conjuntamente con ratones heterocigotos (+/-) para la alteración del gen, junto con compañeros de camada de tipo natural (+/+). Durante este análisis, se sometieron los ratones a un tratamiento final médico usando un conjunto integrado de procedimientos de diagnóstico médico diseñados para evaluar la función de los sistemas orgánicos principales en un sujeto mamífero. Estudiando los ratones con desactivación homocigotos (-/-) en los números descritos y conjuntamente con compañeros de camada heterocigotos (+/-) y de tipo natural (+/+), se obtuvieron datos más fiables y repetibles.

La alteración del gen *tph1* afectó principalmente a la isoforma del tracto GI de TPH (TPH1), y tuvo poco o ningún efecto sobre la isoforma cerebral de TPH (TPH2). La alteración del gen no provocó efectos medibles sobre el sistema nervioso central. Esto se confirmó mediante inmunohistoquímica de serotonina, que mostró que la serotonina se redujo enormemente o estaba ausente en el estómago, duodeno, yeyuno, íleon, ciego y colon, mientras que los niveles de serotonina no se vieron afectados en neuronas del rafe.

Ratones homocigotos (-/-) para la alteración del gen *tph1* tenían una disminución en la trombosis sin un aumento significativo en las hemorragias u otras indicaciones adversas.

5.3. Caracterización por HPLC

En algunos de los siguientes ejemplos de síntesis, se proporcionan tiempos de retención de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC). A menos que se indique otra cosa, las diversas condiciones usadas para obtener esos tiempos de retención se describen a continuación:

Método A: YMC-PACK ODS-A 3,0x50 mm; disolvente A = el 90% de agua, el 10% de MeOH, el 0,1% de TFA; disolvente B = el 90% de MeOH, el 10% de agua, el 0,1% de TFA; % de B desde el 0% hasta el 100% a lo largo de 4 min.; velocidad de flujo = 2 ml/min; longitud de onda de observación = 220 nm.

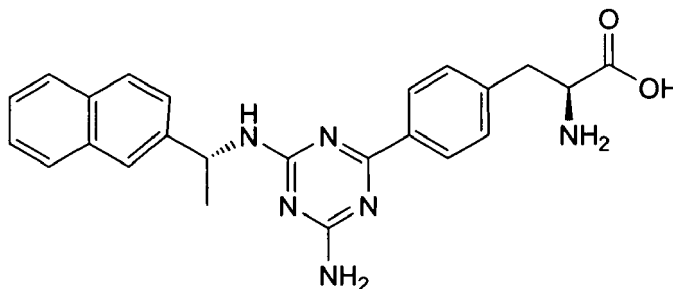
ES 2 684 821 T3

- Método B: YMC-PACK ODS-A 3,0x50 mm; disolvente A = el 90% de agua, el 10% de MeOH, el 0,1% de TFA; disolvente B = el 90% de MeOH, el 10% de agua, el 0,1% de TFA; % de B desde el 10 hasta el 100% a lo largo de 4 min.; velocidad de flujo = 3 ml/min; longitud de onda de observación = 220 nm.
- 5 Método C: YMC-PACK ODS-A 3,0x50 mm; disolvente A = el 90% de agua, el 10% de MeOH, el 0,1% de TFA; disolvente B = el 90% de MeOH, el 10% de agua, el 0,1% de TFA; % de B desde el 0% hasta el 100% a lo largo de 5 min.; velocidad de flujo = 2 ml/min; longitud de onda de observación = 220 nm.
- 10 Método D: Shim VP ODS 4,6x50 mm; disolvente A = el 90% de agua, el 10% de MeOH, 0,1% TFA; disolvente B = el 90% de MeOH, el 10% de agua, el 0,1% de TFA; % de B desde el 0% hasta el 100% a lo largo de 4 min.; velocidad de flujo = 3 ml/min.; longitud de onda de observación = 220 nm.
- 15 Método E: Shim VP ODS 4,6x50 mm; disolvente A = el 90% de agua, el 10% de MeOH, 0,1% TFA; disolvente B = el 90% de MeOH, el 10% de agua, el 0,1% de TFA; % de B desde el 0% hasta el 100% a lo largo de 4 min.; velocidad de flujo = 3 ml/min; longitud de onda de observación = 254 nm.
- 20 Método F: YMC-PACK ODS-A 4,6x33 mm; disolvente A = el 90% de agua, el 10% de MeOH, el 0,1% de TFA; disolvente B = el 90% de MeOH, el 10% de agua, el 0,1% de TFA; % de B desde el 0% hasta el 100% a lo largo de 4 min; velocidad de flujo = 3 ml/min.; longitud de onda de observación = 220 nm.
- 25 Método G: YMC-PACK ODS-A 4,6x50 mm; disolvente A = el 90% de agua, el 10% de MeOH, el 0,1% de TFA; disolvente B = el 90% de MeOH, el 10% de agua, el 0,1% de TFA; % de B desde el 0% hasta el 100% a lo largo de 2 min; velocidad de flujo = 2,5 ml/min.; longitud de onda de observación = 220 nm.
- 30 Método H: C18 4,6x20 mm; disolvente A = el 90% de agua, el 10% de MeOH, 0,1% TFA; disolvente B = el 90% de MeOH, el 10% de agua, el 0,1% de TFA; % de B desde el 0% hasta el 100% a lo largo de 2 min; velocidad de flujo = 2 ml/min; longitud de onda de observación = 220 nm.
- 35 Método I: YMC PACK ODS-A 3,0 x 50 mm; disolvente A = el 90% de agua, el 10% de MeOH, el 0,1% de TFA; disolvente B = el 90% de MeOH, el 10% de agua, el 0,1% de TFA; % de B desde el 10 hasta el 100% a lo largo de 4 min.; velocidad de flujo = 2 ml/min; longitud de onda de observación = 220 nm.
- Método J: YMC Pack ODS-A 3,0x50 mm; disolvente A = H₂O, el 0,1% de TFA; disolvente B = MeOH, el 0,1% de TFA; % de B desde aproximadamente el 10 hasta aproximadamente el 90% a lo largo de 4 min; velocidad de flujo = 2 ml/min; longitud de onda de observación = 220 nm.
- 40 Método K: Sunfire C18 50 mm x 4,6 mm x 3,5 µm; disolvente A = NH₄OAc 10 mM en agua; disolvente B = MeCN; % de B desde el 10 hasta el 95% a lo largo de 2 min; velocidad de flujo = 4,5 ml/min; longitud de onda de observación = 220 nm.
- Método L: Sunfire C18 50 mm x 4,6 mm x 3,5 µm; disolvente A = NH₄OAc 10 mM; disolvente B = MeCN; % de B desde el 2 hasta el 20% a lo largo de 0,8 min, luego hasta el 95% de B a lo largo de 2 min; velocidad de flujo = 4,5 ml/min; longitud de onda de observación = 220 nm.
- 45 Método M: YMC-PACK ODS-A 4,6x33 mm; disolvente A = el 90% de agua, el 10% de MeOH, el 0,1% de TFA; disolvente B = el 90% de MeOH, el 10% de agua, el 0,1% de TFA; % de B desde el 0% hasta el 100% a lo largo de 5 min; velocidad de flujo = 2,5 ml/min; longitud de onda de observación = 254 nm.
- 50 Método N: YMC-PACK ODS-A 3,0x50 mm; disolvente A = H₂O, el 0,1% de TFA; disolvente B = MeOH, el 0,1% de TFA; % de B desde el 10 hasta el 90% a lo largo de 4 min; velocidad de flujo = 2 ml/min; longitud de onda de observación = 220 y 254 nm.
- 55 Método O: YMC-PACK ODS-A 3,0x50 mm; disolvente A = el 90% de agua, el 10% de MeOH con el 0,1% de TFA; disolvente B = el 90% de MeOH, el 10% de agua con el 0,1% de TFA; % de B desde el 0% hasta el 100% a lo largo de 4 min; velocidad de flujo = 2 ml/min; longitud de onda de observación = 220 y 254 nm.
- 60 Método P: ShimPack VP ODS 4,6x50 mm; disolvente A = el 90% de H₂O, el 10% de MeOH, el 1% de TFA; disolvente B = el 10% de H₂O, el 90% de MeOH, el 1% de TFA; % de B desde el 0% hasta el 100% a lo largo de 2 min; velocidad de flujo = 3,5 ml/min; longitud de onda de observación = 220 y 254 nm.
- Método Q: Shim VP ODS 4,6x50 mm; disolvente A = H₂O con el 0,1% de TFA; disolvente B = MeOH con el 0,1% de TFA; % de B desde el 0% hasta el 100% a lo largo de 4 min; velocidad de flujo = 3 ml/min; longitud de onda de observación = 254 nm.
- 65 Método R: YMC Pack ODS-A 4,6 x 33 mm; disolvente A = H₂O, el 0,1% de TFA; disolvente B = MeOH con el 0,1% de TFA; % de B desde el 10 hasta el 90% a lo largo de 3 min; velocidad de flujo 2 ml/min; longitud de onda de

observación 220 y 254 nm.

Método S: YMC-Pack ODS-A 3,0x50 mm; disolvente A = el 90% de H₂O, el 10% de MeOH, el 1% de TFA; disolvente B = el 10% de H₂O, el 90% de MeOH, el 1% de TFA; % de B desde el 10 hasta el 90% a lo largo de 4 min; velocidad de flujo = 2 ml/min; longitud de onda de observación = 220 y 254 nm.

5.4. Síntesis de ácido (S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-((R)-1-(naftalen-2-il)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanoico



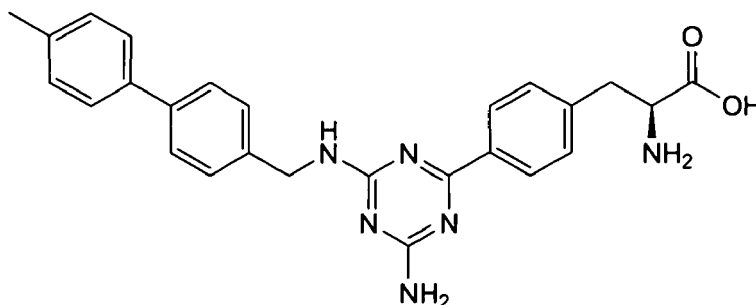
Se disolvió una mezcla de 2-amino-4,6-dicloro-[1,3,5]triazina (200 mg, 1,21 mmol), (R)-(+)-1-(2-naftil)etilamina (207 mg, 1,21 mmol) y diisopropil-etilamina (3,63 mmol) en 150 ml de 1,4-dioxano. Se sometió a reflujo la disolución a 90°C durante 3 horas. Tras la finalización de la reacción (monitorizada mediante CLEM), se eliminó el disolvente y se extrajo la mezcla de reacción con CH₂Cl₂ (100 ml) y H₂O (100 ml)). Se separó la fase orgánica y se lavó con H₂O (2x100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar un producto intermedio en bruto. Se disolvió el compuesto en bruto en 5 ml de MeCN y 5 ml de H₂O en un vial de reacción de microondas de 20 ml. A esta disolución se le añadieron L-p-borono-fenilalanina (253 mg, 1,21 mmol), carbonato de sodio (256 mg, 2,42 mmol) y cantidad catalítica de diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) (42,1 mg, 0,06 mmol). Se selló la mezcla y se agitó en el reactor de microondas a 150°C durante 5 minutos, seguido por la filtración a través de Celite. Se concentró el filtrado y se disolvió en MeOH y H₂O (1:1) y se purificó mediante HPLC preparativa usando el sistema de disolventes MeOH/H₂O/TFA. Se evaporaron las fracciones puras a vacío y se secaron adicionalmente en un liofilizador para dar 238 mg de ácido 2-amino-3-{4-[4-amino-6-(1-naftalen-2-il)-etilamino]-[1,3,5]triazin-2-il]-fenil}-propionico (rendimiento: 46%, CL: Columna: YMC Pack ODS-A 3,0x50 mm, % de B=0~100%, tiempo de gradiente = 4 min, velocidad de flujo = 2 ml/min, longitud de onda=220, disolvente A = agua:MeOH 90:10 con el 0,1% de TFA, disolvente B=MeOH:agua 90:10 con el 0,1% de TFA, TR = 2,785 min, EM: M+1 = 429). RMN: ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,65 (d, 3H), 3,22-3,42 (m, 2H), 4,3 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 7,4(m, 1H), 7,6(m 4H), 7,8(m, 4H), 8,2(m, 2H).

5.5. Síntesis alternativa de ácido (S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-((R)-1-(naftalen-2-il)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanoico

Se preparó (R)-1-(1-(naftalen-2-il)etil)cianoguanidina formando una mezcla de naftalenamina (1 equivalente), dicianuro de sodio (0,95 eq.) y seguido por HCl 5 N (1 eq.) en n-BuOH:H₂O (1:1). Se sometió a reflujo la mezcla durante 1 día en un tubo sellado a 160°C, y se monitorizó el progreso de la reacción mediante CLEM. Tras la finalización de la reacción, se eliminó el disolvente (n-BuOH) a presión reducida y se añadió HCl 1 N para ajustar el pH a un intervalo de 3-5. Se extrajo la disolución acuosa con EtOAc (2x100) y se secó la fase orgánica combinada sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente a vacío para dar un producto en bruto. Se purificó el compuesto mediante cromatografía en columna ISCO usando como sistema de disolventes EtOAc:hexano (7:3 y 1:1), para obtener un sólido blanco con un rendimiento del 48-71% para una escala de 1 g a 22,5 gramos. RMN: ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,5(d, 3H), 5,1(m, 1H), 7,5 (m, 4H), 7,8(s, 1H), 7,9 (m, 2H); CLEM: TR 1,69, M+1: 239, rendimiento: 71%.

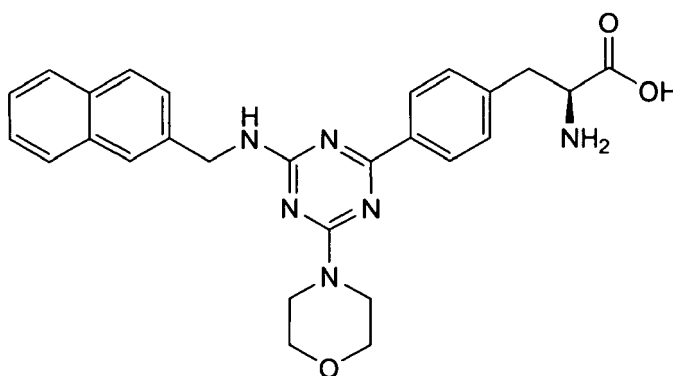
Se preparó el compuesto del título a partir de (R)-1-(1-(naftalen-2-il)etil)cianoguanidina según el método mostrado en el esquema 6.

5.6. Síntesis de ácido (S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-((4'-metilbifenil-4-il)metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanoico



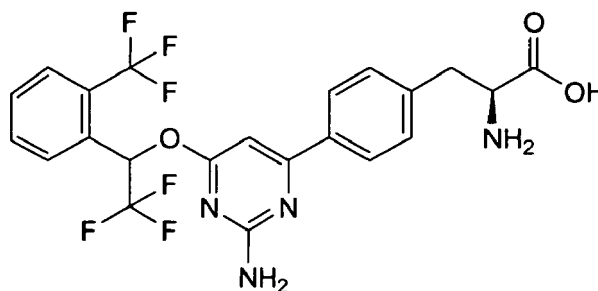
Se disolvió una mezcla de 2-amino-4,6-dicloro-[1,3,5]triazina (100 mg, 0,606 mmol), 4'-metilbifenil-4-il-metilamina (142 mg, 0,606 mmol) y carbonato de cesio (394 mg, 1,21 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) y H₂O (1,5 ml) en un vial de microondas de 5 ml. Se agitó la mezcla en un reactor de microondas a 100°C durante 15 minutos. Se eliminó el disolvente y se disolvió el residuo en CH₂Cl₂ (20 ml) y se lavó con H₂O (2x20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y luego se eliminó a vacío. Entonces se disolvió el producto intermedio en bruto en 1,5 ml de MeCN y 1,5 ml de H₂O en un vial de microondas de 5 ml. A esta disolución se le añadieron L-p-borono-fenilalanina (126 mg, 0,606 mmol), carbonato de sodio (128 mg, 1,21 mmol) y cantidad catalítica de diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) (21,1 mg, 0,03 mmol). Se selló la mezcla y se agitó en el reactor de microondas a 150°C durante 5 minutos seguido por la filtración a través de Celite. Se concentró el filtrado y se disolvió en MeOH y H₂O (1:1) y se purificó mediante HPLC preparativa usando un sistema de disolventes de MeOH/H₂O/TFA. Se evaporaron las fracciones puras a vacío y se secaron adicionalmente en un liofilizador para dar 21,6 mg de ácido 2-amino-3-(4-{4- amino-6-[(4'-metil-bifenil-4-ilmetil)-amino]-[1,3,5]triazin-2-il}-fenil)-propiónico (CL: Columna: YMC Pack ODS-A 3,0x50 mm, % de B=0~100%, tiempo de gradiente = 4 min, velocidad de flujo = 2 ml/min, longitud de onda=220, disolvente A = agua:MeOH 90:10 con el 0,1% de TFA, disolvente B=90:10 MeOH:agua con el 0,1% de TFA, TR = 3,096 min, EM: M+1 = 455). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 2,33 (s, 3H), 3,24-3,44 (m, 2H), 4,38 (m, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,50-7,60 (m, 6H), 8,22 (m, 2H).

5.7. Síntesis de ácido (S)-2-amino-3-(4-(4-morfolino-6-(naftalen-2-ilmetilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanoico



Se disolvió una mezcla de 2,4-dicloro-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazina (121 mg, 0,516 mmol), clorhidrato de C-naftalen-2-il-metilamina (100 mg, 0,516 mmol), carbonato de cesio (336 mg, 1,03 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) y H₂O (1,5 ml) en un vial de microondas de 5 ml. Se agitó la mezcla en reactor de microondas a 180°C durante 600 segundos. Se eliminó el disolvente y se disolvió el residuo en CH₂Cl₂ (10 ml) y se lavó con H₂O (2x10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y luego a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar 20 mg de producto intermedio (rendimiento del 11%, M+1=356). Entonces se disolvió el producto intermedio en 0,5 ml de MeCN y 0,5 ml de H₂O en un vial de microondas de 2 ml. A esta disolución se le añadieron L-p-borono-fenilalanina (11,7 mg, 0,0562 mmol), carbonato de sodio (11,9 mg, 0,112 mmol) y una cantidad catalítica de diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) (2,0 mg, 5%). Se selló la mezcla y se agitó en el reactor de microondas a 150°C durante 5 minutos seguido por la filtración a través de Celite. Se concentró el filtrado y se disolvió en MeOH y H₂O (1:1) y se purificó mediante HPLC preparativa usando un sistema de disolventes de MeOH/H₂O/TFA. Se evaporaron las fracciones puras a vacío y se secaron adicionalmente en un liofilizador para dar 17 mg de ácido 2-amino-3-(4-{4-morfolin-4-il-6-(naftalen-2-ilmetil)-amino]-[1,3,5]triazin-2-il}-fenil)-propiónico (rendimiento: 63%, CL: Método B, TR = 3,108 min, EM: M+1 = 486).

5.8. Síntesis de ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(2-(trifluorometil)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico



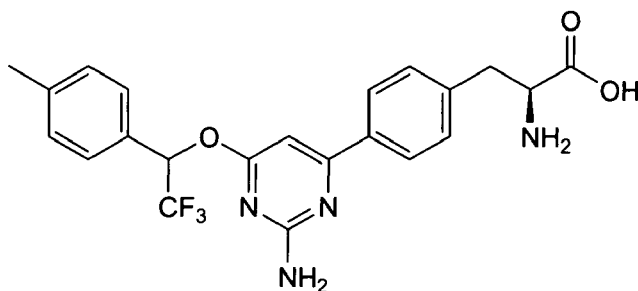
Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,1 ml; disolución 1,0 M en tetrahidrofurano) a una disolución de 2-trifluorometil-benzaldehído (1,74 g, 10 mmol) y trifluorometiltrimetilsilano (TMSCF₃) (1,8 ml, 12 mmol) en 10 ml de

THF a 0°C. Se calentó la mezcla formada hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Entonces se trató la mezcla de reacción con 12 ml de HCl 1 N y se agitó durante la noche. Se extrajo el producto con acetato de etilo (3x20 ml). Se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente orgánico para dar 2,2 g de 1-(2-trifluorometilfenil)-2,2,2-trifluoro-etanol, rendimiento del 90%.

Se añadió NaH (80 mg, 60%, 3,0 mmol) a una disolución de 1-(2-trifluorometilfenil)-2,2,2-trifluoro-etanol (244 mg, 1 mmol) en 10 ml de THF anhidro. Se agitó la mezcla durante 20 minutos, se añadió 2-amino-4,6-dicloro-pirimidina (164 mg, 1 mmol) y luego se calentó la mezcla de reacción a 70°C durante 1 hora. Tras enfriar, se añadieron 5 ml de agua y se usó acetato de etilo (20 ml) para extraer el producto. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Se eliminó el disolvente mediante evaporador rotatorio para dar 267 mg de 4-cloro-6-[2,2,2-trifluoro-1-(2-trifluorometilfenil)-etoxi]-pirimidin-2-ilamina, rendimiento del 71%.

En un vial de microondas, 4-cloro-2-amino-6-[1-(2-trifluorometilfenil)-2,2,2-trifluoro-etoxi]-pirimidina (33 mg, 0,1 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (31 mg, 0,15 mmol) y 1 ml de acetonitrilo, 0,7 ml de agua. Se añadieron 0,3 ml de carbonato de sodio acuoso 1 N a la disolución anterior seguido por el 5 por ciento en moles de diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II). Se selló el recipiente de reacción y se calentó a 150°C durante 5 minutos con irradiación con microondas. Tras enfriar, se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad. Se disolvió el residuo en 2,5 ml de metanol, y luego se purificó mediante Prep-CL para dar 5,6 mg de ácido 2-amino-3-(4-{2-amino-6-[2,2,2-trifluoro-1-(2-trifluorometilfenil)-etoxi]-pirimidin-4-il}-fenil)-propiónico. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,96 (m, 3H), 7,80 (d, J=8,06 Hz, 1H), 7,74 (t, J=7,91 Hz, 1H), 7,63 (t, J=8,06 Hz, 1H), 7,41 (d, J=8,3Hz, 2 H), 7,21 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,87 (m, 1 H), 3,34 (m, 1 H), 3,08 (m, 1H).

