

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 706 578**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04	(2006.01)	A61K 31/445	(2006.01)
C07D 487/04	(2006.01)	A61K 31/425	(2006.01)
C07D 513/04	(2006.01)	A61K 31/42	(2006.01)
A61K 31/55	(2006.01)	A61P 3/00	(2006.01)
A61K 31/54	(2006.01)		
A61K 31/535	(2006.01)		
A61K 31/495	(2006.01)		
A61K 31/50	(2006.01)		
A61K 31/505	(2006.01)		
A61K 31/44	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.09.2003 PCT/US2003/027513**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.03.2004 WO04021984**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.09.2003 E 03751958 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2018 EP 1551511**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos aromáticos útiles como secretagogos de la hormona del crecimiento**

30 Prioridad:

04.09.2002 US 408099 P
31.07.2003 US 491645 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.03.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

YU, GUIXUE;
LI, JUN;
EWING, WILLIAM, R.;
SULSKY, RICHARD, B.;
LI, JAMES, J. y
TINO, JOSEPH, A.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

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

ES 2 706 578 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos aromáticos útiles como secretagogos de la hormona del crecimiento

5 SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio según el punto 119(e) del artículo 35 del Código de Comercio de los Estados Unidos respecto de las solicitudes de patente estadounidense provisional con números 60/408.099, presentada el 4 de septiembre de 2002, y 60/491.645, presentada el 31 de julio de 2003.

10

Campo de la invención

15

La presente invención se refiere a compuestos heterocíclicos aromáticos novedosos que pueden estimular la producción y/o liberación endógena de hormona del crecimiento. Además, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

Antecedentes de la invención

20

La hormona del crecimiento no solamente es importante para el crecimiento lineal del cuerpo, sino que también es importante para el mantenimiento de la composición del cuerpo, el metabolismo y la función cardíaca durante la vida adulta. De hecho, el tratamiento con hormona del crecimiento se utiliza tanto en adultos como en niños que padecen de deficiencia de la hormona del crecimiento. El tratamiento con hormona del crecimiento ha demostrado reducir la grasa corporal, aumentar la masa libre de grasa, aumentar la fuerza muscular, mejorar la masa ósea y el bienestar. Estos efectos beneficiosos asociados con el tratamiento con la hormona del crecimiento sugieren que además sería de utilidad para el tratamiento de la osteoporosis, fragilidad del anciano, fracturas complicadas, cardiomiopatía, obesidad y en algunas dolencias que agotan el nitrógeno resultado de, por ejemplo, SIDA, diálisis crónica, enfermedad catabólica y tratamiento con glucocorticoides. Johan Svensson, Exp. Opin. Ther. Patents, 2000 10(7) 1071-1080; Ankersen et al., DDT, 1999, 4(11) 497-506. Además, la terapia con hormona del crecimiento también se ha explorado en vistas a invertir los cambios asociados al envejecimiento.

30

Adicionalmente, el documento WO 00/54729 A divulga compuestos heterocíclicos aromáticos que se notifican como útiles como secretagogos de la hormona del crecimiento.

35

Los métodos actuales para administrar la hormona del crecimiento son invasivos por que la hormona del crecimiento sintética debe administrarse mediante una inyección diaria. Por lo tanto, si se pudiera introducir un secretagogo administrado por vía oral que fuera seguro, eficaz, bien tolerado, proporcionará una alternativa de tratamiento atractiva al tratamiento con la hormona del crecimiento actual.

40

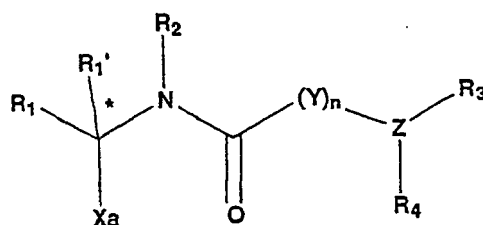
Los secretagogos de la hormona del crecimiento son péptidos y no péptidos producidos sintéticamente que estimulan la producción y/o liberación endógena de hormona del crecimiento actuando sobre uno o más receptores específicos tanto en la pituitaria como en el hipotálamo. Por consiguiente, los secretagogos de la hormona del crecimiento activos por vía oral podrían ofrecer alternativas atractivas a la terapia tradicional con hormona del crecimiento, proporcionando de esta forma un medio más cómodo para tratar una amplia gama de enfermedades o trastornos asociados a los niveles de hormona del crecimiento en circulación.

45

Sumario de la invención

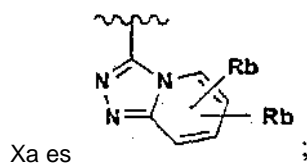
50

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan novedosos compuestos heterocíclicos aromáticos que tienen la estructura general de la fórmula I



I

en la que



- 5 R₁ es un grupo funcional sustituido o no sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, arilo, alqueno, alquino, arilalquilo, cicloalquilo, heterociclo, alcoxilalquilo, arilalquioxialquilo, ariloxialquilo, heteroarilo, cicloalquilalcoxilalquilo, heteroarilalcoxi, heteroarilalquilo y heterocicloalquilo;
R₂, R₃ y R₄ son hidrógeno;
R₁' es un grupo funcional sustituido o no sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo;
10 Y es C(CH₃)₂;
R₅ y R₅' en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo y arilo, en la que R₅ y R₅' en cada aparición pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_b;
R_b en cada aparición se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halógeno, ciano, carbonilo, -CN, arilo, arilalquilo, arilalqueno, arilalquino, cicloalquilo, alcoxi, alcoxilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, heterociclo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -OR₂, -NR₅R₅', -CF₃, -SO₂R₆, -OC(O)R₅, -SO₂NR₆R₆', -
15 (CH₂)_mR₈ y R₉;
R₆ y R₆' en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alquilalquilo, alcoxilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y cicloalquilo, en la que R₆ y R₆' en cada aparición pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OR₂, alcoxi, heterocicloalquilo, -NR₅C(O)NR₅R₅', -C(O)NR₅R₅', -NR₅C(O)R₅', -CN, -NR₅SO₂R₅', -OC(O)R₅, -SO₂NR₅R₅', -SOR₇, -COOH y -C(O)OR₇, o R₆ y R₆' tomados conjuntamente se pueden ciclar para formar -(CH₂)_qX(CH₂)_s-;
20 R₇ en cada aparición se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁ a C₆, arilo y heteroarilo, en la que R₇ puede estar opcionalmente sustituido con -(CH₂)_wOH;
R₈ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxicarbonilo, -C(O)NR₆R₆', -NR₅R₅', -C(O)R₆, -NR₅C(O)NR₅R₅' y -N-heteroarilo;
R₉ se selecciona entre el grupo que consiste en heterocicloalquilo, heteroarilo, -CN, -(CH₂)_pN(R₆)C(O)R₆', -(CH₂)_pCN, -(CH₂)_pN(R₆)C(O)OR₆', -(CH₂)_pN(R₆)C(O)NR₆R₆', -(CH₂)_pN(R₆)SO₂R₆, -(CH₂)_pC(O)NR₆R₆', -(CH₂)_pC(O)OR₆, -(CH₂)_pOC(O)OR₆, -(CH₂)_pOC(O)R₆, -(CH₂)_pOC(O)NR₆R₆', -(CH₂)_pN(R₆)SO₂NR₆R₆', -(CH₂)_pOR₆, -(CH₂)_pOC(O)N(R₆)(CH₂)_mOH, -(CH₂)_pSOR₆ y -(CH₂)_pOCH₂C(O)N(R₆)(CH₂)_mOH;
25 X se selecciona entre el grupo que consiste en -CR₅R₅'-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NC(O)OR₇-, -NC(O)NR₅- y -NR₅-;
Z es nitrógeno;
m es un número entero entre 1 y 6;
35 n es 1;
p es un número entero de 0 a 5;
w es un número entero entre 0 y 5; y
q y s son, cada uno de ellos independientemente, un número entero entre 1 y 3, con la condición de que R₅, R₅', R₆ o R₆' no pueden ser hidrógeno cuando están unidos bien a un grupo carbonilo o a un grupo sulfona; o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

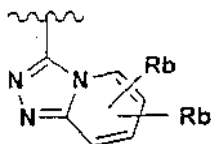
La definición de la fórmula I anterior incluye todos los estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de fórmula I.

- 45 Los compuestos de fórmula I demuestran actividad como secretagogos de la hormona del crecimiento, en que estimulan la producción y/o liberación endógena de hormona del crecimiento y son útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados a los niveles de hormona del crecimiento, tales como las enfermedades o trastornos divulgados en el presente documento.
- 50 La presente invención proporciona compuestos de fórmula I, y composiciones farmacéuticas que utilizan dichos compuestos y el uso de dichos compuestos. En particular, la presente invención proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, solo o junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 55 Además, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un uso para aumentar los niveles de hormona del crecimiento endógena o aumentar la producción o liberación endógena de hormona del crecimiento en un mamífero, por ejemplo, un paciente humano necesitado de tratamiento.
- Además, de acuerdo con la presente invención, los compuestos reivindicados pueden usarse para prevenir o tratar enfermedades o trastornos asociados a los niveles de la hormona del crecimiento, en la que una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I se administra a un mamífero, es decir, un ser humano, paciente necesitado de tratamiento.
- 60

Los compuestos de la invención pueden usarse solos, junto con otros compuestos de la presente invención, o junto con uno o más principios activos adicional es los campos terapéuticos descritos en el presente documento.

Además, los compuestos de la presente invención son útiles para prevenir, inhibir o tratar las enfermedades citadas anteriormente y posteriormente en el presente documento, en el que una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un compuesto de fórmula I y otro compuesto de fórmula I y/o al menos un tipo adicional de agente terapéutico, se administra a un mamífero, es decir, un paciente humano necesitado de tratamiento.

Las realizaciones incluyen compuestos de fórmula I en la que Xa tiene la estructura



Aunque la estructura Xa anteriormente divulgada ilustra los sustituyentes Rb, la estructura Xa no está limitada a la sustitución Rb específica ilustrada anteriormente, ni hay necesidad de un grupo Rb. En su lugar, la presencia de los sustituyentes Rb en la estructura Xa, los Esquemas posteriores y las reivindicaciones finales, indican que uno o más grupos Rb pueden estar opcionalmente unidos a cualquier posición de unión disponible en el anillo al que está asociado un grupo Rb. Por lo tanto, incluso aunque la estructura Xa, Esquemas y reivindicaciones posteriormente en el presente documento puedan hacer referencia a una realización particular, deberá entenderse que otras modificaciones diversas, como la sustitución de uno o más grupos Rb, u otras modificaciones y compuestos terapéuticamente equivalentes conocidos para los expertos en la materia, pueden emplearse dentro del alcance de los compuestos reivindicados en el presente documento.

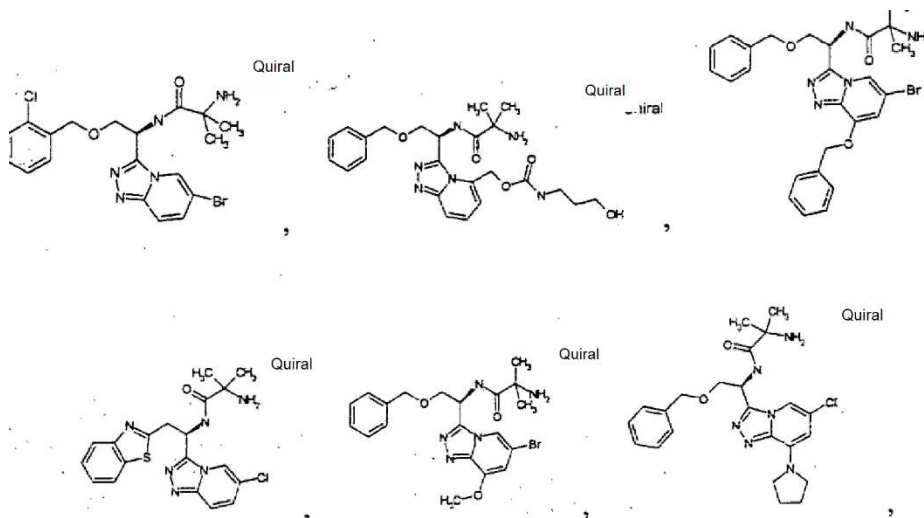
Se prefieren los compuestos de fórmula I en los que, cuando Rb es R₉, R₆ es heterociclo o alquilo, opcionalmente sustituido con hidroxilo o halógeno.