5.9. Síntesis de ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-p-toliletoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico

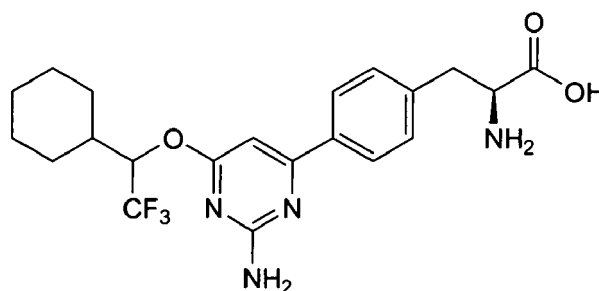


Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,1 ml; disolución 1,0 M en tetrahidrofurano) a una disolución de 4-metilbenzaldehído (1,2 g, 10 mmol) y TMSCF₃ (1,8 ml, 12 mmol) en 10 ml de THF a 0°C. Se calentó la mezcla formada hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Entonces se trató la mezcla de reacción con 12 ml de HCl 1 N y se agitó durante la noche. Se extrajo el producto con acetato de etilo (3x20 ml). Se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente orgánico para dar 1,6 g de 1-(4-metilfenil)-2,2,2-trifluoro-etanol, rendimiento del 86%.

Se añadió NaH (80 mg, 60%, 3,0 mmol) a una disolución de 1-(4-metilfenil)-2,2,2-trifluoro-etanol (190 mg, 1 mmol) en 10 ml de THF anhidro. Se agitó la mezcla durante 20 minutos, se añadió 2-amino-4,6-dicloro-pirimidina (164 mg, 1 mmol) y luego se calentó la mezcla de reacción a 70°C durante 1 hora. Tras enfriar, se añadieron 5 ml de agua y se usó acetato de etilo (20 ml) para extraer el producto. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Se eliminó el disolvente mediante evaporador rotatorio para dar 209 mg de 4-cloro-6-[1-(4-metilfenil)-2,2,2-trifluoro-etoxi]-pirimidin-2-ilamina, rendimiento del 66%.

Se cargó un vial de microondas con 4-cloro-2-amino-6-[1-(4-metilfenil)-2,2,2-trifluoro-etoxi]-pirimidina (33 mg, 0,1 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (31 mg, 0,15 mmol) y 1 ml de acetonitrilo, 0,7 ml de agua. Se añadió carbonato de sodio acuoso (0,3 ml, 1 N) a la disolución anterior seguido por el 5 por ciento en moles de diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II). Se selló el recipiente de reacción y se calentó hasta 150°C durante 5 minutos con microondas. Tras enfriar, se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad. Se disolvió el residuo en 2,5 ml de metanol, entonces se purificó mediante Prep-CL para dar 14,6 mg de ácido 2-amino-3-(4-{2-amino-6-[2,2,2-trifluoro-1-(4-metilfenil)-etoxi]-pirimidin-4-il}-fenil)-propiónico. ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,94 (d, J=8,20 Hz, 2H), 7,47 (d, J=7,24 Hz, 4 H), 7,27 (d, J=8,01 Hz, 2H) 6,80 (s, 1H), 6,75 (m, 1H), 4,30 (t, 1 H), 3,21-3,44 (m, 2 H), 2,37 (s, 3H).

5.10. Síntesis de ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-ciclohexil-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico

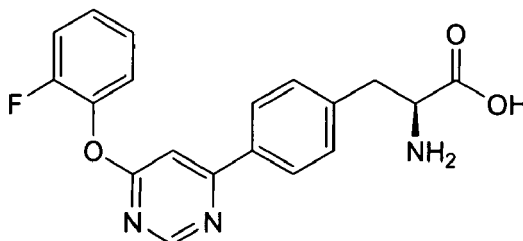


5 Se disolvió ciclohexanocarbaldehído (0,9 g, 5) en 10 ml de 1,4-dioxano acuoso, al que se le añadieron 200 mg (10 mmol) de borohidruro de sodio. Se ejecutó la reacción durante la noche a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción, se añadieron 5 ml de disolución de HCl al 10% y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente orgánico para dar 0,8 g de 1-ciclohexil-2,2,2-trifluoroetanol, rendimiento del 88%.

10 Se añadió NaH (80 mg, 60%, 3,0 mmol) a la disolución de 1-ciclohexil-2,2,2-trifluoro-etanol (182 mg, 1 mmol) en 10 ml de THF anhidro, se agitó la mezcla durante 20 minutos, se añadió 2-amino-4,6-dicloro-pirimidina (164 mg, 1 mmol) y entonces se calentó la mezcla de reacción a 70°C durante 1 hora. Tras enfriar, se añadieron 5 ml de agua y se usó acetato de etilo (20 ml) para extraer el producto. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Se eliminó el disolvente mediante evaporador rotatorio para dar 202 mg de 4-cloro-6-[1-ciclohexil-2,2,2-trifluoro-etoxi]-pirimidin-2-ilamina, rendimiento del 65%.

15 En un vial de microondas, 4-cloro-2-amino-6-[1-ciclohexano-2,2,2-trifluoro-etoxi]-pirimidina (33 mg, 0,1 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (31 mg, 0,15 mmol) y 1 ml de acetonitrilo, 0,7 ml de agua, se añadieron 0,3 ml de carbonato de sodio acuoso (1 M) a la disolución anterior seguido por el 5 por ciento en moles de diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II). Se selló el recipiente de reacción y se calentó hasta 150°C durante 5 minutos con un microondas. Tras enfriar, se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad, se disolvió el residuo en 2,5 ml de metanol y se purificó el producto mediante Prep-CL para dar 4,9 mg de ácido 2-amino-3-{4-[2-amino-6-(1-ciclohexil-2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-4-il]-fenil}-propiónico. ¹H-RMN (300 MHz, CD₃Cl) δ 7,95 (d, J=8,39Hz, 2 H), 7,49 (d, J=8,39Hz, 2 H), 6,72 (s, 1H), 5,90(m, 1H), 4,33 (t, 1 H), 3,21-3,44 (m, 2 H), 1,73-2,00 (m, 6H), 1,23-1,39 (m, 5H).

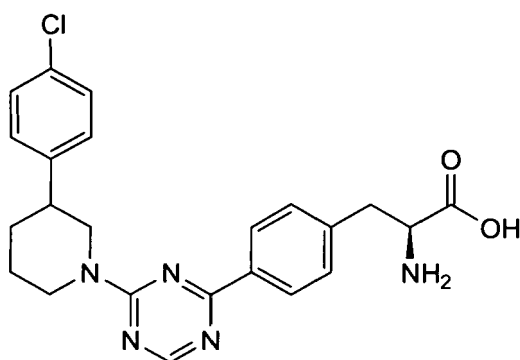
25 5.11. Síntesis de ácido (S)-2-amino-3-(4-(6-(2-fluorofenoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico



30 Se añadió NaH (80 mg, 60%, 3,0 mmol) a una disolución de 2-fluorofenol (112 mg, 1 mmol) en 10 ml de THF anhidro, se agitó la mezcla durante 20 minutos, se añadió 4,6-dicloro-pirimidina (149 mg, 1 mmol) y luego se calentó la mezcla de reacción a 70°C durante 1 hora. Tras enfriar, se añadieron 5 ml de agua y se usó acetato de etilo (20 ml) para extraer el producto. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Se eliminó el disolvente mediante evaporador rotatorio para dar 146 mg de 4-cloro-6-(2-fluorofenoxi)-pirimidina, rendimiento del 65%.

35 Se cargó un vial de microondas (2 ml) con 4-cloro-6-[2-fluorofenoxi]-pirimidina, (33 mg, 0,1 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (31 mg, 0,15 mmol) y 1 ml de acetonitrilo, 0,7 ml de agua, se añadieron 0,3 ml de carbonato de sodio acuoso (1 M) a la disolución anterior seguido por el 5% en moles de diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II). Se selló el recipiente de reacción y se calentó hasta 150°C durante 5 minutos mediante microondas. Tras enfriar, se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad, se disolvió el residuo en 2,5 ml de metanol y se purificó el producto con Prep-CL para dar 4,9 mg de ácido 2-amino-3-{4-[2-amino-6-(1-2-fluorofenil-2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-4-il]-fenil}-propiónico. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,74 (s, 1H), 8,17 (d, J=8,06 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,50(d, J=8,06 Hz, 2H), 7,30 (m, 5H), 4,33 (m, 1 H), 3,34 (m, 1 H).

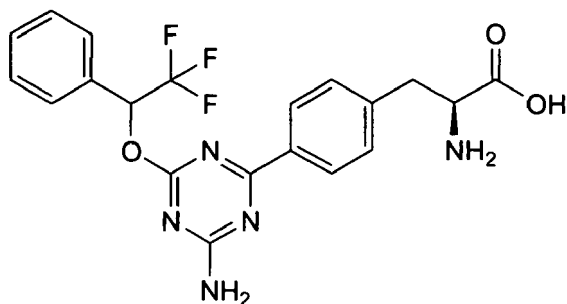
45 5.12. Síntesis de ácido (2S)-2-amino-3-(4-(4-(3-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanoico



5 Se añadió 3-(4-clorofenil)piperidina (232 mg, 1 mmol) a una disolución de 2,4-diclorotriazina (149,97 mg, 1 mmol) y 300 mg de diisopropiletilamina en 10 ml de THF a 0°C. Se calentó la mezcla formada hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se extrajo el producto con acetato de etilo (3x20 ml). Se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el disolvente orgánico para dar 328 mg de 2-cloro-4-[3-(4-clorofenil)-piperidin-1-il]-[1,3,5] triazina.

10 Se cargó un vial de microondas con 2-cloro-4-[3-(4-clorofenil)-piperidin-1-il]-[1,3,5]triazina (62 mg, 0,2 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (60 mg, 0,3 mmol), 1 ml de acetonitrilo y 0,7 ml de agua. Se añadió carbonato de sodio acuoso (0,6 ml; 1 M) a la disolución, seguido por el 5 por ciento en moles de diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II). Se selló el recipiente de reacción y se calentó hasta 150°C durante 5 minutos con microondas. Tras enfriar, se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad. Se disolvió el residuo en 2,5 ml de metanol, entonces se purificó mediante Prep-CL para dar 5,1 mg de ácido 2-amino-3-(4-[4-[3-(4-clorofenil)-piperidin-1-il]-[1,3,5]triazin-2-il]-fenil)-propiónico.
15 ¹H-RMN (400 MHz, CD₃Cl) δ 8,58 (d, 2H), 8,05 (d, 2H), 7,47 (m, 5 H), 4,96 (m, 1 H), 4,23(m, 2H), 3,21-3,44 (m, 4 H), 2,37 (m, 5H).

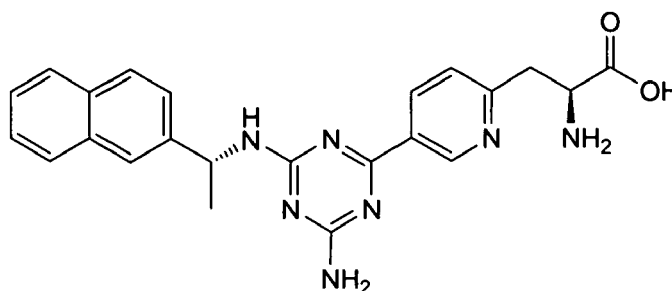
5.13. Síntesis de ácido (2S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-feniletoksi)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanoico



20 Se añadió NaH (80 mg, 60%, 3,0 mmol) a una disolución de 2,2,2-trifluoro-1-fenil-etanol (176 mg, 1 mmol) en 10 ml de 1,4-dioxano anhidro. Se agitó la mezcla durante 20 minutos, luego se añadió a una disolución de 2-amino-4,6-diclorotriazina (164 mg, 1 mmol) en 30 ml de 1,4-dioxano a 0°C durante 1 hora. Entonces se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción, se añadieron 5 ml de agua y se usó acetato de etilo (20 ml) para extraer el producto. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Se eliminó el disolvente mediante evaporador rotatorio para dar 198 mg de 4-cloro-6-[2,2,2-trifluoro-1-fenil-etoksi]-[1,3,5]triazin-2-ilamina, rendimiento del 65%.

30 Se cargó un vial de microondas con 4-cloro-6-[2,2,2-trifluoro-1-fenil-etoksi]-[1,3,5]triazin-2-ilamina (33 mg, 0,1 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (31 mg, 0,15 mmol), 1 ml de acetonitrilo y 0,7 ml de agua. Se añadió carbonato de sodio acuoso (0,3 ml, 1 M) a la disolución anterior seguido por el 5 por ciento en moles de diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II). Se selló el recipiente de reacción y se calentó hasta 150°C durante 5 minutos mediante microondas. Tras enfriar, se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad. Se disolvió el residuo en 2,5 ml de metanol, entonces se purificó con Prep-CL para dar 3,2 mg de ácido 2-amino-3-(4-[4-amino-6-(1-fenil-2,2,2-trifluoro-etoksi)-[1,3,5]triazin-2-il]-fenil)-propiónico. ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,22 (d, J=8,20 Hz, 2H), 7,52 (m, 2 H), 7,33 (m, 5H) 6,62 (m, 1H), 4,19 (t, 1 H), 3,1-3,33 (m, 2 H).

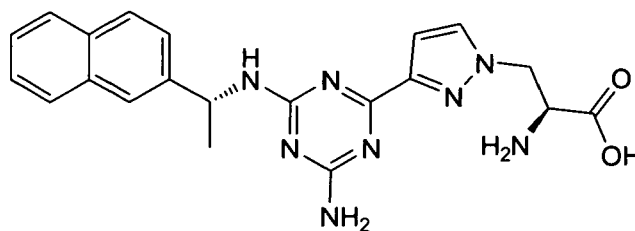
40 5.14. Síntesis de ácido (S)-2-amino-3-(5-(4-amino-6-((R)-1-(naftalen-2-il)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-il)propanoico



Se cargó un vial de microondas con 6-cloro-N-[1-naftalen-2-il-etil]-[1,3,5]triazin-2,4-diamina (30 mg, 0,1 mmol), ácido 2-amino-3-{5-[4,4,5,5,-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il]-piridin-2-il}-propiónico protegido con boc (50 mg, 0,15 mmol), 1 ml de acetonitrilo y 0,7 ml de agua. Se añadió carbonato de sodio acuoso (0,3 ml; 1 N) a la disolución, seguido por el 5 por ciento en moles de diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II). Se selló el recipiente de reacción y se calentó hasta 150°C durante 5 minutos mediante microondas. Tras enfriar, se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad. Se disolvió el residuo en 2,5 ml de metanol, y entonces se purificó mediante Prep-CL para dar 7 mg de ácido 2-amino-3-{5-[4-amino-6-(1-naftalen-2-il-etilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]-piridin-2-il}propiónico protegido con boc.

Se disolvió el producto anterior (7,0 mg) en 0,1 ml de disolución del 10% de TFA/DCM durante 2 horas para proporcionar 1,1 mg de ácido 2-amino-3-{3-[4-amino-6-(1-naftalen-2-il-etilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]-piridin-2-il}propiónico. ¹H-RMN (300 MHz, CD₃Cl) δ 9,35 (d, 1 H), 8,57 (m, 1 H), 7,85 (m, 4H), 7,45 (m, 4 H), 6,94 (s, 1H), 5,58(m, 1H), 4,72 (m, 2H), 4,44 (m, 1 H), 1,42 (d, 3H).

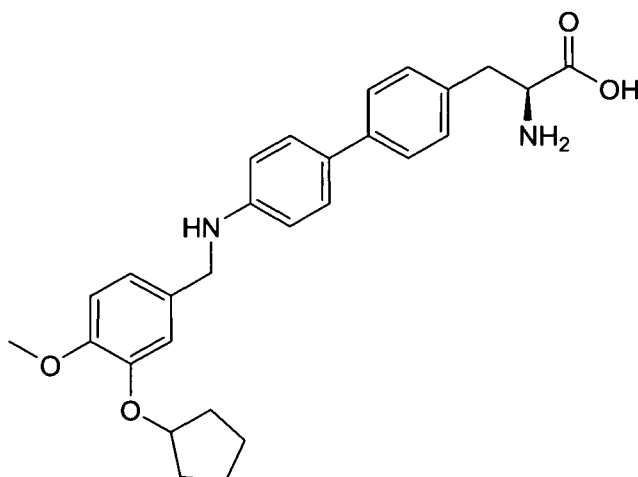
5.15. Síntesis de ácido (S)-2-amino-3-(3-(4-amino-6-((R)-1-(naftalen-2-il)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanoico



6-Cloro-N-[1-naftalen-2-il-etil]-[1,3,5]triazin-2,4-diamina (30 mg, 0,1 mmol), ácido 2-amino-3-{3-[4,4,5,5,-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il]-pirazol-1-il}-propiónico protegido con boc (50 mg, 0,15 mmol), 1 ml de acetonitrilo y 0,7 ml de agua. Se añadió carbonato de sodio acuoso (0,3 ml y 1 N) a un vial de microondas, seguido por el 5 por ciento en moles de diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II). Se selló el recipiente de reacción y se calentó hasta 150°C durante 5 minutos con microondas. Tras enfriar, se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad, se disolvió el residuo en 2,5 ml de metanol, y entonces se purificó con Prep-CL para dar 6,8 mg de ácido 2-amino-3-{3-[4-amino-6-(1-naftalen-2-il-etilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]-pirazol-1-il}propiónico protegido con boc.

Se agitó el producto anterior (6,8 mg) en 0,1 ml de disolución del 10% de TFA/DCM durante 2 horas para proporcionar 3 mg de ácido 2-amino-3-{3-[4-amino-6-(1-naftalen-2-il-etilamino)-[1,3,5]triazin-2-il]-pirazol-1-il}propiónico. ¹H-RMN (300 MHz, CD₃Cl) δ 8,52 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,74 (m, 4 H), 7,36 (m, 3H), 5,35(m, 1H), 4,72 (m, 2H), 4,44 (m, 1 H), 1,55 (d, 3H).

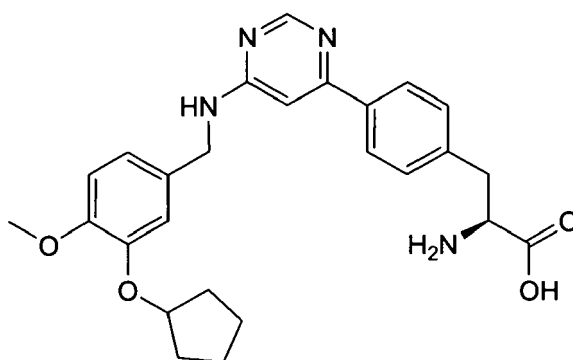
5.16. Síntesis de ácido (S)-2-amino-3-(4'-(3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencilamino)bifenil-4-il)propanoico



5 Se añadió triacetoxi-borohidruro de sodio (470 mg, 2,21 mmol) a una disolución de 4-bromo-fenilamina (252 mg, 1,47 mmol) y 3-ciclopentiloxi-4-metoxi-benzaldehído (324 mg, 1,47 mmol) en 10 ml de 1,2-dicloroetano (DCE), se añadieron 0,5 ml de HOAc. Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente, seguido por la adición de 15 ml de DCE. Se lavó la fase orgánica con agua y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el disolvente mediante evaporador rotatorio para dar 656 mg de (4-bromo-fenil)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencil)-amina en bruto. Se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

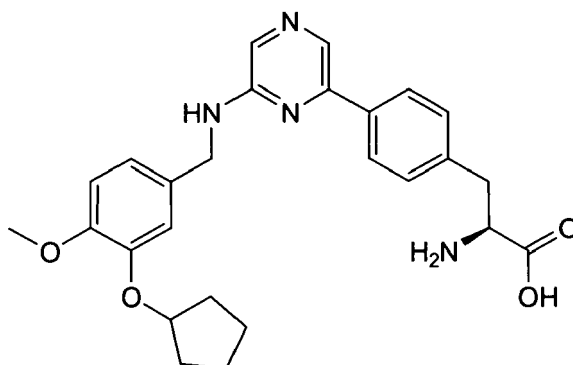
10 Se cargó un vial de proceso Emrys (2-5 ml) para microondas con (4-bromo-fenil)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxibencil)-amina (84 mg, 0,22 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (46 mg, 0,22 mmol) y 2 ml de acetonitrilo. Se añadió carbonato de sodio acuoso (2 ml, 1 M) a la disolución anterior, seguido por el 5 por ciento en moles de diclorobis-(trifenilfosfina)-paladio (II). Se selló el recipiente de reacción y se calentó hasta 150°C durante 5 minutos mediante microondas. Tras enfriar, se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad. Se disolvió el residuo en 2,5 ml de metanol y se purificó con Prep-CL para dar 5 mg de ácido 2-amino-3-[4'-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencilamino)-bifenil-4-il]-propiónico, rendimiento del 5%. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,46 (m, 2H), 1,62 (m, 4H), 3,01(m, 2H), 3,64 (s, 3H), 4,14 (s, 3H), 4,66(m, 1H), 6,61(d, 2H), 6,81(s, 2H), 6,88(s, 1H), 7,18(d, 2H), 7,31(d, 2H), 7,44(d, 2H), 7,60(m, 1H), 8,19(s, 3H).

20 5.17. Síntesis de ácido (S)-2-amino-3-(4-(6-(3-ciclopentiloxi)-4-metoxibencilamino)pirimidin-4-il)fenil)propanoico



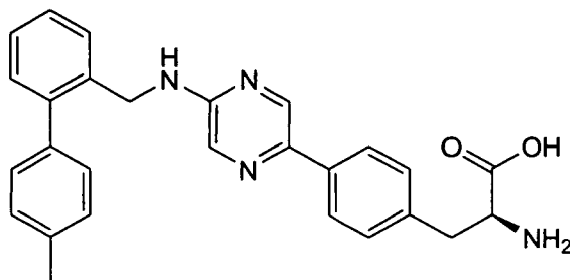
25 Se añadió tiracetoxil-borohidruro de sodio (985 mg, 4,65 mmol) a una disolución de 6-cloro-pirimidin-4-ilamina (200 mg, 1,55 mmol) y 3-ciclopentiloxi-4-metoxibenzaldehído (682 mg, 3,1 mmol) en 25 ml de DCE. Se añadió 1 ml de HOAc, y se agitó la mezcla durante la noche a 50°C, seguido por la adición de 25 ml de DCE. Se lavó la fase orgánica con agua, y se purificó el producto con columna (gel de sílice, hexano:EtOAc 5:1) para dar 64 mg de (6-cloropirimidin-4-il)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencil)-amina, rendimiento del 12%.