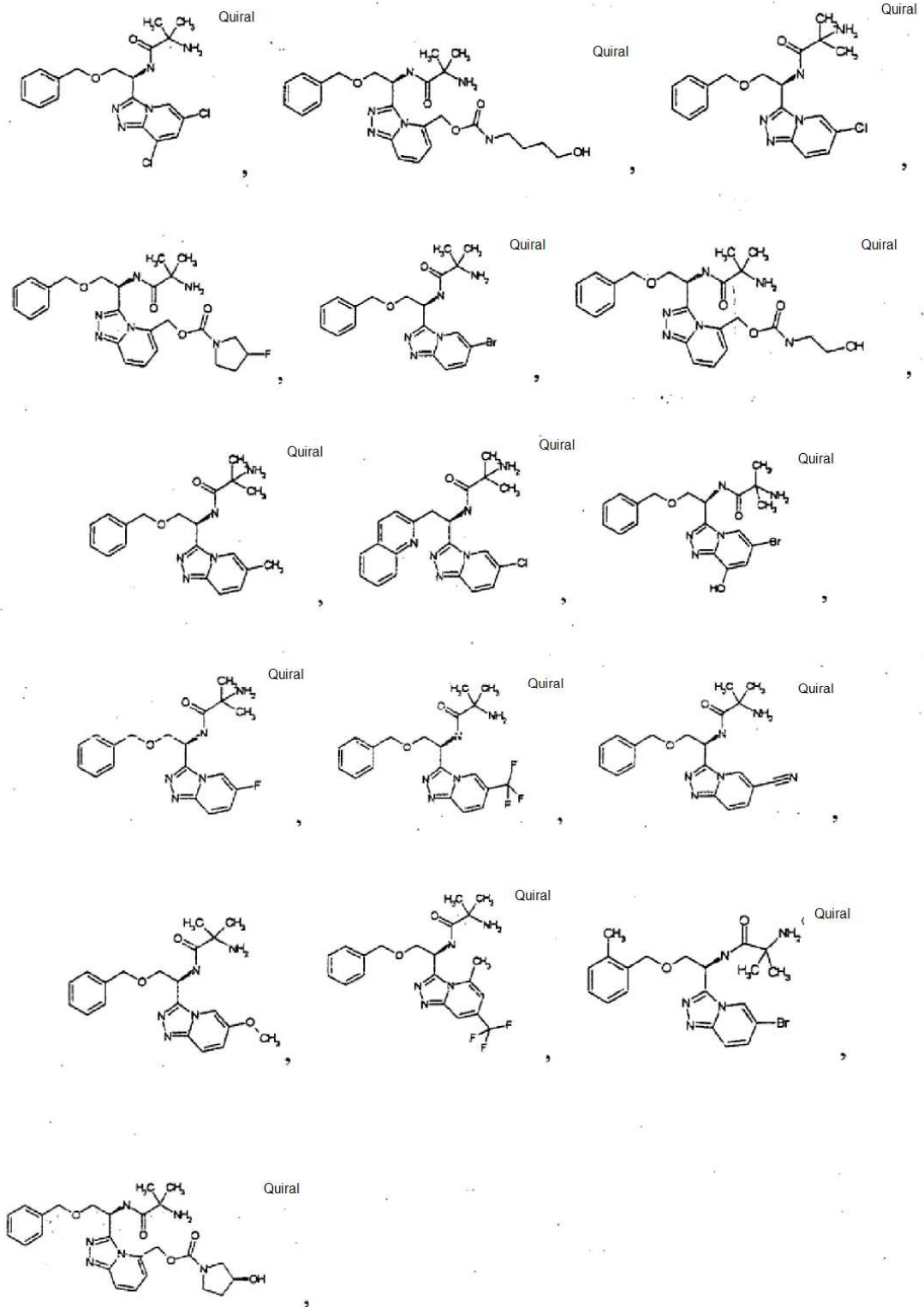
Se prefieren los compuestos de fórmula I en los que, cuando Rb es R₉, R₆ y R₆' son independientemente hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo, donde el alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con -C(O)OR₇ o -C(O)NR₅R₅', o R₆ y R₆' tomados conjuntamente se pueden ciclar para formar -(CH₂)_qX(CH₂)_s-.

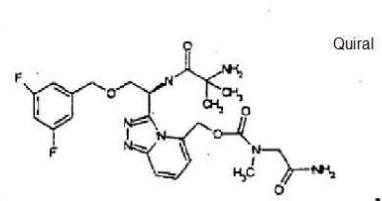
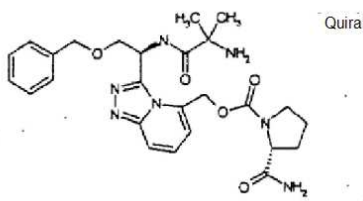
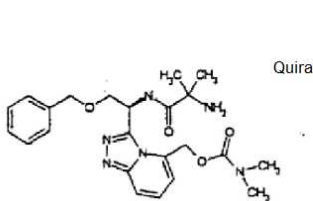
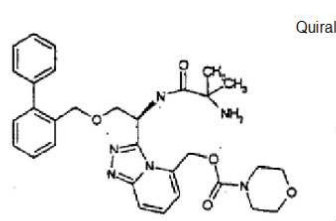
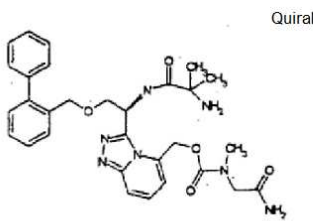
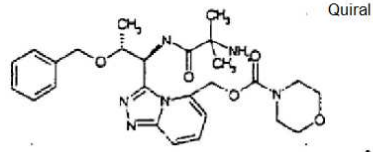
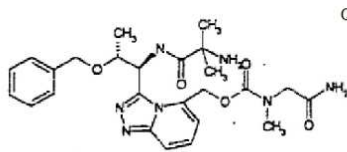
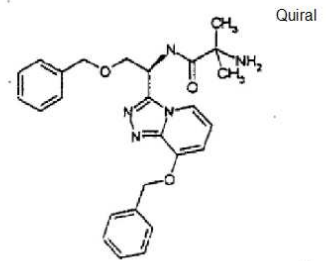
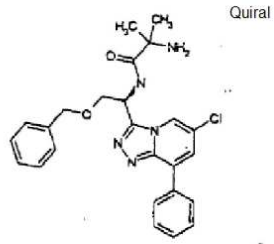
También se prefieren los compuestos de fórmula I en los que, cuando Rb es R₉, R₉ es (CH₂)_pC(O)OR₆, (CH₂)_pOC(O)R₆, o (CH₂)_pOC(O)N(R₆)(CH₂)_mOH.

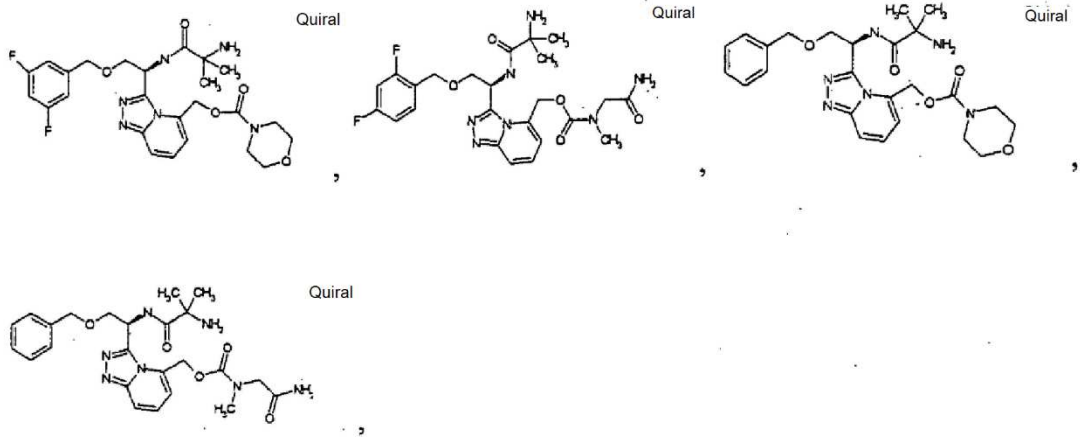
También se prefieren los compuestos de fórmula I en los que R₉ es -(CH₂)_pN(R₆)C(O)OR₆, -(CH₂)_pN(R₆)C(O)NR₆R₆, o (CH₂)_pOC(O)N R₆R₆', donde R₆ y R₆' son independientemente hidrógeno o alquilo, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con -C(O)NR₅R₅', donde R₅ y R₅' son independientemente hidrógeno o alquilo.

Otras realizaciones preferidas incluyen los compuestos de fórmula I que tienen la estructura:

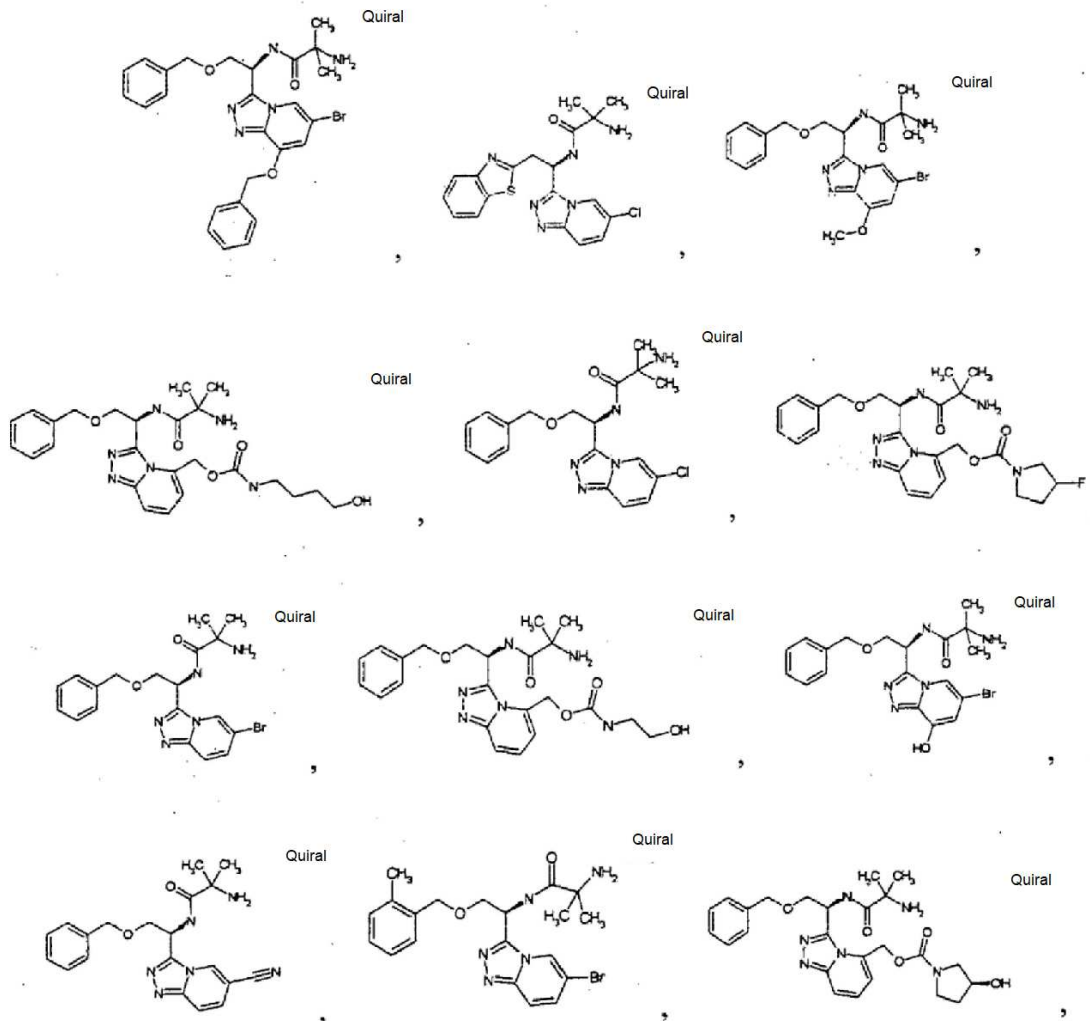


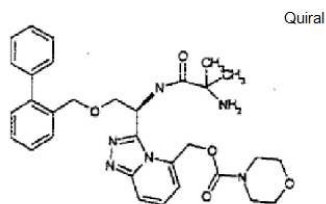
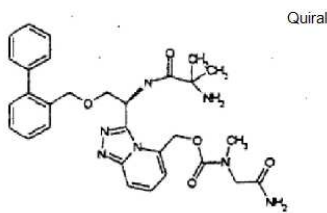
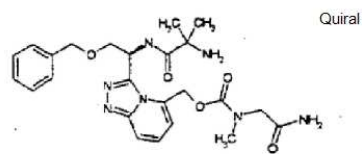
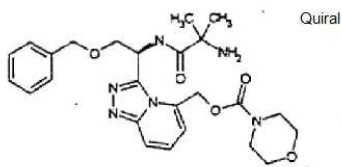
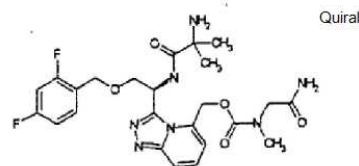
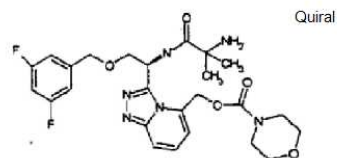
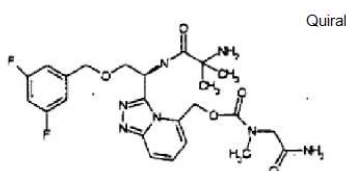
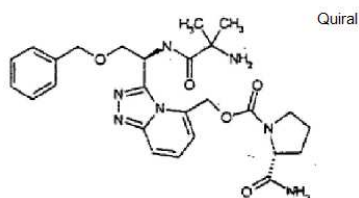
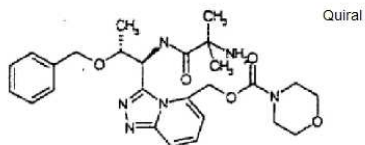
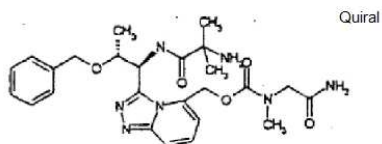
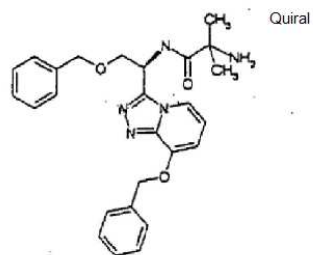
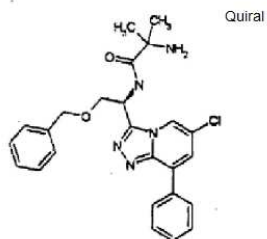






Realizaciones preferidas adicionales incluyen los compuestos de fórmula I que tienen la estructura:





5 Todos los compuestos de la presente invención tienen al menos un centro asimétrico, como se indica por el asterisco en la fórmula estructural I. Pueden estar presentes centros asimétricos adicionales en la molécula dependiendo de la naturaleza de los diferentes sustituyentes de la molécula. Cada uno de estos centros asimétricos producirá dos isómeros ópticos, y se pretende que todos estos isómeros ópticos, como isómeros ópticos separados, puros o

parcialmente purificados o mezclas racémicas de los mismos, se incluyan dentro de la presente invención. En el caso del centro asimétrico representado por el asterisco en la fórmula I, la configuración más activa y, por tanto, la más preferida, es la R determinada según las reglas R/S. Los isómeros pueden separarse por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada.