30 Se cargó un vial de proceso Emrys (2-5 ml) para microondas con (6-cloro-pirimidin-4-il)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxibencil)-amina (64 mg, 0,19 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (40 mg, 0,19 mmol) y 2 ml de acetonitrilo. Se añadió carbonato de sodio acuoso (2 ml, 1 M) a la disolución anterior seguido por el 5 por ciento en moles de diclorobis-(trifenilfosfina)-paladio (II). Se selló el recipiente de reacción y se calentó hasta 150°C durante 5 minutos con microondas. Tras enfriar, se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad. Se disolvió el residuo en 2,5 ml de metanol y se purificó con Prep-CL para dar 5,3 mg de ácido 2-amino-3-{4-[6-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-propiónico, rendimiento del 6%. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,46 (m, 2H), 1,62 (m, 4H), 3,01(m, 2H), 3,08(m, 2H), 3,65(s, 3H), 4,20(m, 1H), 4,46(d, 2H), 4,68(m, 1H), 6,82(t, 2H), 6,87(d, 2H), 7,40(d, 2H), 7,90(s, 2H), 8,25(s, 2H), 8,6(s, 1H).

5.18. Síntesis de ácido (S)-2-amino-3-(4-(6-(3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencilamino)pirazin-2-il)fenil)propanoico

5 Se añadió triacetoxi-borohidruro de sodio (1315 mg, 6,2 mmol) a una disolución de 6-cloro-pirazin-2-il-amina (400 mg, 3,10 mmol) y 3-ciclopentiloxi-4-metoxibenzaldehído (818 mg, 3,7 mmol) en 50 ml de DCE, se añadió 1 ml de HOAc y se agitó la mezcla durante la noche a 50°C, seguido por la adición de otros 50 ml de DCE. Se lavó la fase orgánica con agua, y se purificó el producto con columna (gel de sílice, hexano:EtOAc 6:1) para dar 50 mg de (6-cloro-pirazin-2-il)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxibencil)-amina, rendimiento del 10%.

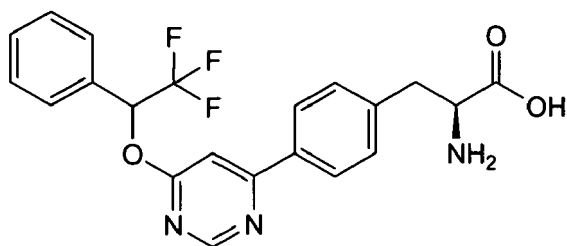
10 Se cargó un vial de proceso Emrys (2-5 ml) para microondas con (6-cloro-pirazin-2-il)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxibencil)-amina (50 mg, 0,15 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (31 mg, 0,15 mmol) y 2 ml de acetonitrilo. Se añadió carbonato de sodio acuoso (2 ml, 1 M) a la disolución seguido por el 5 por ciento en moles de diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II). Se selló el recipiente de reacción y se calentó hasta 150°C durante 5 minutos mediante microondas. Tras enfriar, se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad. Se disolvió el residuo en 2,5 ml de metanol, y se purificó el producto con Prep-CL para dar 5,5 mg de ácido 2-amino-3-{4-[6-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencilamino)-pirazin-2-il]-fenil}-propiónico, rendimiento del 6%. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,46 (m, 2H), 1,62 (m, 4H), 3,01 (m, 2H), 3,08(m, 2H), 3,65(s, 3H), 4,0(m, 1H), 4,45(d, 2H), 4,65(m, 1H), 6,90(s, 2H), 6,95(s, 1H), 7,32(d, 2H), 7,60(t, 1H), 7,90(s, 1H), 7,95(d, 2H), 8,25(s, 1H).

5.19. Síntesis de ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-((4'-metilbifenil-2-il)metilamino)pirazin-2-il)fenil)propanoico

25 Se añadió tiracetoxilborohidruro de sodio (215 mg, 1,02 mmol) a la disolución de 4'-metil-bifenil-2-carbaldehído y 5-bromo-pirazin-2-ilamina en 5 ml de DCE, se añadieron 0,1 ml de HOAc y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente, seguido por la adición de 5 ml de DCE. Se lavó la fase orgánica con agua, y se purificó con columna (gel de sílice, hexano:EtOAc 6:1) para dar 100 mg de (5-bromo-pirazin-2-il)-(4'-metilbifenil-2-ilmetil)-amina, rendimiento del 55%.

30 Se cargó un vial de proceso Emrys (2-5 ml) para microondas con (5-bromo-pirazin-2-il)-(4'-metil-bifenil-2-ilmetil)-amina (25 mg, 0,071 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (22 mg, 0,11 mmol) y 1 ml de acetonitrilo. Se añadió carbonato de sodio acuoso (1 ml, 1 M) a la disolución seguido por el 5 por ciento en moles de diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II). Se selló el recipiente de reacción y se calentó hasta 150°C durante 5 minutos mediante microondas. Tras enfriar, se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad. Se disolvió el residuo en 2,5 ml de metanol, y se purificó el producto con Prep-CL para dar 19 mg de ácido 2-amino-3-{4-[6-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencilamino)-pirazin-2-il]-fenil}-propiónico, rendimiento del 63%. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 2,22(s, 3H), 3,09(m, 1H), 3,25(m, 1H), 4,18(t, 1H), 4,40(s, 2H), 7,07(d, 2H), 7,14(m, 3H), 7,24(m, 4H), 7,36(m, 1H), 7,72(d, 2H), 7,84(s, 1H), 8,20(d, 1H).

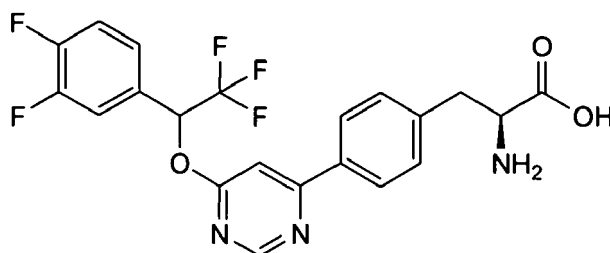
5.20. Síntesis de ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(2,2,2-trifluoro-1-feniletoksi)-pirimidin-4-il)fenil)propanoico



5 Se añadió NaH (60%, 120 mg, 3,0 mmol) a una disolución de 2,2,2-trifluoro-1-fenil-etanol (350 mg, 2,03 mmol) en 5 ml de THF. Se agitó la mezcla durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 4,6-dicloro-pirimidina (300 mg, 2,03 mmol) y luego se calentó la mezcla de reacción a 70°C durante 1 hora. Tras enfriar, se evaporó el THF para proporcionar un residuo, que se disolvió en 15 ml de EtOAc, y luego se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el disolvente mediante evaporador rotatorio para dar 550 mg de 4-cloro-6-(2,2,2-trifluoro-1-fenil-etoxi)-pirimidina, rendimiento del 95%.

10 Se cargó un vial de proceso Emrys (2-5 ml) para microondas con 4-cloro-6-(2,2,2-trifluoro-1-fenil-etoxi)-pirimidina (30 mg, 0,11 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (32 mg, 0,16 mmol), 1 ml de acetonitrilo y 0,6 ml de agua. Se añadió carbonato de sodio acuoso (0,42 ml, 1 M) a la disolución anterior seguido por el 10 por ciento en moles de POPd₂ (dihidrógeno-di-μ-clorodichlorobis(di-terc-butilfosfinito-κP)dipaladato). Se selló el recipiente de reacción y se calentó hasta 120°C durante 30 minutos mediante microondas. Tras enfriar, se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad. Se disolvió el residuo en 2,5 ml de metanol, y se purificó el producto con Prep-CL para dar 4,8 mg de ácido 2-amino-3-{4-[6-(2,2,2-trifluoro-feniletoxi)-pirimidin-4-il]-fenil}-propiónico, rendimiento del 11%. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 3,20(m, 1H), 3,40(m, 1H), 4,25(t, 1H), 6,82(dd, 1H), 7,43(m, 5H), 7,57(s, 1H), 7,60(m, 2H), 8,10(d, 2H), 8,75(s, 1H).

20 5.21. Síntesis de ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(1-(3,4-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico

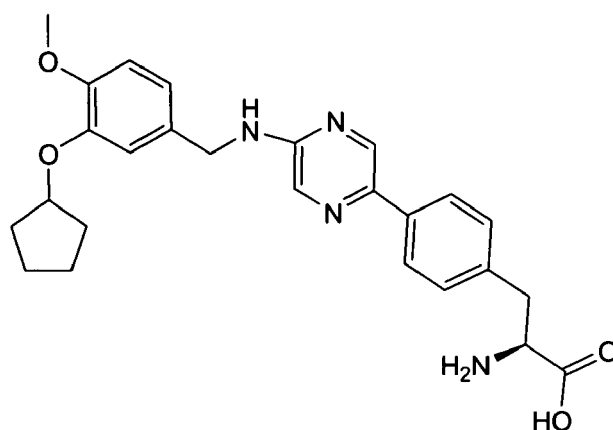


25 Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF: 0,1 ml, 1 M) en THF a una disolución de 3,4-difluoro-benzaldehído (1,42 g, 10 mmol) y (trifluometil)trimetilsilano (1,70 g, 12 mmol) en 10 ml de THF a 0°C. Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Se trató la mezcla de reacción con 12 ml de HCl 1 M y se agitó durante la noche. Se extrajo el producto con diclorometano (3x20 ml), se combinó la fase orgánica y se hizo pasar a través de un lecho de gel de sílice. Se evaporó el disolvente orgánico para dar 1,9 g de 1-(3,4-difluoro-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanol, rendimiento del 90%.

30 Se añadió NaH (80 mg, 60%, 3,0 mmol) a una disolución de 1-(3,4-difluoro-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanol (212 mg, 1 mmol) en 5 ml de THF, se agitó la mezcla durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 4,6-dicloro-pirimidina (149 mg, 1 mmol) y luego se calentó la mezcla de reacción a 70°C durante 1 hora. Tras enfriar, se evaporó el THF. Se disolvió el residuo en 15 ml de EtOAc, y luego se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el disolvente mediante evaporador rotatorio para dar 230 mg de 4-cloro-6-[1-(3,4-difluorofenil)-2,2,2-trifluoro-etoxi]-pirimidina, rendimiento del 70%.

40 Se cargó un vial de proceso Emrys (2-5 ml) para microondas con 4-cloro-6-[1-(3,4-difluoro-fenil)-2,2,2-trifluoro-etoxi]-pirimidina (33 mg, 0,1 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (31 mg, 0,15 mmol), 1 ml de acetonitrilo y 0,7 ml de agua. Se añadió carbonato de sodio acuoso (0,3 ml, 1 M) a la disolución anterior seguido por el 5% en moles de diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II). Se selló el recipiente de reacción y se calentó hasta 150°C durante 5 minutos mediante microondas. Tras enfriar, se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad. Se disolvió el residuo en 2,5 ml de metanol, luego se purificó con Prep-CL para dar 10 mg de ácido 2-amino-3-(4-{6-[1-(3,4-difluoro-fenil)-2,2,2-trifluoro-etoxi]-piridin-4-il}-fenil)-propiónico, rendimiento del 21%. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 3,11 (m, 1H), 3,27(m, 1H), 4,19(dd, 1H), 6,78(q, 1H), 7,26(m, 2H), 7,35(d, 3H), 7,49(m, 2H), 8,02(d, 2H), 8,66(s, 1H).

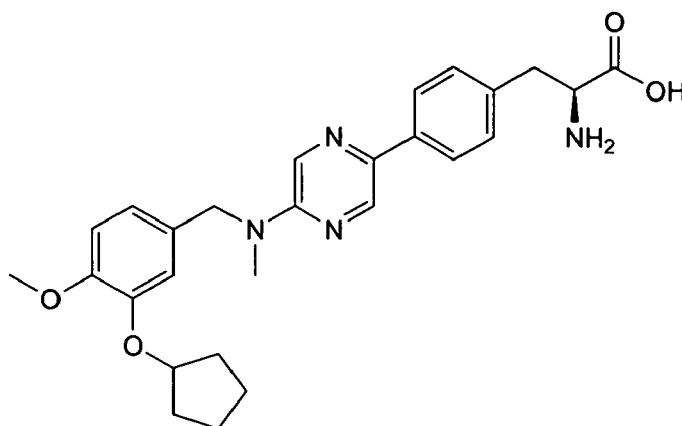
45 5.22. Síntesis de ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-(3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencilamino)pirazin-2-il)fenil)propanoico



Se agitó una mezcla de 3-ciclopentiloxi-4-metoxi-benzaldehído (417 mg, 1,895 mmol), 2-amino-5-bromopirazina (300 mg, 1,724 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (1,5 eq.) y ácido acético glacial (3 eq.) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Entonces se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y se filtró. Se concentró el filtrado para dar el producto en bruto, que se purificó mediante ISCO (cromatografía en columna ultrarrápida de SiO_2) (hexano/acetato de etilo = de 100/0 a 3/2) para dar aproximadamente 400 mg de 6-bromo-pirazin-2-il)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencil)-amina. Rendimiento: 61%.

A un vial de microondas de 5 ml, la 6-bromo-pirazin-2-il)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencil)-amina anterior (50 mg, 0,132 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (30 mg, 0,144 mmol), Na_2CO_3 (31 mg, 0,288 mmol), acetonitrilo (2 ml) y agua (2 ml). Se añadió diclorobis (trifenilfosfina)-paladio (5 mg, 0,007 mmol). Se tapó el vial y se agitó a $150^\circ C$ durante 5 minutos bajo radiación de microondas. Se enfrió la mezcla de reacción, se filtró a través de un filtro de jeringa y luego se separó mediante una HPLC preparativa de fase inversa usando una columna YMC-Pack ODS 100x30 mm de DI (sistema de disolventes de MeOH/ H_2O /TFA). Se concentraron las fracciones puras a vacío. Entonces se suspendió el producto en 5 ml de agua, se congeló y se liofilizó para dar el compuesto del título como una sal de trifluoro (12 mg, 20%). 1H -RMN (CD_3OD) δ 8,41 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 6,90-6,95 (m, 3H), 4,78 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,22-4,26 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,12-3,39 (m, 2H), 1,80-1,81 (m, 6H), 1,60 (m, 2H). $M+1 = 463$.

5.23. Síntesis de ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-(3-ciclopentiloxi-4-metoxibencil)-(metil)amino)pirazin-2-il)fenil)propanoico



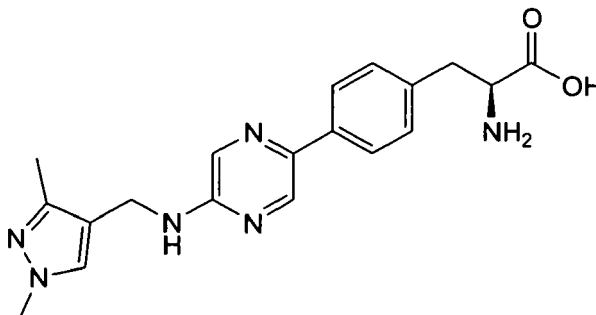
A una disolución de (6-bromo-pirazin-2-il)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencil)-amina (70 mg, 0,185 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadieron formaldehído (18,5 mmol) y cianoborohidruro de sodio (17 mg, 0,278 mmol). Entonces, se añadió gota a gota HCl acuoso concentrado hasta el $pH \approx 2$. Se agitó la mezcla durante aproximadamente 6 horas a temperatura ambiente. Entonces se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (3 x 5 ml), se secó sobre $MgSO_4$. Se eliminó el disolvente mediante vacío para dar 70 mg de producto en bruto 5-(bromo-pirazin-2-il)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencil)-metilamina (rendimiento en bruto del 95%), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Se sometió la 5-(bromo-pirazin-2-il)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-bencil)-metil-amina (37 mg, 0,094 mmol) a una reacción de acoplamiento de Suzuki tal como se describió anteriormente para proporcionar 6 mg del compuesto del título. Rendimiento: 13%. 1H -RMN (CD_3OD) δ 8,59 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 6,81-6,91 (m, 3H),

4,72 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,20-3,40 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 1,80 (m, 6H), 1,58 (m, 2H).
M+1 = 477.

5.24. Síntesis de ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metilamino)pirazin-2-il)fenil)propanoico

5



Se agitó una mezcla de 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído (142 mg, 1,145 mmol), 2-amino-5-bromopirazina (200 mg, 1,149 mmol), complejo de borano-trimetilamina (126 mg, 1,73 mmol) y ácido acético glacial (137 mg, 2,29 mmol) en metanol anhidro (3 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Entonces se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. Se concentró el filtrado para dar 300 mg de (5-bromopirazin-2-il)-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)amina como producto en bruto, que se usó para la reacción de la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento en bruto: 93%.

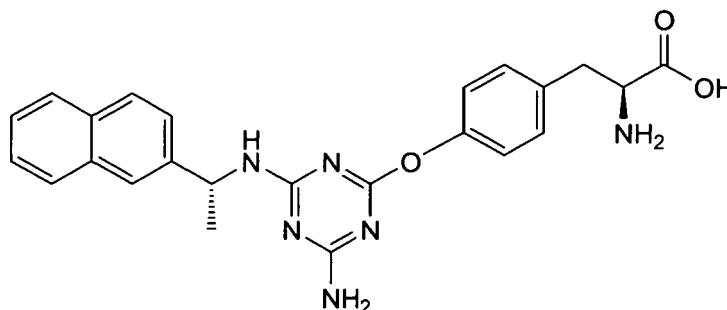
10

Se usó la (5-bromo-pirazin-2-il)-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)amina (40 mg, 0,142 mmol) en la reacción de acoplamiento de Suzuki descrita anteriormente para proporcionar 19 mg del compuesto del título. Rendimiento: 36,5%. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 6,10 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,11-3,38 (m, 2H), 2,10 (s, 3H). M+1 = 367.

15

5.25. Síntesis de ácido (S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-((S)-1-(naftalen-2-il)etilamino)-1,3,5-triazin-2-iloxi)fenil)propanoico

20



A un matraz de 250 ml, se le añadieron R-(+)-1-(2-naftil)etilamina (400 mg, 2,424 mmol), 2-amino-4,6-diclorotriazina (373 mg, 2,181 mmol), 1,4-dioxano anhidro (40 ml) y N,N-diisopropiletilamina (1 ml, 5,732 mmol) y se calentaron hasta reflujo suave durante aproximadamente 4 horas. Se monitorizó la reacción cuidadosamente con el fin de evitar la formación del producto disustituido. (Se observó que cuanto más larga es la reacción, más producto disustituido se forma). Tras 4 horas, se enfrió la mezcla de reacción y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se añadió agua al residuo, y se sonicó la disolución durante 2-3 minutos. Entonces se filtró el disolvente, se lavó con agua y se secó para dar 540 mg (rendimiento en bruto del 83%) del mono-cloruro, 6-cloro-N-(1-naftalen-2-il-etil)-[1,3,5]triazin-2,2-diamina, que se usó para la reacción de la siguiente etapa sin purificación adicional.

25

30

Se sometió a reflujo durante la noche una mezcla de 6-cloro-N-(1-naftalen-2-il-etil)-[1,3,5]triazin-2,2-diamina (90 mg, 0,300 mmol), éster terc-butílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico (102 mg, 0,303 mmol) y carbonato de potasio (82 mg, 0,594 mmol) en isopropanol (8 ml). Se eliminó el disolvente a presión reducida y se suspendió el residuo en acetato de etilo. Se filtró el sólido y se lavó con acetato de etilo. Se concentró el filtrado y luego se redisolvió en una mezcla de metanol/agua (90:10) y se purificó mediante una CL preparativa usando una columna Sunfire C18 OBD 100x30 mm de DI (sistema de disolventes de MeOH/H₂O/TFA). Se combinaron las fracciones puras y se concentraron para dar 50 mg de producto puro, éster terc-butílico del ácido 3-{4-[4-amino-6-(1-naftalen-2-il-etilamino)-[1,3,5]triazin-2-iloxi]-fenil}2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (rendimiento del 28%).

35

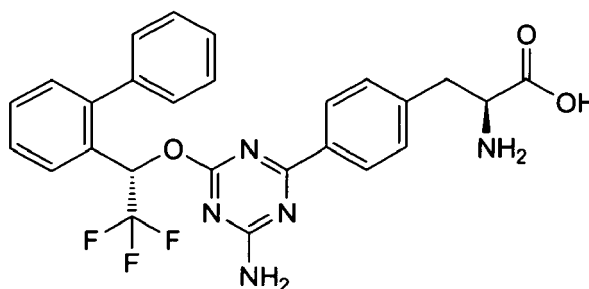
40

Se disolvió el producto anterior (50 mg, 0,083 mmol) en ácido trifluoroacético/diclorometano (8 ml/2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente a presión reducida. Entonces se redisolvió el

45

residuo en una mezcla de metanol/agua (90:10) y se purificó mediante una CL preparativa usando una columna Sunfire C18 OBD 100x30 mm de DI (sistema de disolventes de MeOH/H₂O/TFA). Se combinaron las fracciones puras y se concentraron a presión reducida para proporcionar aproximadamente 4 ml, que se congelaron y liofilizaron para dar 4 mg del compuesto del título como una sal de TFA (rendimiento del 11%). ¹H-RMN (CD₃OD) δ 7,37-7,81 (m, 8H), 7,19 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,17-3,38 (m, 2H), 1,56 (m, 3H). M+1 = 445.

5.26. Síntesis de ácido (S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-((R)-1-(bifenil-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanoico

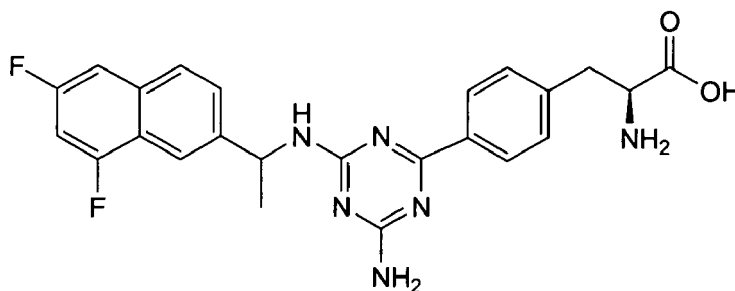


Se agitó una mezcla de 1-bifenil-2-il-2,2,2-trifluoro-etanona (300 mg, 1,2 mmol), complejos de borano-tetrahidrofurano (1,2 ml, 1 M en THF, 1,2 mmol) y S-2-metil-CBS-oxazaborolidina (0,24 ml, 1 M en tolueno, 0,24 mmol) en THF (8 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron varias gotas de HCl concentrado y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se purificó el producto mediante cromatografía en SiO₂ (hexano/acetato de etilo = de 100/0 a 3/1) para dar 290 mg de 1-bifenil-2-il-2,2,2-trifluoro-etanol (rendimiento del 96%).

Se disolvió el alcohol anterior (290 mg, 1,151 mmol) en THF anhidro (10 ml). Se añadió hidruro de sodio (55 mg, 1,375 mmol) todo de una vez, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces se transfirió la disolución a un matraz que contenía una suspensión de 2-amino-4,6-dicloro-triazina (190 mg, 1,152 mmol) en THF (20 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y entonces se diluyó la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre MgSO₄ y luego se concentró para dar 400 mg de producto en bruto 2-amino-4-(1-bifenil-2-il-2,2,2-trifluoro-etoxi-6-cloro-triazina.

Se sometió la 2-amino-4-(1-bifenil-2-il-2,2,2-trifluoro-etoxi-6-cloro-triazina (40 mg, 0,105 mmol) a la misma reacción de acoplamiento de Suzuki que se describió anteriormente para proporcionar 5 mg del compuesto del título. Rendimiento: 9,4%. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,18 (d, 2H), 7,86 (m, 1H), 7,40-7,52 (m, 9H), 7,32 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,22-3,41 (m, 2H). M+1 = 510.

5.27. Síntesis de ácido (2S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-(1-(6,8-difluoronaftalen-2-il)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanoico



En un matraz de tres bocas, se añadieron yoduro de cobre (CuI) (299 mg, 1,515 mmol) y cloruro de litio (LiCl) (145 mg, 3,452 mmol) bajo nitrógeno a THF anhidro (60 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta que se obtuvo una disolución amarilla pálida. Tras enfriar hasta 0°C, se añadieron metil vinil cetona y clorotrimetilsilano, y se agitó la mezcla hasta que se observó un color naranja (~20 min). Tras enfriar hasta aproximadamente -40°C, se añadió lentamente una disolución de bromuro de 3,5-difluorofenilmagnesio (27,65 ml, 13,8 mmol) en THF (0,5 M). Se agitó la mezcla de reacción a aproximadamente -40°C durante 0,5 horas, luego se retiró el baño frío y se permitió que la temperatura se elevara lentamente hasta temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y se extrajo el residuo con hexano (4x20 ml). Se lavaron las extracciones recogidas con NaHCO₃ acuoso al 10% frío y se secaron sobre Na₂SO₄. Se evaporó el disolvente a presión reducida para proporcionar 3,5-difluorofenil-1-trimetilsililoxialqueno (2,03 g, 7,929 mmol, rendimiento en bruto del 57%), que se usó en la reacción sucesiva sin purificación adicional.

Se añadieron carbonato de calcio en polvo (3,806 g, 38,06 mmol) y etil vinil éter (2,184 g, 30,329 mmol) a una

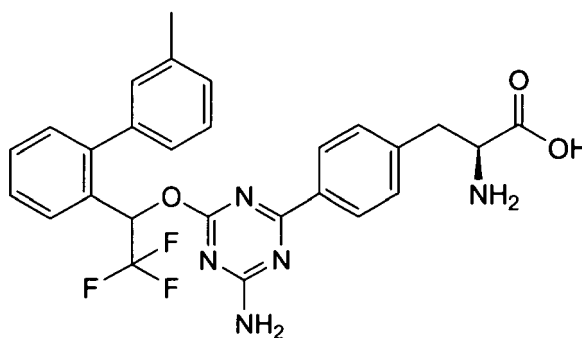
disolución de nitrato de amonio cérico (10,430 g, 19,033 mmol) en metanol (40 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. A la suspensión resultante se le añadió una disolución del 3,5-difluorofenil-1-trimetilsililoxialqueno producido anteriormente (2,03 g, 7,929 mmol) en etilvinilo (6 ml, 4,518 g, 62,75 mmol) gota a gota bajo agitación vigorosa, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró el sólido a través de una capa de Celite, y se concentró el filtrado hasta un cuarto de su volumen inicial. Se vertió lentamente la mezcla espesa resultante, bajo agitación vigorosa, en dietil éter- NaHCO₃ acuoso al 10% 1:1 v/v. Se eliminó el precipitado por filtración, se separó la disolución etérea y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar un líquido transparente. Se añadió la disolución del líquido resultante (una mezcla de acetatos acíclicos y cíclicos) en metanol (4 ml) gota a gota a una suspensión de diclorodicianobenzoquinona (1,77 g, 7,797 mmol) en ácido sulfúrico acuoso al 80% a 0°C. Tras completarse la adición, se retiró el baño de hielo y se continuó agitando durante 30 minutos. Se vertió la mezcla en agua helada; y se filtró el precipitado marrón resultante y se disolvió en acetona. Se añadió gel de sílice para preparar un tapón, y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo = de 100/0 a 3/1) para dar 760 mg de 1-(5,7-difluoro-naftalen-2-il)-etanona (rendimiento del 48% en dos etapas) como un sólido de color amarillo claro.

Se disolvió la cetona anterior (760 mg, 3,689 mmol) en metanol (40 ml). Entonces, se añadieron acetato de amonio (2,841 g, 36,896 mmol), cianoborohidruro de sodio (232 mg, 3,389 mmol) y tamices moleculares (3 Å, 7,6 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante dos días. Se filtró el sólido y se concentró el filtrado. Se disolvió el residuo en agua y se añadió HCl acuoso concentrado gota a gota hasta el pH ≈ 2. Entonces se extrajo la mezcla con acetato de etilo para eliminar la cetona no terminada y otros subproductos. Se basificó la fase acuosa hasta pH ≈ 10 con hidróxido de sodio acuoso (1 M), y se extrajo con diclorometano y se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para proporcionar 290 mg de 1-(5,7-difluoro-naftalen-2-il)-etilamina (rendimiento del 38%).

Se añadió la amina recién preparada (290 mg, 1,401 mmol) directamente a una suspensión de 2-amino-4,6-diclorotriazina (277 mg, 1,678 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (60 ml), y seguido por la adición de N,N-diisopropiletilamina (1 ml, 5,732 mmol). Se calentó la mezcla hasta reflujo suave durante aproximadamente 3 horas. Entonces se enfrió la mezcla de reacción, y se eliminó el disolvente a presión reducida. Al residuo se le añadió agua y se sonicó la mezcla durante 2-3 minutos. Se filtró el sólido resultante y se lavó con agua y se secó para dar 395 mg (rendimiento en bruto del 60%) de 6-cloro-N-[1-(6,8-difluoro-naftalen-2-il-etil)-[1,3,5]triazin-2,4-diamina, que se usó para la reacción de la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

Se sometió el mono-cloruro preparado anteriormente (48 mg, 0,144 mmol) a la misma reacción de acoplamiento de Suzuki que se describió anteriormente para proporcionar 12 mg del producto del título. Rendimiento: 17,9%. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,14-8,22 (m, 2H), 8,05 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,32-7,51 (m, 3H), 7,11 (m, 1H), 5,48 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,13-3,41 (m, 2H), 1,66 (d, 3H). M+1 = 465.

5.28. Síntesis de ácido (2S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-metilbifenil-2-il)etoxi)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanoico



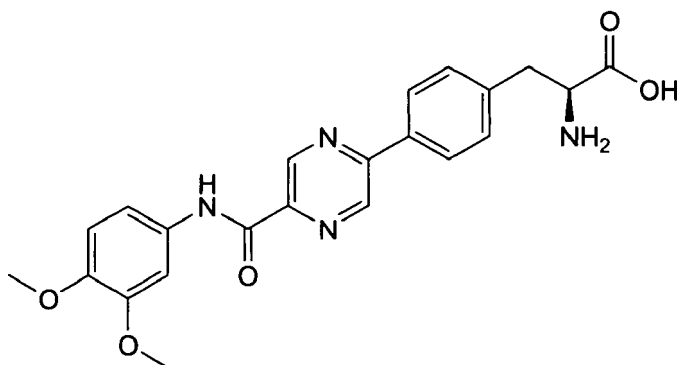
A una mezcla de 3'-metil-1-bifenil-2-carbaldehído (500 mg, 2,551 mmol) y trifluorometiltrimetilsilano (435 mg, 3,061 mmol) en THF (3 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (13 mg, 0,05 mmol) a 0°C. Se permitió que la temperatura se calentara hasta temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 5 horas a temperatura ambiente, luego se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera y se secó mediante MgSO₄. Se eliminó el disolvente a presión reducida para dar 660 mg (rendimiento en bruto del 97%) de 2,2,2-trifluoro-1-(3'-metil-bifenil-2-il)-etanol como producto en bruto, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Se disolvió el alcohol preparado anteriormente (660 mg, 2,481 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (10 ml). Se añadió hidruro de sodio (119 mg, al 60% en aceite mineral, 2,975 mmol) todo de una vez y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se transfirió la disolución a un matraz que contenía una suspensión de 2-amino-4,6-dicloro-triazina (491 mg, 2,976 mmol) en 1,4-dioxano (70 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas. Se eliminó el disolvente y se suspendió el residuo en acetato de etilo, que se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y luego se concentró para dar 790 mg de producto en bruto, que contenía aproximadamente el 57% del

producto deseado 2-amino-4-(1-(3'-metilbifenil-2-il-2,2,2-trifluoro-etoxi-6-cloro-triazina y aproximadamente el 43% de subproducto (el producto bisustituido). Se usó el producto en bruto sin purificación adicional.

Se usó la 2-amino-4-(1-(3'-metil-bifenil-2-il-2,2,2-trifluoro-etoxi-6-cloro-triazina (98 mg, pureza del 57%, 0,142 mmol) para ejecutar la misma reacción de acoplamiento de Suzuki que se describió anteriormente para proporcionar 9 mg del compuesto del título. Rendimiento: 12,0%. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 8,09 (m, 2H), 7,85 (m, 1 H), 7,50 (m, 2H), 7,28-7,43 (m, 5H), 7,17-7,26 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,08-3,44 (m, 2H), 2,33 (s, 3H). $M+1 = 524$.

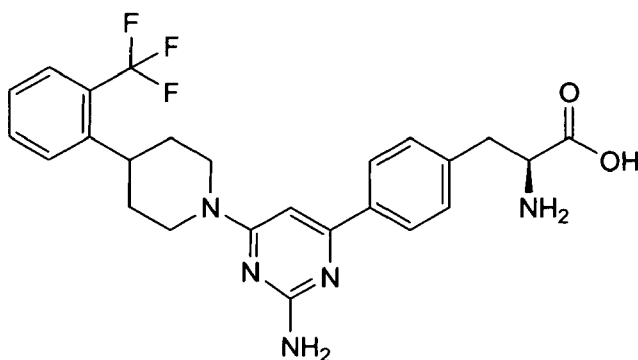
5.29. Síntesis de ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-(3,4-dimetoxifenilcarbamoil)-pirazin-2-il)fenil)propanoico



A una mezcla de 3,4-dimetoxifenilamina (0,306 g, 2 mmol) y trietilamina (0,557 ml, 4 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió cloruro de 5-cloro-pirazin-2-carbonilo (0,354 g, 2 mmol) a 0-5°C. Se permitió que la mezcla se agitara a temperatura ambiente durante 3 horas. Se diluyó la mezcla con cloruro de metileno (20 ml), se lavó con NaHCO_3 saturado (20 ml), salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4 anhid.) y se concentró para conseguir 0,42 g de (3,4-dimetoxifenil)-amida del ácido 5-cloro-pirazin-2-carboxílico en bruto, que se usó directamente en la siguiente reacción.

Se combinaron (3,4-dimetoxi-fenil)-amida del ácido 5-cloro-pirazin-2-carboxílico (0,18 g, 0,61 mmol), L-p-borono-fenilalanina (0,146 g, 0,70 mmol), CH_3CN (2,5 ml), H_2O (2,5 ml), Na_2CO_3 (0,129 g, 1,22 mmol) en un vial de microondas. Se selló la mezcla y se mantuvo a 150°C durante 5 minutos. Se filtró la mezcla y se concentró. Se disolvió el residuo en metanol/agua (1:1) y se purificó mediante HPLC preparativa, usando $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{T}$ como sistema de disolventes para proporcionar ácido 2-amino-3-(4-[5-(3,4-dimetoxi-fenilcarbamoil)-pirazin-2il]-fenil)-propiónico como una sal de TFA (HPLC: Método A, tiempo de retención = 2,846 min, CLEM $M+1$ 423). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,10-3,30 (m, 2H), 3,72 (d, 6H), 4,05 (m, 1H), 7,42-7,62 (m, 4H), 8,22 (m, 3H), 9,30 (m, 2H).

5.30. Síntesis de ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(4-(2-(trifluorometil)fenil)-piperidin-1-il)pirimidin-4-il)fenil)propanoico

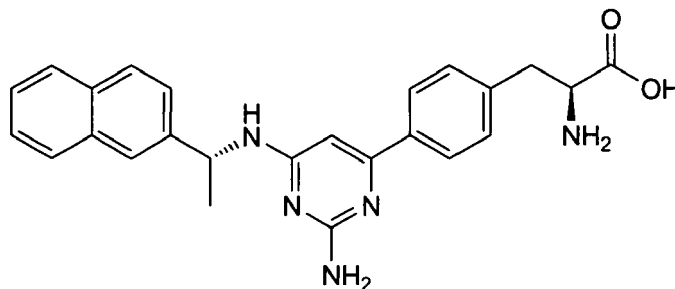


Se disolvieron 2-amino 4,6-dicloropirimidina (0,164 g, 1 mmol), clorhidrato de 4-(2-trifluorometil-fenil)-piperidina (0,266 g, 1 mmol) y carbonato de cesio (0,684 g, 2,1 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (5 ml) y H_2O (5 ml) en un vial de microondas de 20 ml. Se agitó la mezcla a 210°C durante 20 minutos en un reactor de microondas. Se eliminó el disolvente y se disolvió el residuo en el 5% de metanol en CH_2Cl_2 (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para conseguir el producto intermedio en bruto, 4-cloro-6-[4-(2-trifluorometil-fenil)-piperidin-1-il]-pirimidin-2-ilamina (0,42 g) que se usó directamente en la siguiente etapa.

Se disolvieron el producto intermedio en bruto (0,42 g), L-p-borono-fenilalanina (0,209 g, 1 mmol), carbonato de sodio (0,210 g, 2 mmol) y diclorobis (trifenilfosfina)-paladio (II) (35 mg, 0,05 mmol) en una mezcla de MeCN (2,5 ml) y H_2O (2,5 ml) en un vial de microondas de 10 ml. Se selló el vial y se agitó en un reactor de microondas a 150°C durante 6 minutos. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado. Se disolvió el residuo en MeOH y H_2O (1:1) y se

purificó mediante HPLC preparativa usando MeOH/H₂O/T como sistema de disolventes para proporcionar ácido 2-amino-3-(4-{4-(2-trifluorometilfenil)-piperidin-1-il}-pirimidin-4-il}-fenil)-propiónico como una sal de TFA. HPLC: Método A, tiempo de retención = 3,203 min CLEM M+1 486. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,80-2,20 (m, 5H), 3,0-3,16 (m, 2H), 3,22-3,42 (m, 2H), 4,22(t, 1H), 4,42-4,54 (m, 1H), 5,22-5,34 (m, 1H), 6,80(s, 1H), 7,40(t, 1H), 7,50-7,60(m, 4H), 7,68(d, 1H), 7,82(d, 2H).

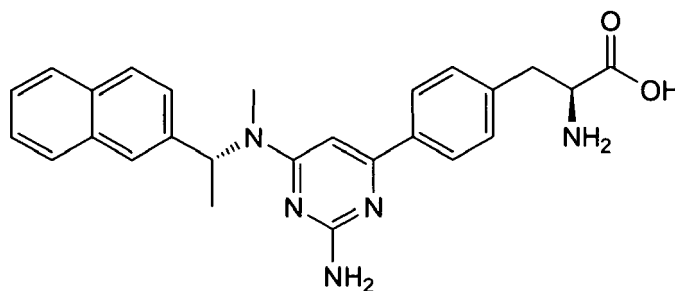
5.31. Síntesis de ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-1-(naftalen-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)fenil)propanoico



Se disolvieron 2-amino-4,6-dicloropirimidina (0,164 g, 1 mmol), (R)-(+)-1-(2-naftil)-etilamina (0,171 g, 1 mmol) y carbonato de cesio (0,358 g, 1,1 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (4 ml) y H₂O (4 ml) en un vial de microondas de 20 ml. Se selló el vial y se agitó a 210°C durante 20 minutos en un reactor de microondas. Se eliminó el disolvente y se disolvió el residuo en CH₂Cl₂ (50 ml), se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar el producto intermedio en bruto, 6-cloro-N-4-(naftalen-2-il-etil)-pirimidina-2,4-diamina (0,270 g) que se usó directamente en la siguiente etapa.

Se disolvieron el producto intermedio en bruto (0,27 g), L-p-borono-fenilalanina (0,210 g, 1 mmol), carbonato de sodio (0,210 g, 2 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) (25 mg, 0,036 mmol) en una mezcla de MeCN (2,5 ml) y H₂O (2,5 ml) en un vial de microondas. Se selló el vial y se agitó en el reactor de microondas a 150°C durante 6 minutos. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado. Se disolvió el residuo en MeOH y H₂O (1:1) y se purificó mediante HPLC preparativa usando MeOH/H₂O/T como sistema de disolventes para proporcionar ácido 2-amino-3-(4-[2-amino-6-(1-naftalen-2-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-fenil)-propiónico como una sal de TFA. HPLC: Método A, tiempo de retención = 3,276 min. CLEM M+1 428. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,68 (d, 3H), 3,22-3,40 (m, 2H), 4,30(t, 1H), 5,60 (q, 1H), 6,42(s, 1H), 7,42-7,54(m, 5H), 7,72(m, 2H), 7,82-7,84(m, 4H).

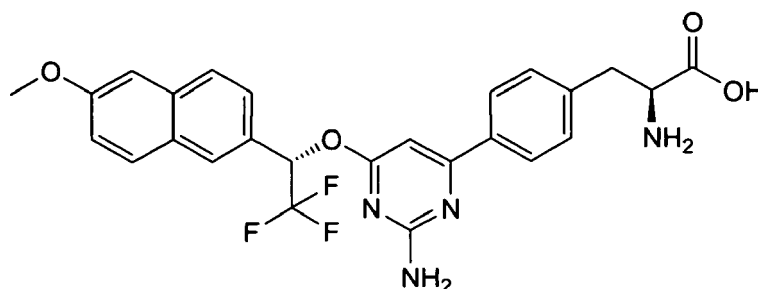
5.32. Síntesis de ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(metil((R)-1-(naftalen-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)fenil)propanoico



Se disolvieron 2-amino 4,6-dicloropirimidina (0,327 g, 2 mmol), metil-(1-naftalen-2-il-etil)-amina (0,360 g, 2 mmol) y carbonato de cesio (0,717 g, 2,2 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (7,5 ml) y H₂O (7,5 ml) en un vial de microondas de 20 ml. Se selló el vial y se agitó a 210°C durante 20 minutos en un reactor de microondas. Se eliminó el disolvente y se disolvió el residuo en CH₂Cl₂ (50 ml), se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para conseguir el producto intermedio en bruto, 6-cloro-N-4-metil-N-4-(1-naftalen-2-il-etil)-pirimidina-2,4-diamina (0,600 g), que se usó directamente en la siguiente etapa.

Se disolvieron el producto intermedio en bruto (0,30 g), L-p-borono-fenilalanina (0,210 g, 1 mmol), carbonato de sodio (0,210 g, 2 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) (25 mg, 0,036 mmol) en una mezcla de MeCN (2,5 ml) y H₂O (2,5 ml) en un vial de microondas. Se selló el vial y se agitó en el reactor de microondas a 150°C durante 6 minutos. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado. Se disolvió el residuo en MeOH y H₂O (1:1) y se purificó mediante HPLC preparativa usando MeOH/H₂O/T como sistema de disolventes para proporcionar ácido 2-amino-3-(4-[2-amino-6-[metil-(1-naftalen-2-il-etil)amino]-pirimidin-4-il]-fenil)-propiónico como una sal de TFA (HPLC: Método C, tiempo de retención = 2,945 min, CLEM M+1 442) ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,70 (m, 3H), 2,92(s, 3H), 3,22-3,42(m, 2H), 4,28(m, 1H), 6,60(s, 1H), 6,72(m, 1H), 7,40-7,92 (m, 11H).

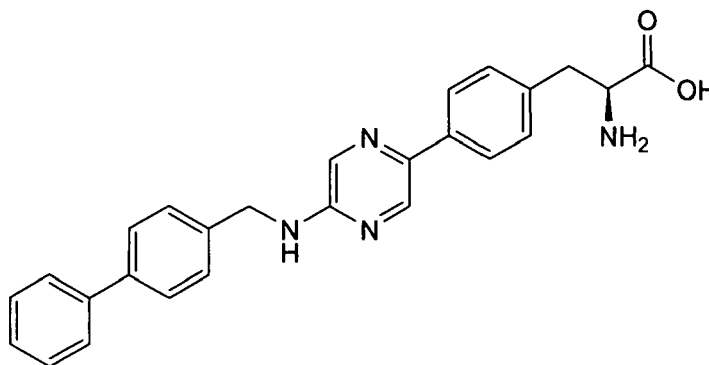
5.33. Síntesis de ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico



5 Se añadieron 2-amino 4,6-dicloropirimidina (0,096 g, 0,6 mmol), 2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxi-naftalen-2-il)-etanol (0,140 g, 0,55 mmol) y NaH (96 mg, 0,60 mmol) a dioxano anhidro (20 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la reacción a 80°C durante 12 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se extinguió con agua (0,2 ml). Se concentró la mezcla de reacción y se disolvió el residuo en CH₂Cl₂ (50 ml), se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar el producto intermedio en bruto, 4-cloro-6-[2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxi-naftalen-2-il)-etoxi]-pirimidin-2-ilamina (0,22 g) que se usó directamente en la siguiente etapa.