5

Descripción detallada de la invención

En el presente documento se utilizan las siguientes abreviaturas:

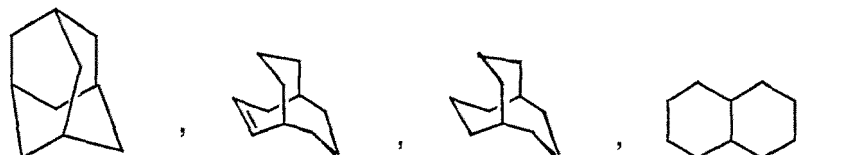
- 10 Boc = *tert*-butoxicarbonilo
 CBZ = benciloxicarbonilo (o carbobenciloxi)
 DIBAL = hidruro de diisobutilaluminio
 DMAP = 4-(dimetilamino)piridina
 DMF = N,N-dimetilformamida
 15 EDAC = clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
 EtOAc = acetato de etilo
 HOBT = hidroxibenzotriazol
 HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento
 CL/EM = cromatografía líquida de alto rendimiento/espectrometría de masas
 20 EM o Espec. Masas = espectrometría de masas
 Pd/C = paladio sobre carbón activo
 TFA = ácido trifluoroacético
 YMC = marca registrada de YMC Co, Ltd., Kioto, Japón
 g = gramo(s)
 25 h o hr = hora(s)
 min = minuto(s)
 ml = mililitro
 mg = miligramo(s)
 mol = moles
 30 mmol = milimol(es)
 nM = nanomolar
 t.a. = temperatura ambiente
 Et = etilo
 i-Pr = isopropilo
 35 Me = metilo

Las siguientes definiciones se aplican a los términos tal como se usan en la totalidad de esta memoria descriptiva, a no ser que se limite de otra forma en los casos específicos.

- 40 Salvo que se indique otra cosa, el término alquilo, como se emplea en el presente documento solo o como parte de otro grupo incluye cadenas de hidrocarburos lineales y ramificadas, que contienen 1 a 40 átomos de carbono, preferentemente 1 a 20 átomos de carbono, más preferentemente 1 a 6 átomos de carbono, en la cadena normal, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo,
 45 octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, los diversos isómeros de cadena ramificada de los mismos, y similares. Además, los grupos alquilo, como se definen en el presente documento, pueden estar opcionalmente sustituidos en cualquier átomo de carbono disponible con uno o más grupos funcionales comúnmente unidos a tales cadenas, tales como, pero sin limitarse a, alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, arilalquilo, cicloalquilo

- 50 , cicloalquilalquilo, alcoxi, arilalquilo, alcanoilo, amino, halo, tio, ciano, carboxilo o carbonilo ($\overset{\text{O}}{\parallel}$), amino, amido, haloarilo, CF₃, OCF₃, arilalquilo, linóleo, heteroarilo, cicloalquilalcoxilo, como trifluorometilo, 3-hidroxihexilo, 2-carboxipropilo, 2-fluoroetilo, carboximetilo, cianobutilo y similares.

- Salvo que se indique otra cosa, el término "cicloalquilo" como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, incluye grupos de hidrocarburos cíclicos saturados o parcialmente insaturados (que contienen 1 o 2
 55 dobles enlaces) que contienen 1 a 3 anillos, incluyendo alquilo monocíclico, alquilo bicíclico y alquilo tricíclico, que contienen un total de 3 a 20 átomos de carbono formando los anillos, preferentemente 4 a 10 átomos de carbono, formando el anillo y que pueden fusionarse con 1 anillo aromático como se describe para arilo, que incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclododecilo, ciclohexenilo,



cualquiera de dichos grupos puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes como se define anteriormente para alquilo.

5 El término "arilo" como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos aromáticos monocíclicos y bicíclicos que contienen 6 a 10 átomos de carbono en la porción del anillo (tal como fenilo o naftilo) y puede estar opcionalmente uno a tres anillos adicionales fusionados a "arilo" (tales como anillos arilo, cicloalquilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo) y puede estar sustituido opcionalmente mediante cualesquiera átomos de carbono disponibles con 1 o más grupos seleccionados entre hidrógeno, halo, , alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alqueno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquino, cicloalquilalquilo, fluorenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilalcoxi, ariltio, arilazo, heteroarilalquilo, heteroarilalqueno, heteroarilheteroarilo, heteroariloxi, hidroxi, nitro, oxo, ciano, amino, amino sustituido en el que el amino incluye 1 o 2 sustituyentes (que son alquilo, arilo o cualquiera de los otros compuestos de arilo mencionados en las definiciones), tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquilo, alcoxiariltio, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfino, arilsulfinalquilo, arilsulfonilamino o arilsulfonaminocarbonilo, o cualquiera de los sustituyentes de alquilo que se muestran anteriormente.

20 El término "arilalquilo" como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos alquilo como se han definido anteriormente que tienen un sustituyente arilo, tal como bencilo, fenetilo o naftilpropilo, en el que dichos grupos arilo y/o alquilo pueden estar sustituidos opcionalmente como se ha definido anteriormente.

El término "alcoxi" o "ariloxi" como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo incluye un grupo alquilo o arilo como se ha definido anteriormente unido mediante un átomo de oxígeno.

25 Salvo que se indique otra cosa, el término "alqueno" como se usa en el presente documento por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a radicales de cadenas lineales o ramificadas de 2 a 20 átomos de carbono, preferentemente 3 a 12 átomos de carbono, y más preferentemente 2 a 6 átomos de carbono en la cadena normal, que incluye uno o más dobles enlaces en la cadena normal, tales como vinilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 4-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 3-octenilo, 3-nonenilo, 4-decenilo, 3-undecenilo, 4-dodecenilo, 4,8,12-tetradecatrienilo, y similares, y que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos funcionales como se ha definido anteriormente para alquilo.

35 Salvo que se indique otra cosa, el término "alquino", como se usa en el presente documento, por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a radicales de cadenas lineales o ramificadas de 2 a 20 átomos de carbono, preferentemente 2 a 12 átomos de carbono y más preferentemente 2 a 8 átomos de carbono en la cadena normal, que incluye uno o más triples enlaces en la cadena normal, tales como 2-propinilo, 3-butinilo, 2-butinilo, 4-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 2-heptinilo, 3-heptinilo, 4-heptinilo, 3-octinilo, 3-noninilo, 4-decinilo, 3-undecinilo, 4-dodecinilo y similares, y que puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos funcionales como se ha definido anteriormente para alquilo.