15 Se disolvieron el producto intermedio en bruto (0,22 g), L-p-borono-fenilalanina (0,126 g, 0,6 mmol), carbonato de sodio (0,126 g, 1,2 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) (15 mg, 0,021 mmol) en una mezcla de MeCN (2,0 ml) y H₂O (2,0 ml) en un vial de microondas. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado. Se disolvió el residuo en MeOH y H₂O (1:1) y se purificó mediante HPLC preparativa usando MeOH/H₂O/T como sistema de disolventes para proporcionar ácido 2-amino-3-(4-{2-amino-6-[2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxi-naftalen-2-il)-etoxi]-pirimidin-4-il}-fenil)-propiónico como una sal de TFA (HPLC: Método C, tiempo de retención = 3,190 min. CLEM M+1 513. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 3,22-3,42(m, 2H), 3,86(s, 3H), 4,32(1H), 6,88 (m, 1H), 6,92(1H), 7,20(dd, 1H), 7,26(s, 1H), 7,50(d, 2H), 7,63(d, 1H), 7,80-7,90(m, 4H), 8,05(s, 1H).

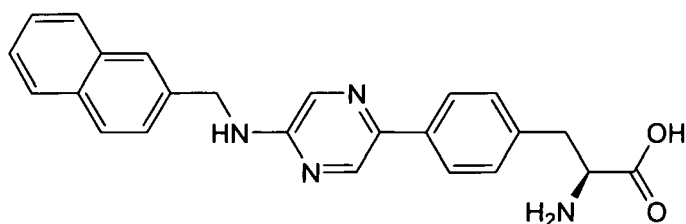
5.34. Síntesis de ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-(bifenil-4-ilmetilamino)pirazin-2-il)fenil)propanoico



25 Se trataron 4-fenilbenzaldehído (0,3 g, 1,65 mmol) y 2-amino-5-bromopirazina (0,24 g, 1,37 mmol) con Na(OAc)₃BH (0,44 g, 2,06 mmol) en dicloroetano (7,0 ml) y acético ácido (0,25 ml) durante 18 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con diclorometano, se lavó con NaOH 1,0 N, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía (SiO₂, EtOAc:Hex, 1:1) dio 0,18 g de N-(bifenil-4-ilmetil)-5-bromopirazin-2-amina.

30 Se calentaron N-(bifenil-4-ilmetil)-5-bromopirazin-2-amina (60 mg, 0,176 mmol), L-p-boronofenilalanina (37 mg, 0,176 mmol), dicloruro de paladiotrifetilfosfina (3,6 mg, 0,0052 mmol), Na₂CO₃ (37 mg, 0,353 mmol), acetonitrilo (1,25 ml) y agua (1,25 ml) en un reactor de microondas a 150°C durante 5 minutos. Se concentró la mezcla, se disolvió en HCl 1,0 N, se lavó dos veces con éter, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para dar 41 mg del compuesto del título. M+1 = 425; ¹H-RMN (CD₃OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,58 (d, 4H), 7,40 (m, 7H), 4,60 (s, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,20 (m, 1H).

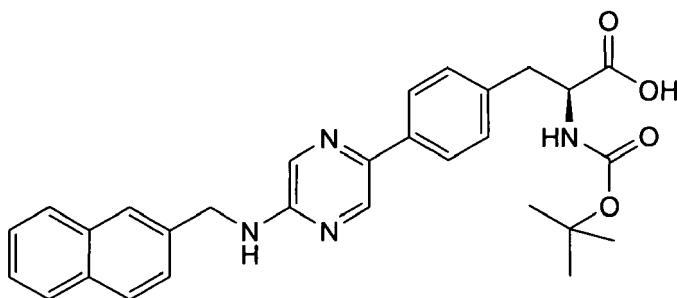
40 5.35. Síntesis de ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-(naftalen-2-ilmetilamino)pirazin-2-il)fenil)propanoico



5 Se trataron 2-naftaldehído (0,6 g, 3,84 mmol) y 2-amino-5-bromopirazina (0,56 g, 3,201 mmol) con $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (1,02 g, 4,802 mmol) en dicloroetano (15,0 ml) y ácido acético (0,5 ml) durante 18 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con diclorometano, se lavó con NaOH 1,0 N, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La cromatografía (SiO_2 , EtOAc :Hex, 1:1) dio 0,49 g de 5-bromo-N-(naftalen-2-ilmetil)pirazin-2-amina.

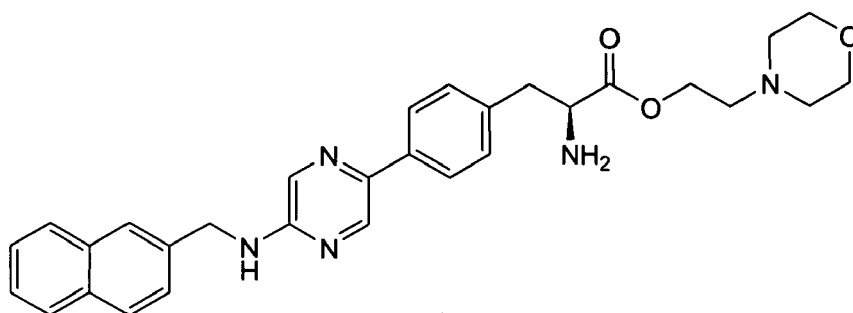
10 Se calentaron 5-bromo-N-(naftalen-2-ilmetil)pirazin-2-amina (0,2 g, 0,637 mmol), L-p-boronofenilalanina (0,13 g, 0,637 mmol), dicloruro de paladiotrifetilfosfina (13 mg, 0,019 mmol), Na_2CO_3 (0,13 g, 1,27 mmol), acetonitrilo (5 ml) y agua (5 ml) en un reactor de microondas a 150°C durante 5 minutos. Se concentró la mezcla, se disolvió en HCl 1,0 N, se lavó dos veces con éter, se concentró, se disolvió en metanol, se filtró y se concentró para producir 0,12 g del compuesto del título. $M+1 = 399$; $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,90 (m, 6H), 7,50 (m, 5H), 4,85 (s, 2H), 4,30 (t, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,22 (m, 1H).

15 5.36. Síntesis de ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-(5-(naftalen-2-ilmetilamino)pirazin-2-il)fenil)propanoico



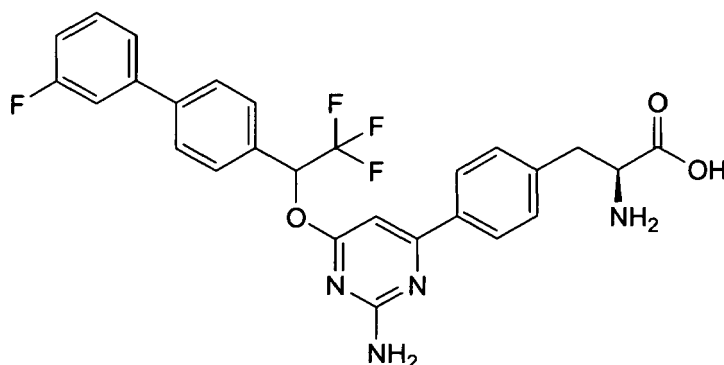
20 Se trató ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-(naftalen-2-ilmetilamino)pirazin-2-il)fenil)propanoico (0,15 g, 0,345 mmol) con trietilamina (87 mg, 0,862 mmol) y boc-anhídrido (84 mg, 0,379) en dioxano (3 ml) y H_2O (3 ml) a 0°C . Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se concentró la mezcla y se repartió entre EtOAc y H_2O . Se acidificó la fase acuosa hasta $\text{pH} = 1$ con HCl 1,0 N y se extrajo con EtOAc . Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron para producir 48 mg del compuesto del título.

25 5.37. Síntesis de (S)-2-amino-3-(4-(5-(naftalen-2-ilmetilamino)pirazin-2-il)fenil)propanoato de 2-morfolinoetilo



30 Se agitaron ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-(5-(naftalen-2-ilmetilamino)pirazin-2-il)fenil)propanoico (48 mg, 0,090 mmol), 4-(2-hidroxietil)morfolina (12 mg, 0,090 mmol), trietilamina (18 mg, 0,180 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (BOP, 18 mg, 0,090 mmol), en diclorometano (3,0 ml) a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadieron trietilamina (18 mg, 0,180 mmol) y BOP (18 mg, 0,090 mmol) adicionales, y se agitó la mezcla durante la noche. Se concentró la mezcla y se purificó por medio de HPLC prep. para dar 2 mg del compuesto del título.

35 5.38. Síntesis de ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluorobifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico



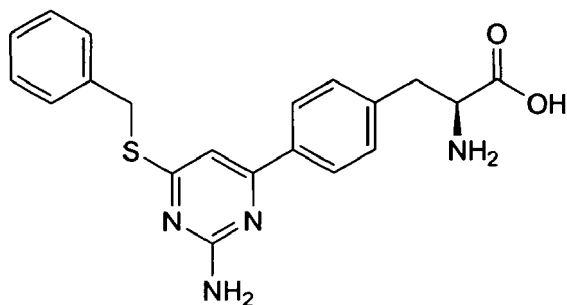
5 A 4'-bromo-2,2,2-trifluoroacetofenona (5,0 g, 19,76 mmol) en THF (50 ml) a 0°C se le añadió NaBH₄ (1,5 g, 39,52 mmol). Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción era completa mediante CCF (CH₂Cl₂). Se extinguió la mezcla con H₂O, se evaporó de manera rotatoria para eliminar la mayor parte del THF y se extrajo 2 veces con CH₂Cl₂. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se concentraron hasta un pequeño volumen y se filtraron a través de un tapón de gel de sílice. Se lavó la sílice con CH₂Cl₂ para eluir el producto, y se concentró la disolución resultante para dar 4,65 g de 1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol. Rendimiento del 92%.

10 A Pd(PPh₃)₄ (2,1 g, 1,823 mmol) se le añadió bromuro de 3-fluorofenilmagnesio (55 ml, 1,0 M en THF, 55 mmol) a 0°C a lo largo de 15 minutos. Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió 1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (4,65 g, 18,23 mmol) en THF (50 ml) a lo largo de 10 minutos. Se calentó la mezcla hasta reflujo durante 3 horas y se mostró que era completa mediante CL (columna Sunfire, TFA). Se enfrió la mezcla, se extinguió con H₂O, se evaporó de manera rotatoria para eliminar la mayor parte del THF y se extrajo 3 veces con CH₂Cl₂. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂) dio 4,64 g de 2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluorobifenil-4-il)etanol. Rendimiento del 94%.

20 A 2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluorobifenil-4-il)etanol (1,4 g, 5,18 mmol) en THF (50 ml) a 0°C se le añadió NaH (al 60% en aceite mineral, 0,31 g, 7,77 mmol). Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió 2-amino-4,6-dicloropirimidina (1,0 g, 6,22 mmol) en THF (25 ml) de una vez. Se calentó la mezcla hasta 50°C durante 5 horas. La reacción era completa mediante CLEM (Sunfire, TFA). Se enfrió la mezcla, se extinguió con salmuera y se extrajo 3 veces con CH₂Cl₂. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂) proporcionó 1,48 g de 4-cloro-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluorobifenil-4-il)etoxi)pirimidin-2-amina. Rendimiento del 73%.

30 Se combinaron 4-cloro-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluorobifenil-4-il)etoxi)pirimidin-2-amina (0,75 g, 1,89 mmol), L-p-boronofenilalanina (0,47 g, 2,26 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (79 mg, 0,113 mmol), Na₂CO₃ (0,44 g, 4,15 mmol), acetonitrilo (10 ml) y H₂O (10 ml) en un reactor de microondas de 20 ml y se calentaron en el microondas a 150°C durante 7 minutos. La reacción era completa mediante CLEM (Sunfire, neutra). Se concentró la mezcla, se disolvió en NaOH (20 ml 0,5 N), se filtró, se extrajo con éter tres veces y se enfrió hasta 0°C. A 0°C, se añadió lentamente HCl 1,0 N hasta que se logró un pH de 6,5. Se agitó la mezcla a 0°C durante 30 minutos y se filtró el producto, se secó al aire, se trató con HCl 2,0 N en exceso en éter, se concentró, luego se trituró con CH₂Cl₂ para dar 1,12 g, 99% (pureza del 95,5%). Se purificaron 385 mg por medio de HPLC prep. (Sunfire, TFA), se concentraron, se trataron con HCl 1,0 N en exceso (ac.), se concentraron hasta un pequeño volumen y se liofilizaron para proporcionar 240 mg del compuesto del título. M+1 = 527; ¹H-RMN δ (CD₃OD) 7,86 (d, 2H), 7,64 (s, 4H), 7,49 (d, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,75 (q, 1H), 4,26 (t, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,21 (m, 1H).

40 5.39. Síntesis de ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(benziltio)pirimidin-4-il)fenil)propanoico



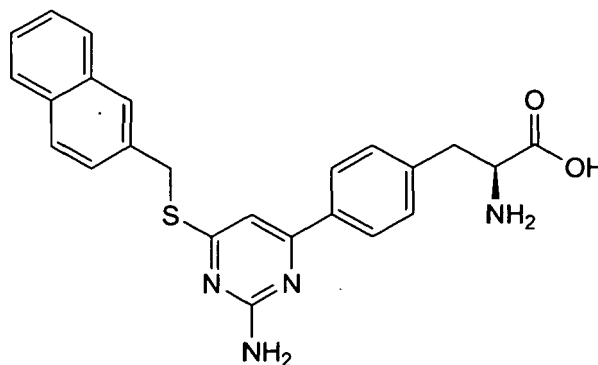
Se trató benzilmercaptano (0,14 g, 1,11 mmol) con NaH (al 60% en aceite mineral, 67 mg, 1,66 mmol) en THF seco

(15 ml) durante 30 minutos. Se añadió 2-amino-4,6-dicloropirimidina (0,2 g, 1,22 mmol) y se agitó la mezcla durante la noche. Se diluyó la mezcla con cloruro de metileno, se lavó con agua, luego salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró para dar 0,11 g de 4-(benciltio)-6-cloropirimidin-2-amina.

- 5 Se calentaron 4-(benciltio)-6-cloropirimidin-2-amina (0,1 g, 0,397 mmol), L-p-boronofenilalanina (0,1 g, 0,477 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (17 mg, 0,024 mmol), Na_2CO_3 (93 mg, 0,874 mmol), MeCN (2,5 ml) y agua (2,5 ml) a 150°C durante 5 minutos en un microondas. Se concentró la mezcla y se purificó por medio de HPLC prep. para dar 0,42 g del compuesto del título. $M+1 = 381$; $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 7,8 (d, 2H), 7,37 (t, 4H), 7,23 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,20 (t, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,13 (M, 1H).

10

5.40. Síntesis de ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(naftalen-2-ilmetiltio)pirimidin-4-il)fenil)propanoico

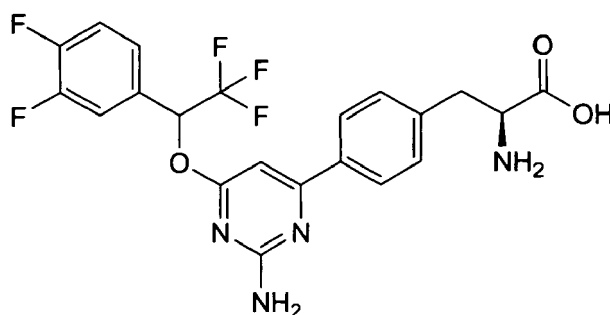


- 15 Se trató 2-mercaptonaftaleno (0,2 g, 1,148) con NaH (al 60% en aceite mineral, 92 mg, 2,30 mmol) en THF seco (10 ml) durante 30 minutos. Se añadió 2-amino-4,6-dicloropirimidina (0,21 g, 1,26 mmol) y se agitó la mezcla durante la noche. Se diluyó la mezcla con cloruro de metileno, se lavó con agua, luego salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró para dar 0,18 g de 4-cloro-6-(naftalen-2-ilmetiltio)pirimidin-2-amina.

- 20 Se calentaron 4-cloro-6-(naftalen-2-ilmetiltio)pirimidin-2-amina (0,1 g, 0,331 mmol), L-p-boronofenilalanina (83 mg, 0,397 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (14 mg, 0,020 mmol), Na_2CO_3 (77 mg, 0,729 mmol), MeCN (2,5 ml) y agua (2,5 ml) a 150°C durante 5 minutos en un microondas. Se concentró la mezcla y se purificó por medio de HPLC prep. para dar 57 mg del compuesto del título. $M+1 = 431$; $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 7,85 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,72 (d, 3H), 7,46 (dd, 1H), 7,35 (m, 4H), 6,95 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,11 (m, 1H).

25

5.41. Síntesis de ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(3,4-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico



30

Se trató 3,5-difluorofenil-trifluorometil cetona con NaBH_4 (0,18 g, 4,76 mmol) en THF (5 ml) durante 2 horas. Se extinguió la mezcla con agua, se extrajo con cloruro de metileno (2x). Se combinaron las fases orgánicas, se filtraron a través de gel de sílice y se concentraron para dar 0,46 g de 1-(3,4-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol.

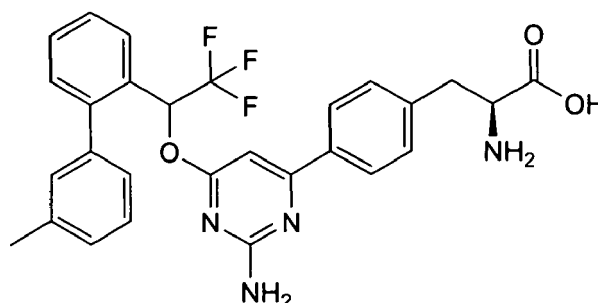
- 35 Se trató 1-(3,4-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (0,1 g, 0,471 mmol) con NaH (al 60% en aceite mineral, 38 mg, 0,943 mmol) en THF seco (3 ml) durante 30 minutos. Se añadió 2-amino-4,6-dicloropirimidina (77 mg, 0,471 mmol) y se agitó la mezcla a 50°C durante 6 horas. Se extinguió la mezcla con agua y se extrajo con cloruro de metileno (2x). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con agua, luego salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron para dar 0,14 g de 4-cloro-6-(1-(3,4-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-amina.

40

Se calentaron 4-cloro-6-(1-(3,4-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-amina (0,14 g, 0,421 mmol), L-p-boronofenilalanina (110 mg, 0,505 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (18 mg, 0,025 mmol), Na_2CO_3 (98 mg, 0,926 mmol), MeCN (2,5 ml) y agua (2,5 ml) a 150°C durante 5 minutos en un microondas. Se concentró la mezcla y se purificó por

medio de HPLC prep. para dar 74 mg del compuesto del título. $M+1 = 469$; $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 7,83 (d, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,38 (m, 4H), 7,28 (m, 1H), 4,21 (t, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,15 (m, 1H).

5.42. Síntesis de ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-metilbifenil-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico



10 A 4'-bromo-2,2,2-trifluoroacetofenona (5,0 g, 19,76 mmol) en THF (50 ml) a 0°C se le añadió NaBH_4 (1,5 g, 39,52 mmol). Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción era completa mediante CCF (CH_2Cl_2). Se extinguió la mezcla con H_2O , se evaporó de manera rotatoria para eliminar la mayor parte del THF y se extrajo 2 veces con CH_2Cl_2 . Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se concentraron hasta un pequeño volumen y se filtraron a través de un tapón de gel de sílice. Se lavó la sílice con CH_2Cl_2 para eluir el producto y se concentró la disolución resultante para dar 4,65 g de 1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol. Rendimiento: 92%.

15 Se combinaron 1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (0,13 g, 0,525 mmol), ácido *m*-tolilborónico (0,1 g, 0,736 mmol), Fibercat (Pd al 4,28%, 47 mg, Pd 0,0157 mmol), K_2CO_3 (0,22 g, 1,576 mmol), EtOH (3 ml) y H_2O (0,5 ml) y se calentaron a 80°C durante 4 horas. Se mostró que la reacción era completa mediante CCF (CH_2Cl_2). Se enfrió la mezcla, se filtró, se concentró, se suspendió en CH_2Cl_2 y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (CH_2Cl_2) para dar 0,1 g de 2,2,2-trifluoro-1-(3'-metilbifenil-2-il)etanol. Rendimiento: 72%.

20 Alternativamente, se combinaron 1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (0,98 g, 3,86 mmol), ácido *m*-tolilborónico (0,63 g, 4,63 mmol), $\text{Pd}(\text{PPH}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,16 g, 0,232 mmol Pd), Na_2CO_3 (0,90 g, 8,49 mmol), AcCN (10 ml) y H_2O (10 ml) y se calentaron en el microondas a 150°C durante 10 minutos. Se mostró que la reacción era completa mediante CCF (CH_2Cl_2). Se enfrió la mezcla, se concentró, se suspendió en CH_2Cl_2 , se filtró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (CH_2Cl_2) para dar 0,80 g de 2,2,2-trifluoro-1-(3'-metilbifenil-2-il)etanol. Rendimiento: 79%.

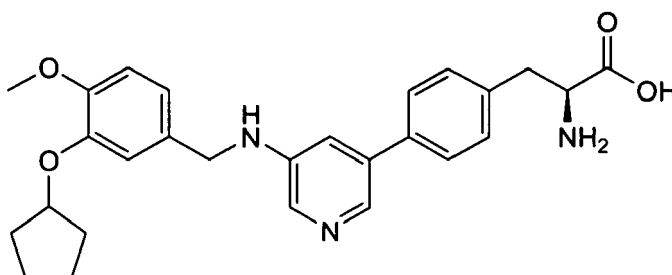
25 Alternativamente, se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF 1,0 N en THF 13 μl , 3,3 mg, 0,013 mmol) a una mezcla de 3-metil-bifenil-2-carboxaldehído (0,25 g, 1,27 mmol) y trifluorometiltrimetilsilano (0,25 g, 1,53 mmol), en THF (1,5 ml) a 0°C. Se calentó la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Se añadió HCl (3,0 N, 2,0 ml), y se agitó la mezcla durante 3 horas. Se concentró la mezcla, se disolvió en cloruro de metileno, se filtró a través de gel de sílice y se concentró para dar 0,15 g de 2,2,2-trifluoro-1-(3'-metilbifenil-2-il)etanol.

30 Se trató 2,2,2-trifluoro-1-(3'-metilbifenil-2-il)etanol (0,15 g, 0,563 mmol) con NaH (al 60% en aceite mineral, 45 mg, 1,12 mmol) en THF seco (5 ml) durante 30 minutos. Se añadió 2-amino-4,6-dicloropirimidina (92 mg, 0,5633 mmol) y se agitó la mezcla a 50°C durante 6 horas. Se extinguió la mezcla con agua y se extrajo con cloruro de metileno (2x). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con agua, luego salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron para dar 0,16 g de 4-cloro-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-metilbifenil-2-il)etoxi)pirimidin-2-amina.

35 Se calentaron 4-cloro-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-metilbifenil-2-il)etoxi)pirimidin-2-amina (0,16 g, 0,406 mmol), L-p-boronofenilalanina (10 mg, 0,487 mmol), $\text{Pd}(\text{PPH}_3)_2\text{Cl}_2$ (17 mg, 0,024 mmol), Na_2CO_3 (95 mg, 0,894 mmol), MeCN (2,5 ml) y agua (2,5 ml) a 150°C durante 5 minutos en un microondas. Se concentró la mezcla y se purificó por medio de HPLC prep. para dar 105 mg del compuesto del título. $M+1 = 523$; $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 7,85 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,44 (m, 4H), 7,31 (t, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 6,87 (q, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,25 (t, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,18 (m, 1H).

5.43. Síntesis de ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-(3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencilamino)piridin-3-il)fenil)propanoico

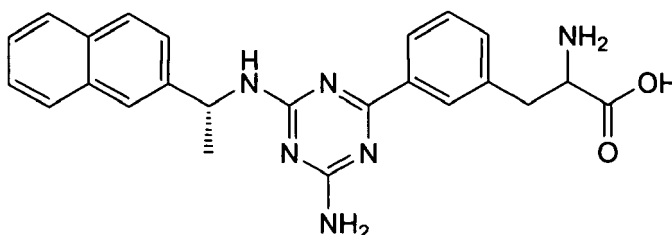
50



5 Se añadió triacetoxi-borohidruro de sodio (245 mg, 1,16 mmol) a la disolución de 5-bromo-piridin-3-amina (100 mg, 0,57 mmol) y 3-ciclopentiloxi-4-metoxi-benzaldehído (127 mg, 0,57 mmol) en 10 ml de 1,2-dicloroetano (DCE), de HOAc' (66 µl, 2 eq. 1,16 mmol), se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente, seguido por la adición de 15 ml de DCE. Se lavó la fase orgánica con agua y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el disolvente a presión reducida para dar 200 mg de 5-bromo-N-(3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil)piridin-3-amina en bruto, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 Se cargó un vial de proceso Emrys (2-5 ml) para microondas con 5-bromo-N-(3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil)piridin-3-amina (40 mg, 0,106 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (22 mg, 0,106 mmol) y 2 ml de acetonitrilo. Se añadió carbonato de sodio acuoso (2 ml, 1 M) a la disolución anterior seguido por el 10 por ciento en moles de diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II). Se selló el recipiente de reacción y se calentó hasta 180°C durante 10 minutos con un microondas. Tras enfriar, se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad. Se disolvió el residuo en 2,5 ml de metanol y se purificó con Prep-CL para dar 20 mg de ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-(3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencilamino)piridin-3-il)fenil)-propanoico. RMN: ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,59(m, 2H), 1,7 (m, 6H), 3,17(m, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,2 (dd, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,7 (m, 1H), 6,9(m, 3H), 7,4(d, 2H), 7,6(d, 2H), 7,7(s, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,15(s, 1H); HPLC analítica: TR 2,69; M+1: 462 (TR: 1,285).

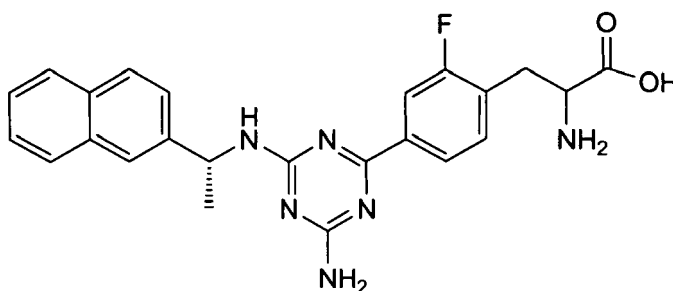
20 5.44. Síntesis de ácido 2-amino-3-(3-(4-amino-6-((R)-1-(naftalen-2-il)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanoico



25 A una disolución de 2-(difenilmetileno-amino)acetato de *tert*-butilo (400 mg, 1,35 mmol) en THF (25 ml) se le añadió una disolución de LDA (1,8 M en THF, 2 eq., 2,7 mmol, botella nueva de Aldrich) a lo largo de 5 minutos a -78°C, y se agitó la mezcla resultante durante 20 minutos. Se añadió gota a gota una disolución de 2-(3-(bromometil)fenil)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano (460 mg, 1,2 eq. 1,62 mmol) en THF (10 ml) a la mezcla de reacción a lo largo de 5 minutos. Se continuó la reacción a la misma temperatura (-78°C) durante 30 minutos, y se dejó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con NH₄Cl saturado, seguido por la adición de agua (30 ml), y se extrajo con EtOAc (2x40 ml). Se combinaron las fracciones orgánicas y se secaron sobre Na₂SO₄. Entonces se concentró el disolvente a presión reducida y se purificó 3-(3-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano-2-il)fenil)2(difenilmetilenoamino)propionato de *tert*-butilo mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto como un semisólido.

35 Se cargó un vial de proceso Emrys (20 ml) para microondas con (R)-6-cloro-N²-(1-(naftalen-2-il)etil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina (100 mg, 0,33 mmol), 3-(3-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano-2-il)fenil)-2-(difenil metilenoamino)propanoato de *tert*-butilo (248 mg, 0,5 mmol, 1,5 eq.) y se añadieron 6 ml de acetonitrilo más 6 ml de carbonato de sodio acuoso (1 M) a la disolución anterior seguido por el 10 por ciento en moles de diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II). Se selló el recipiente de reacción y se calentó hasta 190°C durante 10 minutos con microondas. Tras enfriar, se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad. Se disolvió el residuo en 10 ml de THF, al que se añadió HCl 5 N (5 ml). Se sometió a reflujo la mezcla durante 2 horas con el fin de desproteger los grupos benzofenona y *tert*-butilo. Se concentró la mezcla de reacción resultante y se disolvió en metanol (8 ml) y se purificó con Prep-CL para proporcionar 15 mg de ácido 2-amino-3-(4-(4-amino-6-((R)-1-(naftalen-2-il)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanoico. RMN: ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,85(d, 3H), 3,2-3,45 (m, 2H), 4,37(m, 1H), 5,5 (m, 1H), 7,4(m, 1H), 7,6(m 4H), 7,9(m, 4H), 8,18(m, 2H), HPLC analítica: TR 2,79 M+1: 429 (TR: 1,35).

5.45. Síntesis de ácido 2-amino-3-(4-(4-amino-6-((R)-1-(naftalen-2-il)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-fluorofenil)propanoico

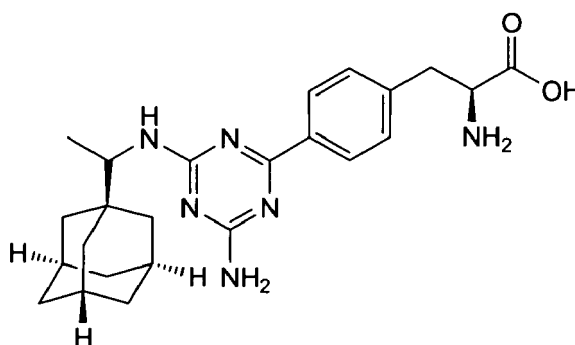


5 A una disolución de 2-(difenilmetileno-amino)acetato de *terc*-butilo (1,1 g, 3,73 mmol) en THF (30 ml) se le añadió una disolución de LDA (1,8 M en THF, 1 eq., 3,73 mmol, botella nueva de Aldrich) a lo largo de 5 minutos a -78°C , y se agitó la mezcla resultante durante 20 minutos. Se añadió gota a gota una disolución de 4-bromo-1-(bromometil)-2-fluorobeneceno (1g, 3,74 mmol) en THF (10 ml) a la mezcla de reacción a lo largo de 5 minutos. Se continuó la reacción a -78°C durante 30 minutos, tras lo cual se dejó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se extinguió la reacción con NH_4Cl saturado, tras lo cual se añadió agua (30 ml). Se extrajo el producto con EtOAc (2x40 ml), y se combinaron las fracciones orgánicas y se secaron sobre Na_2SO_4 . Se concentró el disolvente a presión reducida y se purificó 3-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(difenilmetilenoamino)-propanoato de *terc*-butilo en bruto mediante cromatografía en columna. Se obtuvo el producto como un sólido.

15 Se cargó un vial de proceso Emrys (20 ml) para microondas con 3-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(difenilmetileno-amino)propanoato de *terc*-butilo (600 mg, 1,24 mmol), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (71 mg, 0,124 mmol), PCy3 (35 mg, 0,124 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (346 mg, 1,1 eq. 1,36 mmol) y KOAc (182 mg, 1,5 eq., 1,86 mmol) en 20 ml de DMF. Se selló el recipiente de reacción y se calentó hasta 160°C durante 20 minutos mediante microondas. Tras enfriar, se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad a presión reducida. Se disolvió el residuo en H_2O (30 ml), se extrajo con EtOAc (2x40 ml) y se purificó con Prep-CL para dar 220 mg de 2-(difenilmetilenoamino)-3-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de *terc*-butilo.

20 Se cargó un vial de proceso Emrys (5 ml) para microondas con (R)-6-cloro- N^2 -(1-(naftalen-2-il)etil)-1,3,5-triazin-2,4-diamina (67 mg, 0,22 mmol), 2-(difenilmetilenoamino)-3-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de *terc*-butilo (120 mg, 0,22 mmol) y 2 ml de acetonitrilo. Se añadió carbonato de sodio acuoso (2 ml, 1 M) a la disolución anterior seguido por el 10 por ciento en moles de diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II). Se selló el recipiente de reacción y se calentó hasta 190°C durante 10 minutos mediante microondas. Tras enfriar, se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad. Se disolvió el residuo en 10 ml de THF, al que se añadió entonces HCl 5 N (2 ml). Se sometió a reflujo la mezcla durante 2 horas (desprotección de grupos benzofenona y *terc*-butilo). Tras la desprotección de dos grupos, se concentró la mezcla, se disolvió en metanol (5 ml) y se purificó con Prep-CL para proporcionar 10 mg de ácido 2-amino-3-(4-(4-amino-6-((R)-1-(naftalen-2-il)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-fluorofenil)propanoico. RMN: ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,6 (d, 3H), 3,07 (m, 1H), 3,45(m, 1H), 3,8 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 7,4(m, 4H), 7,6(m 1H), 7,8(m, 4H), 8,08(m, 1H), HPLC analítica: TR 2,88, M+1: 447 (TR: 1,44).

5.46. Síntesis de ácido (2S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-(1-(adamantil)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanoico



35 Se sometió a reflujo una disolución de adamantinamina (1 equivalente), 2-amino-4,6-dicloro-[1,3,5]triazina (1 equivalente) y diisopropiletilamina (5 equivalentes, Aldrich) en 1,4-dioxano anhidro a 130°C durante 3 horas. Tras la finalización de la reacción, se eliminó el dioxano a presión reducida. Entonces se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo el producto con diclorometano (2x40 ml). Se secó la disolución orgánica combinada sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el producto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

45 Se cargó un vial de proceso Emrys (20 ml) para microondas con cloruro de adamantintriazina (200 mg, 0,65 mmol), 4-borono-L-fenilalanina (135 mg, 0,65 mmol) y 5 ml de acetonitrilo. Se añadió carbonato de sodio acuoso (5 ml, 1 M) a

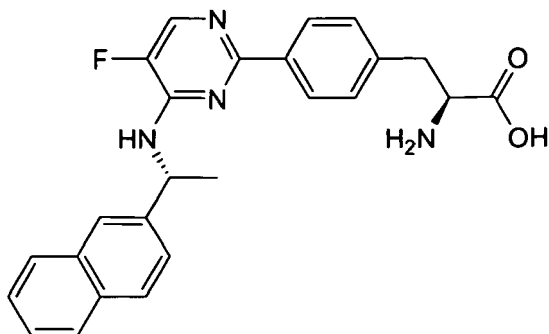
la disolución anterior seguido por el 5 por ciento en moles de diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II). Se selló el recipiente de reacción y se calentó hasta 190°C durante 20 minutos mediante microondas. Tras enfriar, se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad. Se disolvió el residuo en 4 ml de metanol y se purificó con Prep-CL para dar 60 mg (rendimiento del 21%) de producto acoplado. RMN: ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,22 (m, 3H), 1,6-1-8 (m, 12H), 2,01(d, 3H), 3,25-3,42 (m, 2H), 4,0 (m, 1H), 4,40(m, 1H), 7,6(d, 2H), 8,2(d, 2H), HPLC analítica: TR 3,11, M+1: 437 (TR: 1,76).

5.47. Síntesis alternativa de ácido (2S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-(1-(adamantil)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanoico

Se preparó adamantano-(2-il)etilcianoguanidina formando una disolución de cianoguanidina (1 equivalente), ácido (S)-2-amino-3-(4-cianofenil)propanoico (1 equivalente) y butóxido terciario de potasio (3,5 equivalentes, Aldrich) en n-BuOH seco, que se sometió a reflujo vigorosamente a 160°C en un tubo sellado durante 2 días. Tras la finalización de la reacción, se permitió que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente y se extinguió la reacción con agua. Se eliminó el disolvente a presión reducida. De nuevo, tras permitir que se enfriara hasta temperatura ambiente, se llevó la mezcla de reacción hasta pH 12-14 añadiendo NaOH 1 N. Entonces, se eliminaron las impurezas mientras se extraía con éter:EtOAc (9:1, 2x100 ml). Se enfrió la disolución acuosa hasta 0°C, se añadió entonces HCl 1 N para ajustar el pH a 7. El producto de color amarillo pálido precipitó lentamente en H₂O, se mantuvo la mezcla en una nevera durante 30 minutos y se obtuvo el sólido mediante filtración con una pureza del 92%. Se cristalizó el compuesto en MeOH para proporcionar un sólido blanco (>98% puro, rendimiento del 48-78%). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,0(d, 3H), 1,45-1,6(m, 6H), 4,62-4,8(m, 4H) 2,0 (m, 2H), 3,3(m, 1H), 3,5 (m, 1H); HPLC analítica: TR 2,69; M+1: 462(TR: 1,285).

Se preparó el compuesto del título a partir de adamantano-(2-il)etilcianoguanidina usando el método mostrado en el esquema 6.

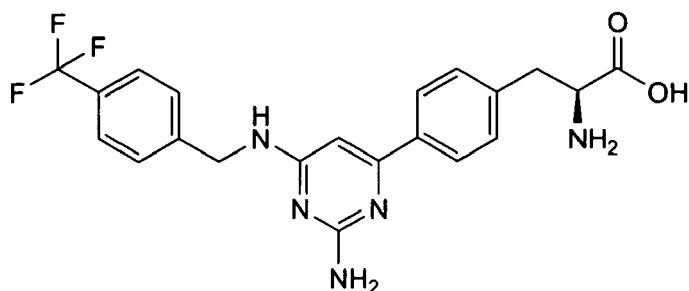
5.48. Síntesis de ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-fluoro-4-((R)-1-(naftalen-2-il)etilamino)pirimidin-2-il)fenil)propanoico



Se disolvió una mezcla de (R)-(+)-1-(2-naftil)etilamina (102,6 mg, 0,599 mmol), 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (100 mg, 0,599 mmol) y carbonato de cesio (390 mg, 1,2 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y H₂O (3 ml) en un vial de microondas de 10 ml. Se agitó la mezcla en el reactor de microondas a 80°C durante 10 minutos. Se disolvió el residuo en CH₂Cl₂ (50 ml), se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para conseguir el producto intermedio en bruto 2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-(1-naftalen-2-il-etil)-amina.

Entonces se disolvió el producto intermedio en bruto (250 mg, 0,83 mmol) en 6,0 ml de MeCN y 6 ml de H₂O en un vial de microondas de 20 ml. A esta disolución se le añadieron L-p-borono-fenilalanina (173,6 mg, 0,83 mmol), carbonato de sodio (173,6 mg, 1,66 mmol) y cantidad catalítica de diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) (11,6 mg, 0,0166 mmol). Entonces se selló el vial de reacción y se agitó en el reactor de microondas a 150°C durante 7 minutos. Entonces se filtró el contenido y se concentró el filtrado y se disolvió en MeOH y H₂O (1:1) y se purificó mediante HPLC preparativa usando Me-OH/H₂O/T como sistema de disolventes. Se evaporó a vacío la fracción pura combinada y se secó adicionalmente en un liofilizador para dar 154 mg de ácido 2-amino-3-{4-[5-fluoro-4-(1-naftalen-2-il-etilamino)pirimidin-2-il]-fenil}-propiónico. RMN: ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,8(d, 3H) 3,2-3,4(m, 2H), 4,35(m, 1H), 5,7(q, 1H), 7,5(m, 4H), 7,6(d, 1H), 7,8-7,9(m, 4H), 8,1(d, 2H), 8,3(d, 1H). CLEM: M+1= 431.

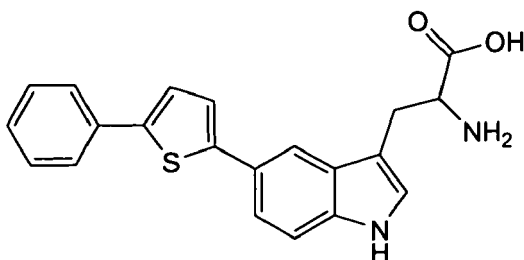
5.49. Síntesis de ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(4-(trifluorometil)-bencilamino)pirimidin-4-il)fenil)propanoico



5 Se disolvió una mezcla de trifluorometilbencilamina (106,8 mg, 0,610 mmol), 2-amino-4,6-dicloropirimidina (100 mg, 0,610 mmol) y carbonato de cesio (217 mg, 1,2 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y H₂O (6 ml) en un vial de microondas de 20 ml. Se agitó la mezcla en el reactor de microondas a 210°C durante 25 minutos. Entonces se eliminó el disolvente. Se disolvió el residuo en CH₂Cl₂ (50 ml), se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para conseguir el producto intermedio en bruto 6-cloro-N-4'-(trifluorometilbencil)-pirimidin-2-4-diamina.

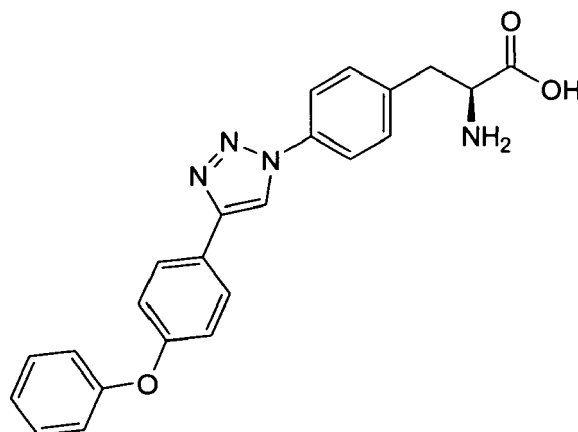
10 Se disolvió entonces el producto intermedio en bruto (150 mg, 0,497 mmol) en 3,0 ml de MeCN y 3 ml de H₂O en un vial de microondas de 10 ml. A esta disolución se le añadieron L-p-borono-fenilalanina (104 mg, 0,497 mmol), carbonato de sodio (150 mg, 0,994 mmol) y cantidad catalítica de diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) (6,9 mg, 0,00994 mmol). Entonces se selló el vial de reacción y se agitó en el reactor de microondas a 150°C durante 5 minutos. Se filtró el contenido y se concentró el filtrado y se disolvió en MeOH y H₂O (1:1) y se purificó mediante HPLC preparativa usando un sistema de disolventes de MeOH/H₂O/T. Se evaporaron las fracciones puras a vacío y se secaron adicionalmente en un liofilizador para proporcionar ácido 2-amino-3-{4-[2-amino-6-(4-trifluorometilbencilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-propiónico. RMN: ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 3,1-3,3(m, 2H), 4,2(t, 1H), 4,7(s, 2H), 6,3(s, 1H), 7,4-7,5(m, 4H), 7,6(d, 2H), 7,7(d, 2H). CLEM: M+1=432.

20 5.50. Síntesis de ácido 2-amino-3-(5-(5-feniltiofen-2-il)-1H-indol-3-il)propanoico



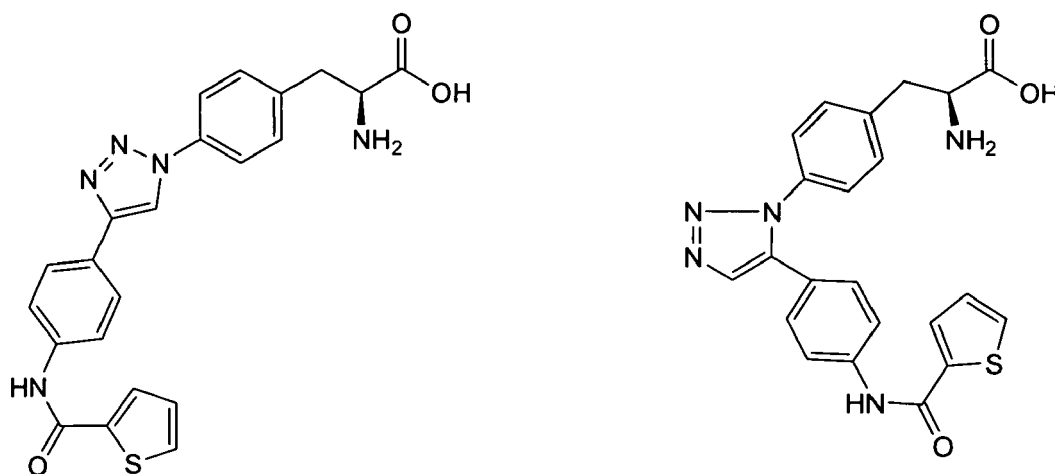
25 Se añadió ácido 2-amino-3-(5-bromo-1H-indol-3-il)-propiónico (0,020 g, 0,071 mmol) a un vial de microondas de 5 ml, que contenía ácido 5-fenil-tiofen-2-borónico (0,016 g, 0,078 mmol), Na₂CO₃ (0,015 g, 0,142 mmol), acetonitrilo (1,5 ml) / agua (1,5 ml) y diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (3 mg, 0,003 mmol). Se tapó el vial de microondas y se agitó a 150°C durante 5 min bajo radiación de microondas. Se enfrió la mezcla de reacción, se filtró a través de un filtro de jeringa y luego se separó mediante una HPLC preparativa de fase inversa usando una columna YMC-Pack ODS 100x30 mm de DI (sistema de disolventes de MeOH/H₂O/TFA). Se concentraron las fracciones puras a vacío. Entonces se suspendió el producto en 5 ml de agua, se congeló y se liofilizó para dar 5 mg de producto puro, ácido 2-amino-3-[5-(5-fenil-tiofen-2-il)-1H-indol-3-il]-propiónico. ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): 3,21-3,26 (m, 2H), 4,25 (q, 1H), 7,15-7,35 (m, 8H), 7,58 (d, 2H), 7,82 (d, 1H).