40 El término "alqueno" como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a los grupos enlazadores de alquilo anteriores que tienen enlaces únicos para la unión a otros grupos en dos diferentes átomos de carbono y pueden estar sustituidos opcionalmente como se ha definido anteriormente para "alquilo".

45 Los términos "alqueno" y "alquino", como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otros grupos se refiere a grupos de enlace a alqueno y alquino, que tienen enlaces únicos para la unión a dos diferentes átomos de carbono y pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente para "alquilo". Los términos "halógeno" o "halo" tal como se usan en el presente documento solos o como parte de otro grupo se refieren a cloro, bromo, flúor y yodo.

50 El término "heteroarilo" como se usa en el presente documento se refiere a un anillo heterocíclico aromático de 5, 6 o 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre, oxígeno y/o un grupo SO o SO₂. Dichos anillos pueden condensarse con otro anillo cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo e incluyen posibles N-óxidos. Opcionalmente un grupo heteroarilo puede estar sustituido con uno o más grupos funcionales unidos comúnmente a dichas cadenas, tales como los descritos para alquilo.

60 El término "heterociclo", "heterociclo" o "heterocíclico", como se usan en el presente documento, representa un sistema de anillo monocíclico no sustituido o sustituido estable de 4-, 5-, 6- o 7- miembros que puede estar saturado o insaturado, y que consiste en átomos de carbono y entre uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre N, O, S y/o un grupo SO o SO₂, en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El anillo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable. Los ejemplos de dichos grupos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, piperidinilo, piperazinilo, oxopiperazinilo, oxopiperidinilo y oxadiazolilo. Opcionalmente un grupo heterociclo puede estar sustituido con uno o más grupos funcionales, tales como los descritos para alquilo.

El término "heterocicloalquilo" o "heteroarilalquilo" como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo heterociclo o heteroarilo respectivamente, enlazado mediante un grupo alquilo.

5 El término "alcoxialquilo", o "ariloxialquilo" como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alcoxi o ariloxi respectivamente, enlazado mediante un grupo alquilo.

El término "heteroarilalcoxi" como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo heteroarilo enlazado mediante un grupo alcoxi.

10 Tal como se usa en el presente documento, solo como formando parte de otro grupo, el término "cicloalquilalcoxialquilo" y "arilalquiloxialquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo y un grupo arilo, respectivamente, enlazado mediante un grupo alcoxi, que a su vez se une a través de un grupo alquilo.

15 El término "arileno" o "heteroarileno", como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo de enlace a alquileno, alquenileno o alquinileno como se ha definido anteriormente, en el que dicho grupo de enlace a alquileno, alquenileno o alquinileno contiene un grupo arilo, (Ar) o heteroarilo (Het) en la cadena de carbono. Los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa $-(CH_2)_2-Ar-(CH_2)_2-$ o $-(CH_2)_2-Het-(CH_2)_2-$.

20 El término "carbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo $-C(O)-$ o cuando se refiere a un posible sustituyente, se refiere a un grupo $(=O)$ unido a cualquier átomo de carbono disponible sustituyéndose el grupo funcional o el grupo de enlace.

25 El término "fenoxi" como se usa en el presente documento, se refiere a un sustituyente fenilo unido mediante un átomo de oxígeno. Opcionalmente, el protón del anillo fenilo, un grupo fenoxi, puede estar sustituido con uno o más grupos funcionales, tal como se describe para arilo.

30 Una administración de un agente terapéutico de la invención incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del agente de la invención. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad de un agente terapéutico para tratar o prevenir una dolencia tratable mediante la administración de una composición de la invención. Esta cantidad es la cantidad suficiente para presentar un efecto terapéutico o preventivo o mejorador. El efecto puede incluir, por ejemplo, el tratamiento o la prevención de las dolencias relacionadas en el presente documento. La cantidad eficaz precisa para un sujeto dependerá del tamaño y la salud del sujeto, la naturaleza y la extensión de la dolencia que se está tratando, las recomendaciones del médico a cargo del tratamiento, y las terapéuticas o combinación de terapéuticas seleccionadas para la administración. De este modo, no es útil especificar una cantidad efectiva exacta por adelantado.

Cualquier compuesto que se convierta in vivo para proporcionar el agente bioactivo (es decir, el compuesto de fórmula I) es un profármaco.

40 El término "ésteres de profármacos" como se emplea en el presente documento incluye ésteres y carbonatos formados haciendo reaccionar uno o más hidroxilos de los compuestos de fórmula I con agentes acilantes sustituidos con alquilo, alcoxi, o arilo empleando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica para generar acetatos, pivalatos, metilcarbonatos, benzoatos y similares.

45 Se conocen bien en la técnica diversas formas de profármacos y se describen en:

- a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth et al., Cap. 31, (Academic Press, 1996);
- b) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985); y
- 50 c) A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson y H. Bundgaard, eds. Cap. 5, págs 113 - 191 (Harwood Academic Publishers, 1991).

55 Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, tanto en premezcla como en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de carbono incluyendo uno cualquiera de los sustituyentes R. En consecuencia, los compuestos de fórmula I pueden existir en formas enantioméricas o diastereoméricas o en mezclas de las mismas. Los procesos para la preparación pueden utilizar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales de partida. Cuando se preparan productos diastereoméricos o enantioméricos, se pueden separar mediante métodos convencionales, por ejemplo, técnicas cromatográficas o cristalización fraccionada.