30 5.51. Síntesis de ácido (S)-2-amino-3-(4-(4-(4-fenoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)propanoico



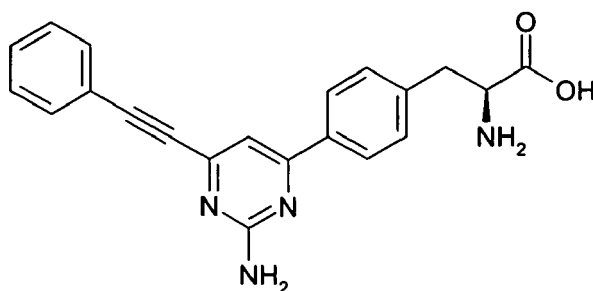
5 Se calentó una mezcla de 1-etil-4-fenoxi-benceno (126 mg, 0,65 mmol) y ácido (S)-3-(4-azido-fenil)-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (200 mg, 0,65 mg) en H₂O:dioxano (5:1) a 100°C en un tubo sellado durante la noche. Tras la finalización de la reacción, se añadió HCl 3 N (5 ml) y se agitó la mezcla durante 2 h a 50°C. La eliminación del disolvente dio un producto en bruto que se disolvió en MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa para dar 45 mg del producto deseado (rendimiento: 29%). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 3,2 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 4,3(m, 1H), 6,9(d, 2H), 7,0(d, 2H), 7,2(m, 1H), 7,3(d, 2H), 7,4-7,55 (m, 6H), 8,0(s, 1H).

10 5.52. Síntesis de ácido (S)-2-amino-3-(4-(4-(4-(tiofen-2-carboxamido)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)propanoico y ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-(4-(tiofen-2-carboxamido)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)propanoico



15 Se calentó una mezcla de (4-etil-fenil)amida de ácido tiofen-2-carboxílico (117 mg, 0,49 mmol) y ácido (S)-3-(4-azido-fenil)-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (150 mg, 0,49 mg) en 5 ml de H₂O:dioxano (5:1) a 100°C en un tubo sellado durante la noche. Tras la finalización de la reacción, se añadió HCl 3 N (5 ml) y se agitó la mezcla durante 2 h a 50°C. La eliminación del disolvente dio el producto en bruto que se disolvió en MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa. Según la CLEM (tiempo de retención) y la RMN, se obtuvieron dos regio-isómeros (rendimiento total: 70 mg, 66%). El producto principal es ácido (S)-2-amino-3-(4-(4-(4-(tiofen-2-carboxamido)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)propanoico. RMN: ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 3,2 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 4,3(m, 1H), 7,15(m, 1H), 7,3(d, 2H), 7,6(m, 4H), 7,0(m, 3H), 7,95 (d, 1H), 8,0(s, 1H). El producto minoritario es ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-(4-(tiofen-2-carboxamido)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)propanoico. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 3,2 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 4,35(m, 1H), 7,2(m, 1H), 7,3(d, 2H), 7,5-7,6(m, 4H), 7,75(m, 3H), 7,95 (d, 1H), 8,05(s, 1H).

25 5.53. Síntesis de ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(feniletinil)pirimidin-4-il)fenil)propanoico



5 Se disolvieron 2-amino 4,6-dicloropirimidina (0,180 g, 1,1 mmol), trimetil-feniletinil-estano (0,264 g, 1 mmol) en THF (20 ml) y se agitó la mezcla a 65°C durante 12 h. La CLEM indicó la finalización de la reacción. Se eliminó el disolvente y se usó directamente el residuo en la siguiente etapa.

10 Se disolvieron el producto intermedio en bruto (0,42 g), L-p-borono-fenilalanina (0,210 g, 1 mmol), carbonato de sodio (0,210 g, 2 mmol) y diclorobis (trifenilfosfina)-paladio (II) (25 mg, 0,036 mmol) en una mezcla de MeCN (3 ml) y H₂O (3 ml) en un vial de microondas de 10 ml. Se selló el vial y se agitó en el reactor de microondas a 150°C durante 6 min. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa usando MeOH/H₂O/TFA como sistema de disolventes para obtener ácido (S)-2-amino-3-[4-(2-amino-6-feniletinil-pirimidin-4-il(-fenil)]-propiónico como una sal de TFA. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 3,20-3,42 (m, 2H), 4,31 (m, 1H), 7,40-7,51 (m, 6H), 7,62 (d, 2H), 8,18 (d, 2H).

15 5.54. Compuestos adicionales

Se enumeran a continuación compuestos adicionales preparados usando métodos conocidos en la técnica y/o descritos en el presente documento:

Compuesto	CLEM (M+1)	Método de HPLC (tiempo (min))
Ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-(2-fluoro-4,5-dimetoxibencilamino)pirazin-2-il)fenil)propanoico	426	C (3,04)
Ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	448	I (3,03)
Ácido (S)-2-amino-3-(4-(6-(3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencilamino)-2-(dimetilamino)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	507	J (3,21)
Ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-(3,4-dimetilbencilamino)pirazin-2-il)fenil)propanoico	377	C (3,15)
Ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-(bifenil-2-ilmetilamino)pirazin-2-il)fenil)propanoico	425	D (4,00)
(S)-2-Amino-3-(4-(2-amino-6-(4-(trifluorometil)bencilamino)pirimidin-4-il)fenil)propanoato de etilo	460	F (2,52)
Ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-(ciclopentilmetilamino)pirazin-2-il)fenil)propanoico	341	C (2,77)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(3-(2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	472	A (2,87)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	404	A (2,65)
Ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-1-(naftalen-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	429	A (2,73)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1,2-difeniletilamino)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	454	K (1,34)
Ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-1-(4-(benzo[b]tiofen-3-il)etilamino)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	510	D (2,02)
Ácido (S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-((R)-1-(4'-metoxibifenil-4-il)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanoico	485	J (2,99)

ES 2 684 821 T3

Ácido 2-amino-3-(1-(4-amino-6-((R)-1-(naftalen-2-il)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)piperidin-4-il)propanoico	436	B (2,25)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-(1-(4-fluoronaftalen-1-il)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanoico	447	H (1,68)
Ácido (S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-((3'-fluorobifenil-4-il)metilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanoico	459	J (2,89)
Ácido 2-amino-3-(4-(4-amino-6-((R)-1-(naftalen-2-il)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)-2-fluorofenil)propanoico	447	A (2,88)
Ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	539	M (3,83)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluorobifenil-2-il)etoxi)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanoico	528	F (3,41)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-(1-(4-tert-butilfenil)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanoico	435	J (1,82)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluorobifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	527	D (2,09)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-(6,7-dihidroxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanoico	437	B (2,47)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-metilbifenil-4-il)etoxi)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanoico	524	D (2,22)
Ácido (S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-((R)-1-(naftalen-2-il)etilamino)pirimidin-2-il)fenil)propanoico	428	A (2,90)
Ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(benciltio)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	379	E (1,66)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(4'-fluorobifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	527	E (2,07)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(3-(4-clorofenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	453	A (2,67)
Ácido (S)-3-(4-(4-amino-6-((R)-1-(naftalen-2-il)etilamino)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-2-(2-aminoacetamido)propanoico	486	J (2,83)
Ácido (S)-2-amino-3-(4-(6-((R)-1-(naftalen-2-il)etilamino)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	481	A (3,70)
Ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(4-(3-clorofenil)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	453	L (0,72)
Ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	433	E (1,77)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1,4-difenilbutilamino)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	482	A (3,15)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(1-(3'-clorobifenil-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	528	E (2,35)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-(1-(bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-1,3,5-triazin-2-il)fenil)propanoico	510	D (2,14)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,3,3,3-pentafluoro-1-(3-fluoro-4-metilfenil)propoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	515	N (3,34)
(S)-2-Amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoato de etilo	567	N (2,17)
Ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((S)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	539	N (3,36)

Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3-fluoro-3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	557	O (3,52)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(3'-(dimetilamino)bifenil-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	552	Q (3,00)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-5-metilbifenil-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	553	N (3,63)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(4'-metoxi-5-metilbifenil-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	553	N (3,61)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxi-3-(metilsulfonyl)bifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	617	O (3,28)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	521	N (1,57)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(1-(2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	507	N (1,62)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(2-(isopentiloxi)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	520	N (1,69)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(5-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluorobifenil-4-il)etoxi)pirazin-2-il)fenil)propanoico	512	--
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(4'-metoxibifenil-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	539	N (3,50)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(3'-carbamoilbifenil-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	552	N (3,14)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(4'-carbamoilbifenil-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	552	N (3,05)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-metoxifenoxi)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	555	N (1,55)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(2,2,2-trifluoro-1-(4-(2-metoxifenoxi)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	541	N (1,59)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(2,2,2-trifluoro-1-(2-(isopentiloxi)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	505	N (1,74)
Ácido (2S)-3-(4-(6-(1-(3'-acetamidobifenil-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)fenil)-2-aminopropanoico	566	N (3,18)
Ácido (2S)-3-(4-(6-(1-(4'-acetamidobifenil-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)-2-aminopirimidin-4-il)fenil)-2-aminopropanoico	566	N (3,23)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(4-cianofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	458	--
(S)-2-Amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-p-toliletoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoato de etilo	475	--
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(1-metoxibiciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	493	O (2,97)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(4-(ciclopentiloxi)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	517	N (1,61)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(1-(4-(ciclopentiloxi)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	503	N (1,67)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(4-(3-metoxifenoxi)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	556	N (1,59)

Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(4,5-dimetoxibifenil-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	569	S (3,34)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(4,5-dimetoxi-3'-metilbifenil-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	583	S (3,50)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(5-(2,2,2-trifluoro-1-(2'-metilbifenil-2-il)etoxi)pirazin-2-il)fenil)propanoico	508	--
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(2,2,2-trifluoro-1-(4-(3-metoxifenoxi)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	541	N (1,64)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(2-(3,5-difluorofenoxi)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	561	N (1,64)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(4-(4-metoxifenoxi)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	556	N (1,58)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(4'-((S)-2-amino-2-carboxietil)bifenil-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	596	--
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(2-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	513	--
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(5-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-metilbifenil-2-il)etoxi)pirazin-2-il)fenil)propanoico	508	--
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxibifenil-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	539	S (3,51)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(5-(2,2,2-trifluoro-1-(2-(4-metiltofeno-3-il)fenil)etoxi)pirazin-2-il)fenil)propanoico	514	--
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxi-3'-metilbifenil-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	553	S (3,66)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-(hidroximetil)bifenil-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	539	--
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(3'-cianobifenil-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	534	--
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(1-(2-(3,5-difluorofenoxi)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	547	N (1,69)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(2,2,2-trifluoro-1-(4-(4-metoxifenoxi)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	541	N (1,63)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(2-(4-metilthiazol-2-il)tiofen-3-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	536	--
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(5-(4-metoxifenil)isoxazol-3-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	530	O (3,14)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	567	O (3,24)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(2-(ciclohexiloxi)-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	545	N (1,76)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(2-(ciclopentiloxi)-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	532	N (1,71)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(benzo[d]tiazol-6-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	490	O (2,66)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	437	--

Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(1-(2-(ciclopentiloxi)-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	517	N (1,78)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(1-(2-(ciclohexiloxi)-4-metilfenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	531	N (1,87)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	434	--
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	451	--
Ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(3-hidroxifenil)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	351	--
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-hidroxibifenil-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	526	--
Ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(3,5-difluorofenil)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	371	--
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(3',5'-difluorobifenil-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	546	--
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-fluorobifenil-3-il)etoxi)pirazin-2-il)fenil)propanoico	512	--
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(5-etoxi-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	533	O (3,16)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(benzofuran-5-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	473	--
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(2-m-tolilfuran-3-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	513	--
(S)-3-(4-(2-Amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)-2-(2-aminoacetamido)propanoato de etilo	596	N (3,55)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(2,2,2-trifluoro-1-(2-(4-metiltiofen-3-il)fenil)etoxi)pirazin-2-il)fenil)propanoico	514	--
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	514	N (3,12)
Ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(3-(metiltio)fenil)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	381	--
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-(metiltio)bifenil-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	555	--
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(3'-((dimetilamino)metil)bifenil-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	566	--
Ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(3-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	419	--
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-(trifluorometoxi)bifenil-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	593	--
Ácido (S)-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)-2-(2-aminoacetamido)propanoico	596	N (1,51)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	513	N (2,88)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(4-(metilsulfonil)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	511	--
Ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(dimetilamino)bifenil-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	552	S (3,09)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(2-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	545	--

Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(3-(furan-2-il)tiofen-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	505	--
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(2-(ciclopentiloxi)-4-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	543	N (1,66)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(2-(3-metoxifenil)ciclohex-1-enil)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	543	O (3,59)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(pirimidin-5-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	435	--
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(5-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-3-il)etoxi)pirazin-2-il)fenil)propanoico	524	-
Ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((S)-1-(3'-(dimetilamino)bifenil-2-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	552	N (3,08)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(2-(furan-2-carboxamido)fenil)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	542	N (2,61)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(4-cloro-2-(metilsulfonyl)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	545	-
(S)-2-Amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il) etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoato de isopropilo	581	
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(1-(2-(ciclopentiloxi)-4-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	520	N (1,73)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(1-(2-(ciclohexiloxi)-4-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	534	N (1,81)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(1-(tiofen-2-il)ciclohexil)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	521	O (3,36)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-(2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)tiazol-5-il)fenil)propanoico	529	Q (2,30)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(2-(ciclohexiloxi)-4-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	549	N (1,70)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(1-(4-metoxifenil)ciclohexil)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	545	O (3,41)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoro-2-metilfenil)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	450	N (1,50)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoro-2-metilfenil)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	465	N (1,45)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(oxazol-2-il(fenil)metoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	432	O (1,76)
Ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-ciclohexil-2,2,2-trifluoroetilideneamino)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	452	O (3,47)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(2-(3-(dimetilamino)fenil)furan-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	543	N (3,02)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(5-feniltiofen-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	515	N (3,39)
(S)-2-Amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoato de fenilo	615	Q (3,00)
Ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(dimetilamino)metil)bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	566	N (2,60)
Ácido (S)-2-amino-3-(4-(1-(3-metoxibenzoil)-1H-pirazol-4-il)fenil)propanoico	366	O (2,55)

Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(2,2,2-trifluoro-1-(5-fenilfuran-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	484	N (3,65)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(4-cloro-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	486	N (3,14)
Ácido (S,E)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(4-(trifluorometil)estiril)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	429	N (2,94)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(3,4-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	502	N (3,31)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	486	N (3,13)
Ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((R)-1-(3'-(dimetilamino)bifenil-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	552	N (2,66)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1-cloro-2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxibifenil-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	573	N (3,77)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(6-(2,2,2-trifluoro-1-(5-feniltiofen-2-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	500	N (3,75)
Ácido (S)-2-amino-3-(4-(5-(4-fenoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)propanoico	401	O (3,20)
Ácido (S,E)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2-(bifenil-4-il)vinil)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	437	N (3,17)
Ácido (S)-2-amino-3-(4-(4-amino-6-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(3'-metoxibifenil-4-il)etoxi)pirimidin-2-il)fenil)propanoico	539	--
Ácido (S)-2-amino-3-(4-(4'-metoxibifenil-4-ilsulfonamido)fenil)propanoico	428	N (2,78)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(3-metoxifenil)piridin-3-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	540	N (3,09)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(2-fluoro-3-metoxifenil)piridin-3-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	558	N (3,00)
Ácido 2-amino-3-(5-(4'-metilbifenil-4-il)-1H-indol-3-il)propanoico	371	N (1,48)
Ácido 2-amino-3-(5-m-tolil-1H-indol-3-il)propanoico	295	N (1,19)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-(2-metoxifenil)furan-3-carboxamido)fenil)propanoico	358	O (2,68)
Ácido 2-amino-3-(5-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-il)propanoico	361	N (1,10)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(tiofen-2-il)piridin-3-il)etoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	516	N (1,42)
Ácido 2-amino-3-(6-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-il)propanoico	361	N (1,09)
Ácido (S)-2-amino-3-(4-((2-(4-(trifluorometil)fenil)thiazol-4-il)metilamino)fenil)propanoico	422	O (3,00)
Ácido (S)-2-amino-3-(4-((4'-metoxibifenil-4-ilsulfonamido)metil)fenil)propanoico	441	O (2,94)
Ácido (S)-2-amino-3-(4-(3-(2-metoxidibenzo[b,d]furan-3-il)ureido)fenil)propanoico	420	O (3,36)
Ácido (S)-2-amino-3-(4-(3-(2,2-difeniletil)ureido)fenil)propanoico	404	O (2,97)
Ácido (S)-2-amino-3-(4-(feniletinil)fenil)propanoico	266	N (2,91)
Ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-((5-(1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)tiofen-2-il)metoxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	410	N (1,39)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(1,1,1-trifluoro-3-((R)-2,2,3-trimetilciclopent-3-enil)propan-2-iloxi)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	479	O (3,42)
Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(3-(2-hidroxiethylcarbamoil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	429	N (1,53)

Ácido (2S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(3-(piridin-2-iloxi)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	435	N (2,11)
Ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-amino-6-(4-cloro-3-(piperidin-1-carbonil)fenil)pirimidin-4-il)fenil)propanoico	480	N (2,75)

5.55. Ensayos de inhibición *in vitro*

5 TPH1, TPH2, tirosina hidroxilasa (TH) y fenilalanina hidroxilasa (PH) humanas se generaron todas usando genes que tenían los siguientes números de registro, respectivamente: X52836, AY098914, X05290 y U49897.

10 Se clonó la secuencia codificante de longitud completa de TPH1 humana en el vector de expresión bacteriana pET24 (Novagen, Madison, WI, EE.UU.). Se inoculó una única colonia de células BL21(DE3) que albergaban el vector de expresión en 50 ml de medio de caldo L (LB)-kanamicina y se hicieron crecer a 37°C durante la noche con agitación. Entonces se transfirió la mitad del cultivo (25 ml) a 3 l de medio que contenía extracto de levadura al 1,5%, peptona Bacto al 2%, triptófano 0,1 mM, sulfato de amonio ferroso 0,1 mM y tampón fosfato 50 mM (pH 7,0), y se hicieron crecer hasta $DO_{600} = 6$ a 37°C con oxígeno complementado al 40%, el pH mantenido a 7,0 y glucosa añadida. Se indujo la expresión de TPH1 con D-lactosa al 15% a lo largo de un periodo de 10 horas a 25°C. Se centrifugaron las células y se lavaron una vez con solución salina tamponada con fosfato (PBS).

15 Se purificó TPH1 mediante cromatografía de afinidad basándose en su unión a pterina. Se resuspendió el sedimento celular en un tampón de lisis (100 ml/20 g) que contenía Tris-Cl 50 mM, pH 7,6, NaCl 0,5 M, Tween-20 al 0,1%, EDTA 2 mM, DTT 5 mM, mezcla de inhibidores de proteasas (Roche Applied Science, Indianápolis, IN, EE.UU.) y fluoruro de fenilmetanosulfonilo (PMSF) 1 mM, y se lisaron las células con un microfluidizador. Se centrifugó el lisado y se cargó el sobrenadante sobre una columna Sepharose 4B acoplada a pterina que se equilibró con un tampón que contenía Tris 50 mM, pH 8,0, NaCl 2 M, Tween-20 al 0,1%, EDTA 0,5 mM y DTT 2 mM. Se lavó la columna con 50 ml de este tampón y se eluyó TPH1 con un tampón que contenía NaHCO_3 30 mM, pH 10,5, NaCl 0,5 M, Tween-20 al 0,1%, EDTA 0,5 mM, DTT 2 mM y glicerol al 10%. Se neutralizó inmediatamente la enzima eluida con KH_2PO_4 200 mM, pH 7,0, NaCl 0,5 M, DTT 20 mM, EDTA 0,5 mM y glicerol al 10%, y se almacenó a -80°C.

20 Se expresaron triptófano hidroxilasa tipo II (TPH2), tirosina hidroxilasa (TH) y fenilalanina hidroxilasa (PAH) humanas y se purificaron esencialmente del mismo modo, excepto porque las células se complementaron con tirosina para TH y fenilalanina para PAH durante el crecimiento.

30 Se midieron las actividades de TPH1 y TPH2 en una mezcla de reacción que contenía ácido 4-morfolinopropanosulfónico (MOPS) 50 mM, pH 7,0, triptófano 60 μM , sulfato de amonio 100 mM, sulfato de amonio ferroso 100 μM , tris(2-carboxietil)fosfina (TCEP) 0,5 mM, 6-metiltetrahydropterina 0,3 mM, catalasa 0,05 mg/ml y DTT 0,9 mM. Se iniciaron las reacciones añadiendo TPH1 hasta una concentración final de 7,5 nM. Se determinó la velocidad inicial de las reacciones siguiendo el cambio de fluorescencia a 360 nm (longitud de onda de excitación = 300 nm). Se determinó la inhibición de TPH1 y TPH2 midiendo sus actividades a diversas concentraciones de compuesto, y se calculó la potencia de un compuesto dado usando la ecuación:

$$v = b + \frac{v_0 - b}{1 + \left(\frac{[C]}{[C]_{50}} \right)^D}$$

40 en la que v es la velocidad inicial a una concentración de compuesto dada C , v_0 es la v cuando $C = 0$, b es la señal de fondo, D es la pendiente de Hill que es aproximadamente igual a 1 y C_{50} es la concentración del compuesto que inhibe la mitad de la actividad enzimática máxima.

45 Se determinaron las actividades de TH y PAH humanas midiendo la cantidad de $^3\text{H}_2\text{O}$ generada usando L-[3,4- ^3H]-tirosina y L-[4- ^3H]-fenilalanina, respectivamente. Se incubó la enzima (100 nM) en primer lugar con su sustrato a 0,1 mM durante aproximadamente 10 minutos, y se añadió a una mezcla de reacción que contenía MOPS 50 mM, pH 7,2, sulfato de amonio 100 mM, Tween-20 al 0,05%, TCEP 1,5 mM, sulfato de amonio ferroso 100 μM , tirosina o fenilalanina 0,1 mM, 6-metiltetrahydropterina 0,2 mM, 0,05 mg/ml de catalasa y DTT 2 mM. Se permitió que las reacciones avanzaran durante 10-15 minutos y se detuvieron mediante la adición de HCl 2 M. Entonces se filtraron las mezclas a través de carbón activado y se determinó la radiactividad en el filtrado mediante recuento de centelleo. Se determinaron las actividades de compuestos sobre TH y PAH usando este ensayo y se calcularon del mismo modo que sobre TPH1 y TPH2.