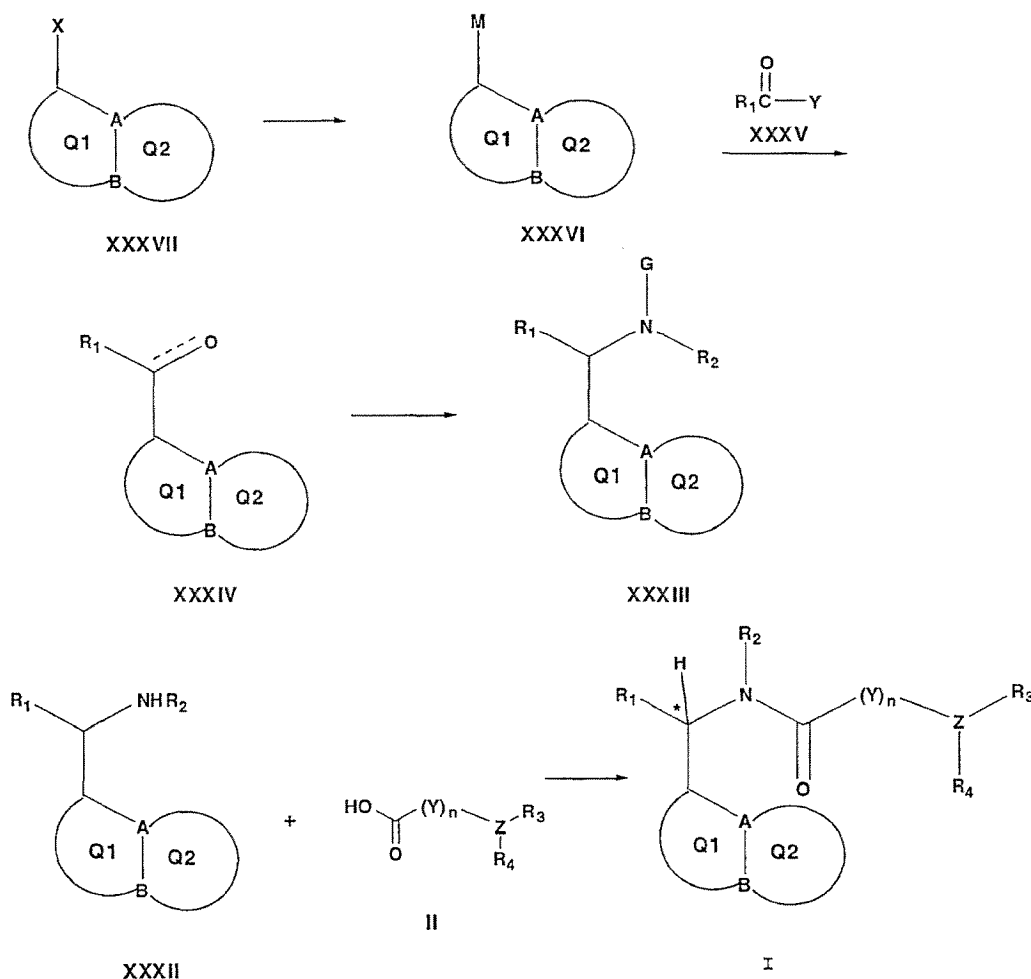
60 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I de la invención incluyen sales de metales alcalinos tales como litio, sodio o potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como calcio o magnesio, así como zinc o aluminio y otros cationes tales como amonio, colina, dietanolamina, sales de etilendiamina, t-butilamina, t-octilamina, deshidroabietilamina, así como aniones farmacéuticamente aceptables tales como cloruro, bromuro, yoduro, tartrato, acetato, metanosulfonato, maleato, succinato, glutarato, estearato y sales de aminoácidos naturales tales como arginina, lisina, alanina y similares.

ESQUEMAS DE SÍNTESIS GENERALES

- Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción de síntesis, así como según la bibliografía publicada relevante que puede usar un experto en la materia. Los reactivos, procedimientos y condiciones ilustrativos de estas reacciones aparecen a partir de ahora en el presente documento y en los ejemplos de trabajo. Los materiales de partida están comercialmente disponibles o una persona normalmente experta en la materia puede prepararlos usando métodos conocidos. Salvo que se especifique otra cosa, los diferentes sustituyentes de los compuestos se han definido de la misma manera que en la fórmula I.
- La analogía de alta velocidad (HSA) se puede utilizar en la preparación de los compuestos, por ejemplo, donde los compuestos intermedios tienen una posición amina o una posición aromática activada, tal como Q1 y Q2 halogenados.

ESQUEMA I

- El Esquema I describe una secuencia de síntesis general para la preparación de los compuestos de fórmula I. Durante la preparación de los compuestos de fórmula I, se deberían utilizar uno o más grupos protectores, las condiciones de protección y desprotección se pueden encontrar en "Protective Groups in Organic Synthesis" Greene et al., John Wiley and Sons Inc, 1991, u otros métodos usados por el experto en la materia.



- Los compuestos de fórmula I se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula II y la amina XXXII usando un reactivo activador de ácido carboxílico adecuado en un disolvente inerte. Los agentes activadores de ácido carboxílico ilustrativos incluyen cloruro de isobutilo, carbonildiimidazol, dicitlohexilcarbodiimida, trifluoroacetato de pentafluorofenol, o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. Los disolventes inertes ilustrativos incluyen éteres, dioxano, tetrahydrofurano, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo o cloruro de metileno. Si R₃ y/o R₄ son un grupo protector de amina, tal como Boc-, CBZ o tritilo, se desprotegerán para obtener los productos finales. Las condiciones de reacción para la desprotección se pueden encontrar en "Protective Groups in Organic Synthesis" Greene et al., John Wiley and Sons Inc, 1991, u otros métodos usados por el experto en la materia.

- El compuesto XXXII se puede preparar mediante la desprotección del compuesto IV donde PG es un grupo protector de amino adecuado tal como Boc-, CBZ o tritilo, etc. Los reactivos de desprotección ilustrativos para Boc- son cloruro

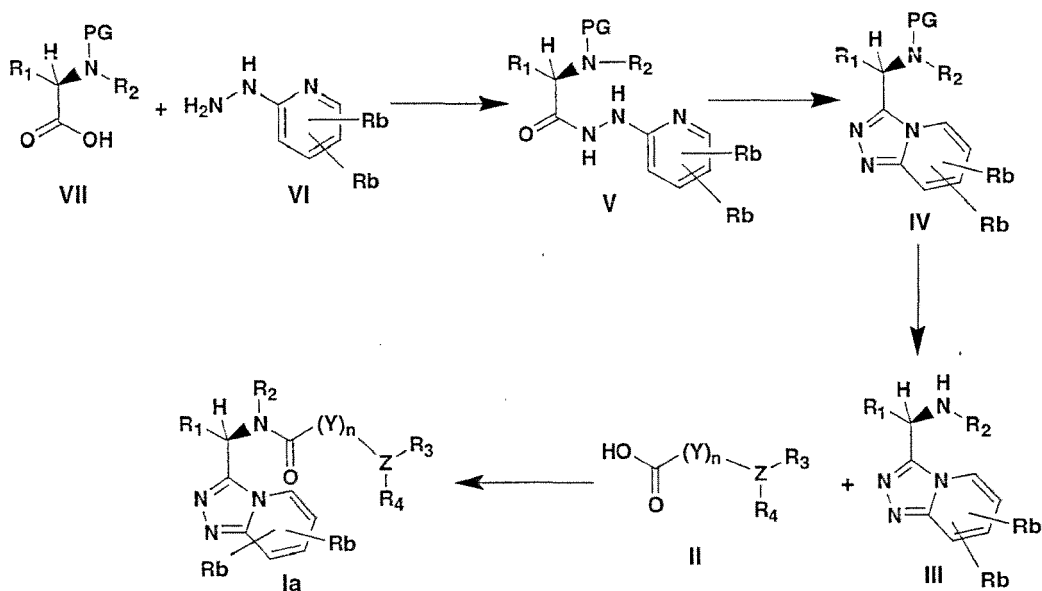
de hidrógeno en dioxano, TFA en diclorometano, etc.; la desprotección ilustrativa para CBZ es la hidrogenación catalítica, la desprotección ilustrativa para tritilo es cloruro de hidrógeno en acetona o tetrahidrofurano.