5.56. Ensayos de inhibición basados en células

55 Se usaron dos tipos de líneas celulares para el examen: RBL2H3 es una línea celular de mastocitoma de rata, que

5 contiene TPH1 y produce 5-hidroxitriptamina (5HT) espontáneamente; BON es una línea celular de carcinoide humano, que contiene TPH1 y produce 5-hidroxitriptófano (5HTP). Se realizaron los CBA en formato de placa de 96 pocillos. La fase móvil usada en la HPLC contenía el 97% de acetato de sodio 100 mM, pH 3,5 y el 3% de acetonitrilo. Se usó una columna Waters C18 (4,6 x 50 mm) con HPLC Waters (modelo 2795). Se usó un fluorómetro multicanal (modelo 2475) para monitorizar la fracción no retenida fijando a 280 nm la longitud de onda de excitación y a 360 nm la longitud de onda de emisión.

10 CBA de RBL: Se hicieron crecer las células en medio completo (que contenía suero bovino al 5%) durante 3-4 horas para permitir que las células se unieran a los pocillos de la placa (7K células/pocillo). Entonces se añadieron los compuestos a cada pocillo en el intervalo de concentración de 0,016 μ M a 11,36 μ M. Los controles fueron células en medio completo sin ningún compuesto presente. Se recogieron las células tras 3 días de incubación a 37°C. Las células tenían una confluencia de >95% sin compuesto presente. Se retiró el medio de la placa y se lisaron las células con un volumen igual de NaOH 0,1 N. Se trató una porción grande del lisado celular mezclando con un volumen igual de TCA 1 M y luego se filtró a través de fibra de vidrio. Se cargaron los filtrados sobre HPLC de fase inversa para analizar las concentraciones de 5HT. También se tomó una pequeña porción del lisado celular para medir la concentración de proteína de las células que refleja la citotoxicidad de los compuestos a la concentración usada. Se midió la concentración de proteína usando el método de BCA.

20 Se usó el promedio del nivel de 5HT en las células sin compuesto tratado como el valor máximo en la obtención de la CI_{50} según la ecuación proporcionada anteriormente. El valor mínimo de 5HT o bien se fija a 0 o bien a partir de células que se trataron con la mayor concentración de compuesto si un compuesto no es citotóxico a esa concentración.

25 CBA de BON: Se hicieron crecer las células en un volumen igual de DMEM y F12K con suero bovino al 5% durante 3-4 horas (20K células/pocillo) y se añadió compuesto a un intervalo de concentración de 0,07 μ M a 50 μ M. Se incubaron las células a 37°C durante la noche. Entonces se tomaron cincuenta μ M del sobrenadante de cultivo para la medición de 5HTP. Se mezcló el sobrenadante con un volumen igual de TCA 1 M, luego se filtró a través de fibra de vidrio. Se cargó el filtrado sobre HPLC de fase inversa para la medición de la concentración de 5HTP. Se midió la viabilidad celular tratando las células restantes con el ensayo de viabilidad celular luminiscente Celltiter-Glo de Promega. Entonces se calculó la potencia del compuesto del mismo modo que en el CBA de RBL.

30 5.57. Efectos *in vivo*

35 Se evaluaron los efectos *in vivo* de un inhibidor de TPH1 potente de la invención en varios estudios determinando el cambio en los niveles de 5-HT en los intestinos y cerebros de ratones tras la administración oral del compuesto.

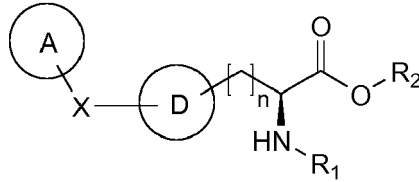
40 Se formuló el compuesto en diferentes vehículos para proporcionar o bien una suspensión o bien una disolución. Generalmente, se les dosificó a ratones albinos C57 macho de 14 semanas de edad una vez al día mediante sonda oral 5 ml/kg durante cuatro días consecutivos. Cinco horas tras la última dosis, se sacrificaron rápidamente los animales. Se tomaron diversas regiones del tubo digestivo y el cerebro completo y se congelaron inmediatamente. Se extrajo 5-HT de los tejidos y se midió mediante HPLC. Se tomaron muestras de sangre para el análisis de exposición.

45 Se encontró que el inhibidor de TPH1 potente reducía los niveles de 5-HT tanto en el intestino delgado como el grueso, pero no en el cerebro. En un estudio, se formuló el compuesto en H₂O y se administró a ratones a cuatro niveles de dosis diferentes: 15, 50, 150 y 500 mg/kg, una vez al día mediante sonda oral. Tal como se muestra en la figura 1, el compuesto provocó una reducción significativa de 5-HT en el yeyuno e ileon de una manera dependiente de la dosis. En el colon, se observó una reducción estadísticamente significativa de 5-HT a niveles de dosis de 50, 150 y 500 mg/kg/día. No se observó ningún cambio significativo de los niveles de 5-HT en el cerebro a ninguno de 50 los niveles de dosis.

REIVINDICACIONES

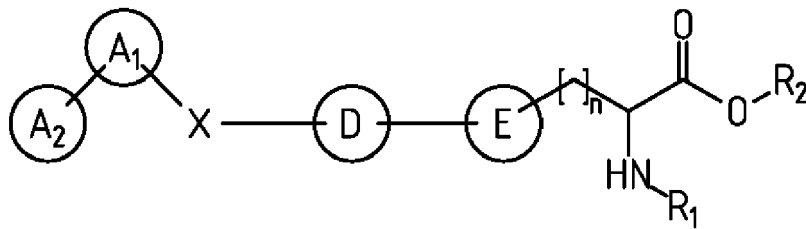
1. Compuesto que es:

5 a) de fórmula:



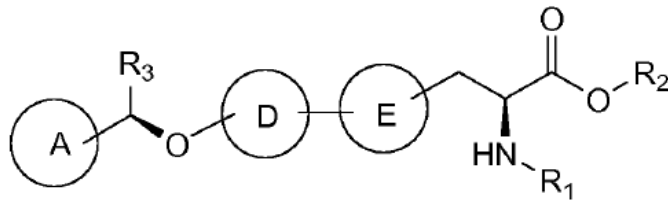
o

10 b) de fórmula:



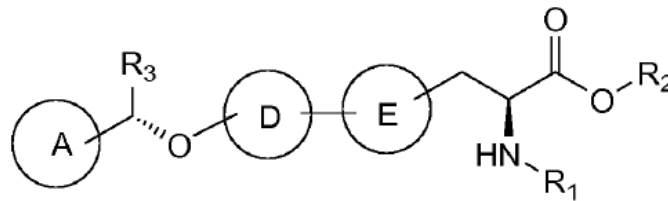
o

15 c) de fórmula:



o

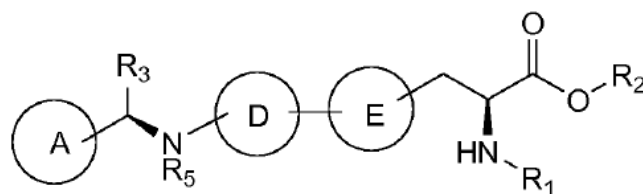
20 d) de fórmula:



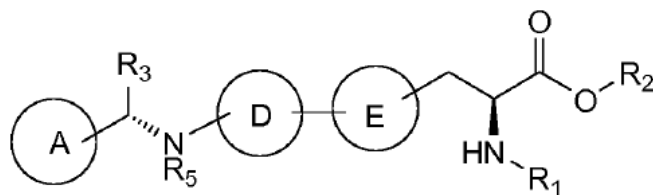
25 en las que, R₃ es trifluorometilo;

o

30 e) de fórmula:



o

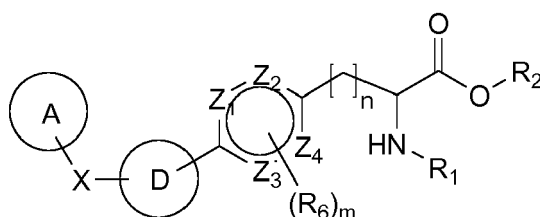


5 en las que R₃ es hidrógeno

o

e) de fórmula:

10



en la que:

15 cada uno de Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ es independientemente N o CR₆;

cada R₆ es independientemente hidrógeno, ciano, halógeno, OR₇, NR₈R₉, amino, hidroxilo o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente sustituido;

20 cada R₇ es independientemente hidrógeno o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente sustituido;

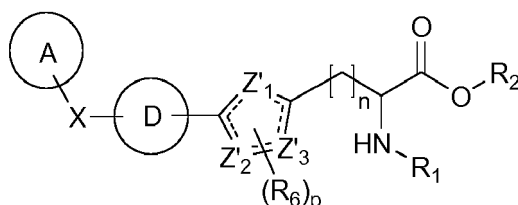
25 cada R₈ es independientemente hidrógeno o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente sustituido;

30 cada R₉ es independientemente hidrógeno o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente sustituido; y

m es 1-4,

o

f) de fórmula:



35

en la que:

40 cada uno de Z'₁, Z'₂ y Z'₃ es independientemente N, NH, S, O o CR₆;

cada R₆ es independientemente amino, ciano, halógeno, hidrógeno, OR₇, SR₇, NR₈R₉ o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente sustituido;

45 cada R₇ es independientemente hidrógeno o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente sustituido;

cada R₈ es independientemente hidrógeno o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente

sustituido;

cada R_9 es independientemente hidrógeno o alquilo, alquil-arilo o alquil-heterociclo opcionalmente sustituido; y

5

p es 1-3

o una sal farmacéuticamente aceptable sal o solvato de cualquiera de los mismos, en el que en la fórmula a), b), c), d), e) o f):

10

A, A_1 y/o A_2 es cicloalquilo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituido;

D es pirimidina;

15

E es arilo o heterociclo opcionalmente sustituido;

X es -O-, -S-, -C(O)-, -C(R_4)=, =C(R_4)-, -C(R_3R_4)-, -C(R_4)=C(R_4)-, -C≡C-, -N(R_5)-, -N(R_5)C(O)N(R_5)-, -C(R_3R_4)N(R_5)-, -N(R_5)C(R_3R_4)-, -ONC(R_3)-, -C(R_3)NO-, -C(R_3R_4)O-, -OC(R_3R_4)-, -S(O_2)-, -S(O_2)N(R_5)-, -N(R_5)S(O_2)-, -C(R_3R_4)S(O_2)- o -S(O_2)C(R_3R_4)-;

20

R_1 es hidrógeno o alquilo, alquil-arilo, alquil-heterociclo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituido;

R_2 es hidrógeno o alquilo, alquil-arilo, alquil-heterociclo, arilo o heterociclo opcionalmente sustituido;

25

R_3 es hidrógeno, alcoxilo, amino, ciano, halógeno, hidroxilo o alquilo opcionalmente sustituido;

R_4 es hidrógeno, alcoxilo, amino, ciano, halógeno, hidroxilo o alquilo o arilo opcionalmente sustituido;

30

cada R_5 es independientemente hidrógeno o alquilo o arilo opcionalmente sustituido;

n es 0-3; y

q es 1-3,

35

en el que: "alquilo" significa un hidrocarburo de cadena lineal, ramificado y/o cíclico ("cicloalquilo") que tiene desde 1 hasta 20 átomos de carbono;

"arilo" significa un anillo aromático o un sistema de anillos aromáticos o parcialmente aromáticos compuesto por átomos de carbono e hidrógeno, en el que resto arilo puede comprender múltiples anillos unidos o condensados entre sí;

40

"heterociclo" significa un anillo o sistema de anillos aromáticos, parcialmente aromáticos o no aromáticos monocíclicos o policíclicos compuestos por carbono, hidrógeno y al menos un heteroátomo, tal como O, N o S, en el que un heterociclo puede comprender dos o más anillos condensados o unidos entre sí, e incluye heteroarilos;

45

"heteroarilo" significa un resto arilo en el que al menos uno de sus átomos de carbono se ha reemplazado por un heteroátomo, tal como N, O o S;

50

"alcoxilo" significa un grupo -O-alquilo;

"alquil-arilo" significa un resto alquilo unido a un resto arilo;

"alquil-heterociclo" significa un resto alquilo unido a un resto heterociclo.

55

2. Compuesto de fórmula a) o b) según la reivindicación 1, en la que R_1 y/ o R_2 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido.

3. Compuesto de fórmula a) o b) según la reivindicación 1, en la que n es 1 ó 2.

60

4. Compuesto de fórmula a) o b) según la reivindicación 1, en la que,

X es S, -C(R_4)=, =C(R_4)-, -C(R_3R_4)-, -C(R_4)=C(R_4)- o -C≡C-, en los que cada R_4 puede ser independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido; o,

65

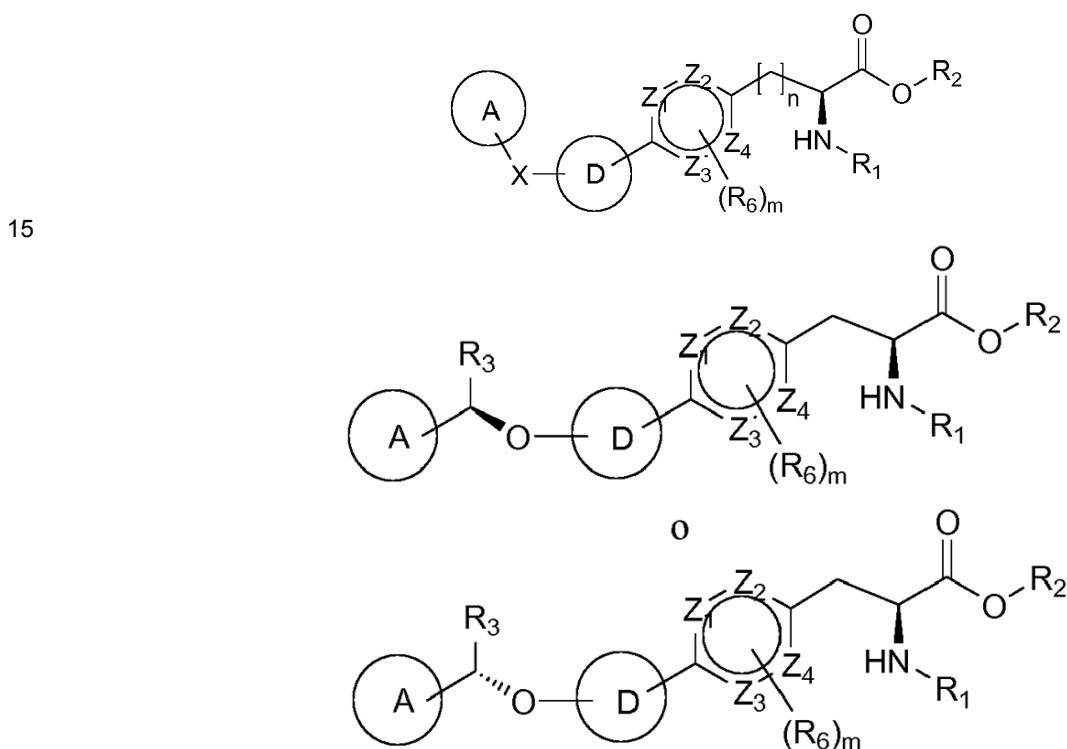
en la que X es -O-, -C(R_3R_4)O- o -OC(R_3R_4)-, en los que, R_3 puede ser hidrógeno o alquilo opcionalmente

sustituido, y R_4 puede ser hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, tal como R_3 es hidrógeno y R_4 es trifluorometilo; o,

5 en la que X es $-S(O_2)-$, $-S(O_2)N(R_5)-$, $-N(R_5)S(O_2)-$, $-C(R_3R_4)S(O_2)-$ o $-S(O_2)C(R_3R_4)-$, en los que R_3 puede ser hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, R_4 puede ser hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido y R_5 puede ser hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido; o,

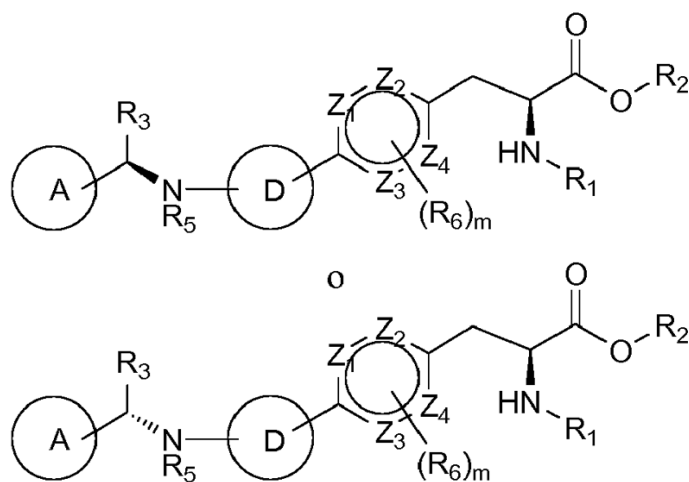
10 en la que X es $-N(R_5)-$, $-N(R_5)C(O)N(R_5)-$, $-C(R_3R_4)N(R_5)-$ o $-N(R_5)C(R_3R_4)-$, en los que R_3 puede ser hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, R_4 puede ser hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido y cada R_5 puede ser independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido.

5. Compuesto de fórmula e) según la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



en las que R_3 es trifluorometilo.

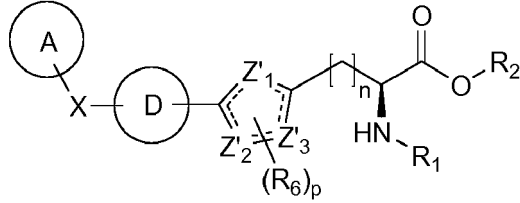
20 6. Compuesto de fórmula e) según la reivindicación 1, que es de fórmula:



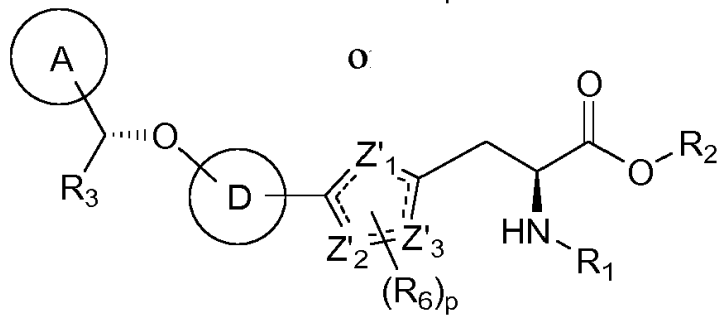
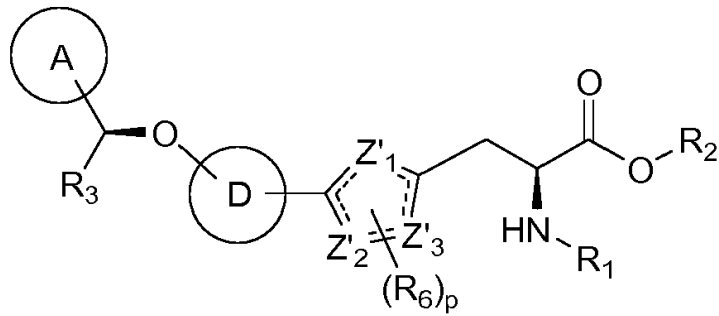
25 en las que R_3 es hidrógeno, y en las que todos de Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 son N, o

en las que sólo tres de Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 pueden ser N, o en las que sólo dos de Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 pueden ser N, o en las que sólo uno de Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 puede ser N, o en las que ninguno de Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 es N.

5 7. Compuesto de fórmula f) según la reivindicación 1, que es de fórmula:

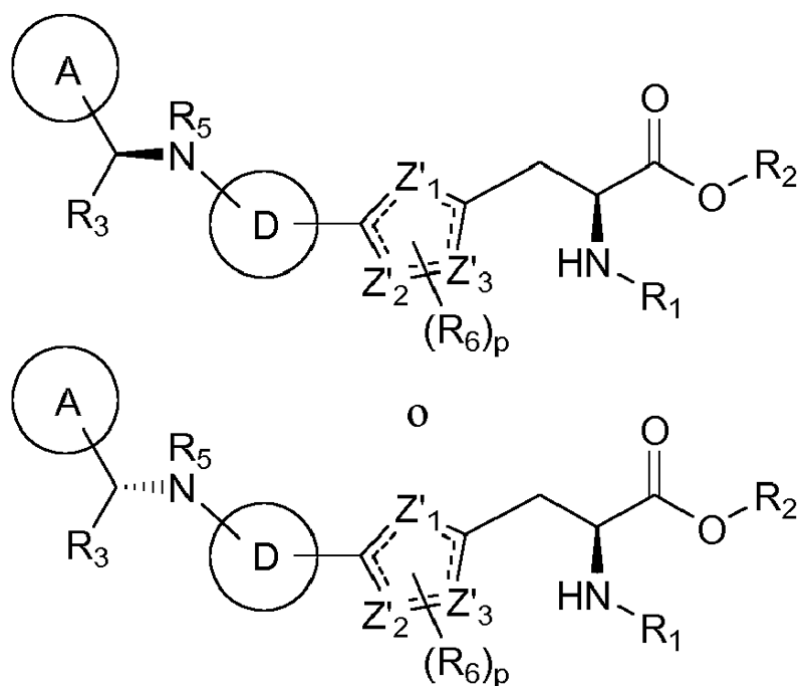


o que es de fórmula:



10 en las que R_3 es trifluorometilo;

15 o, que es de fórmula:



en las que R_3 es hidrógeno,

- 5 en las que los tres de Z'_1 , Z'_2 y Z'_3 pueden ser N o NH, o en las que sólo dos de Z'_1 , Z'_2 y Z'_3 pueden ser N o NH, o en las que sólo uno de Z'_1 , Z'_2 y Z'_3 pueden ser N o NH, o en las que ninguno de Z'_1 , Z'_2 y Z'_3 son N o NH.
8. Composición enriquecida estereoméricamente del compuesto según la reivindicación 1.
- 10 9. Formulación farmacéutica, que comprende un compuesto según la reivindicación 1.
10. Forma de dosificación unitaria individual, que comprende la formulación farmacéutica según la reivindicación 9.
- 15 11. Medicamento que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1-8.
12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para su uso como medicamento.
- 20 13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para su uso en el tratamiento de uno o más de los siguientes: síndrome carcinoide; enfermedad o trastorno gastrointestinal; emesis; diarrea, estreñimiento o síndrome del intestino irritable.