5 El compuesto XXXIII se puede preparar a partir del compuesto XXXIV. Cuando C---O es un grupo hidroxilo en el compuesto XXXIV, se puede convertir en un grupo azida seguido de reducción para dar el grupo amino del compuesto XXXIII. (para un ejemplo, véase Lautens et al, J. Org. Chem. (1997) 62, 5246-5247). Cuando C---O es un grupo carbonilo, se puede reducir a un grupo hidroxilo y convertirse después en el grupo amino del compuesto XXXIII. De manera alternativa, se puede convertir en una O-metil oxima, seguido a continuación de reducción para dar el grupo amino del compuesto XXXIII. La reducción de la O-metil oxima a amina se puede llevar a cabo con un complejo de borano/tetrahidrofurano u otros métodos usados por el experto en la materia.

15 El compuesto XXXIV se puede preparar a partir de la reacción entre el compuesto XXXVI y el compuesto XXXV. Los compuestos XXXV [Y = H, SPh, Cl, NMe(OMe)] se pueden preparar por el experto en la materia. El compuesto XXXVI (M = Li, MgBr, MgCl, ZnBr, ZnI) es un producto intermedio organometálico, que se puede preparar a partir de un precursor apropiado (X = B, I, Cl), o bien otros métodos usados por el experto en la materia. Los reactivos de zinc orgánicos se pueden preparar por tratamiento de bromuro de arilo o yoduro de arilo con metal de zinc Rieke® como se describe en J. Org. Chem. (1991), 56, 1445 o Tetrahedron (1997), 53, 1925. De manera alternativa, también se puede preparar por tratamiento de bromuro de arilo o yoduro de arilo con n-BuLi o *tert*-BuLi seguido por la adición de bromuro de zinc o yoduro de zinc.

20

ESQUEMA IIa



25 Los compuestos de la fórmula Ia se pueden preparar mediante aminólisis de un compuesto de fórmula II usando un reactivo activador de ácido carboxílico adecuado y la amina III en un disolvente inerte. Los agentes activadores de ácido carboxílico ilustrativos incluyen cloroformiato de isobutilo, carbonildiimidazol, dicitclohexilcarbodiimida, trifluoroacetato de pentafluorofenol, o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. Los disolventes inertes ilustrativos incluyen éteres, incluidos tetrahidrofurano y dioxano, N, N-dimetilformamida, acetonitrilo o cloruro de metileno. Si R₃ y/o R₄ son un grupo protector de amina, tal como Boc-, o CBZ, se desprotegerán para obtener los productos finales.

30 El experto en la materia realizará las desprotecciones como se describe en lo sucesivo.

35 El compuesto III se puede preparar mediante la desprotección del compuesto IV donde G es un grupo protector de amino adecuado tal como Boc-, CBZ, etc., tal como usa habitualmente el experto en la materia. Los reactivos de desprotección ilustrativos para Boc- son cloruro de hidrógeno en dioxano, TFA, etc.; la desprotección ilustrativa para CBZ es la hidrogenación catalítica.

El compuesto IV se puede preparar a partir del compuesto V mediante un proceso de deshidratación. Los agentes deshidratantes ilustrativos incluyen POCl₃, SOCl₂, HCl, HOAc y las reacciones de Mitsunobu.

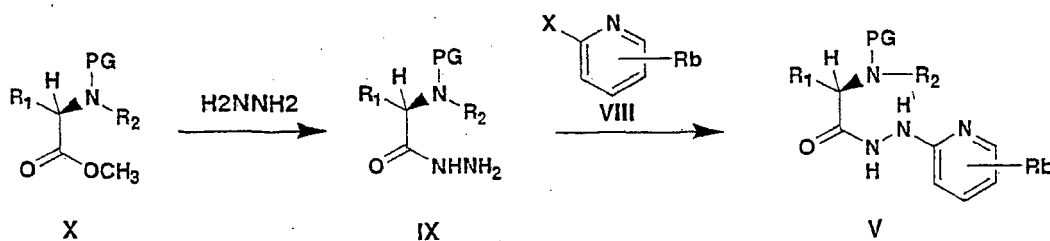
40 El compuesto V se puede preparar a partir de los compuestos VII mediante aminólisis usando un reactivo activador de ácido carboxílico adecuado y la amina IV en un disolvente inerte. Los agentes activadores de ácido carboxílico ilustrativos incluyen cloroformiato de isobutilo, carbonildiimidazol, dicitclohexilcarbodiimida, trifluoroacetato de pentafluorofenol, o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. Los disolventes inertes ilustrativos incluyen éteres, incluidos tetrahidrofurano y dioxano, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo o cloruro de metileno.

45

Aunque el compuesto VI divulga dos sustituyentes Rb en el anillo de piridina, los esquemas no están limitados a un único grupo Rb, ni hay necesidad de un grupo Rb. En su lugar, la presencia de los sustituyentes Rb en el Esquema Ila y en Esquemas posteriores que se indican a continuación, indica que uno o más grupos Rb pueden estar opcionalmente unidos a cualquier posición de unión disponible en el anillo al que está asociado un grupo Rb. Por lo tanto, incluso aunque el Esquema Ila y los Esquemas que se indican a partir de ahora en el presente documento puedan hacer referencia a una realización particular, deberá entenderse que otras modificaciones diversas, tales como la sustitución de uno o más grupos Rb, u otras modificaciones, son conocidas por los expertos en la materia, pueden emplearse dentro del alcance y del espíritu de los esquemas de síntesis generales en el presente documento.

10

ESQUEMA IIb



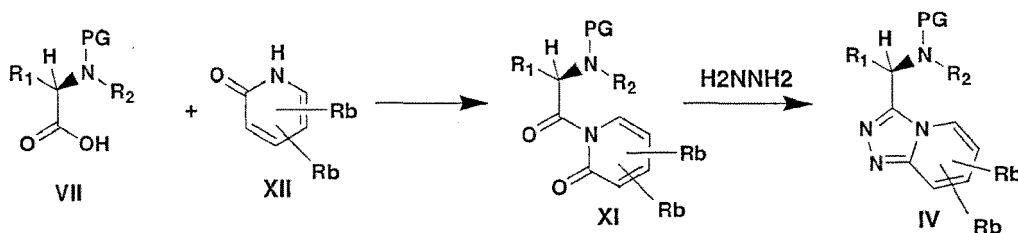
15

Como alternativa, el compuesto V se puede preparar mediante la condensación de IX y VIII (donde X es un grupo saliente tal como un halógeno) en un disolvente inerte a temperaturas elevadas. Los disolventes inertes ilustrativos incluyen DMF, THF, dioxano, acetonitrilo, piridina, y un alcohol inerte tal como etanol. Las temperaturas ilustrativas pueden estar en el intervalo de 40 a 150 °C.

20

El compuesto IX se puede preparar mediante la hidrazinólisis de X según procedimientos usados por el experto en la materia.

ESQUEMA IIc



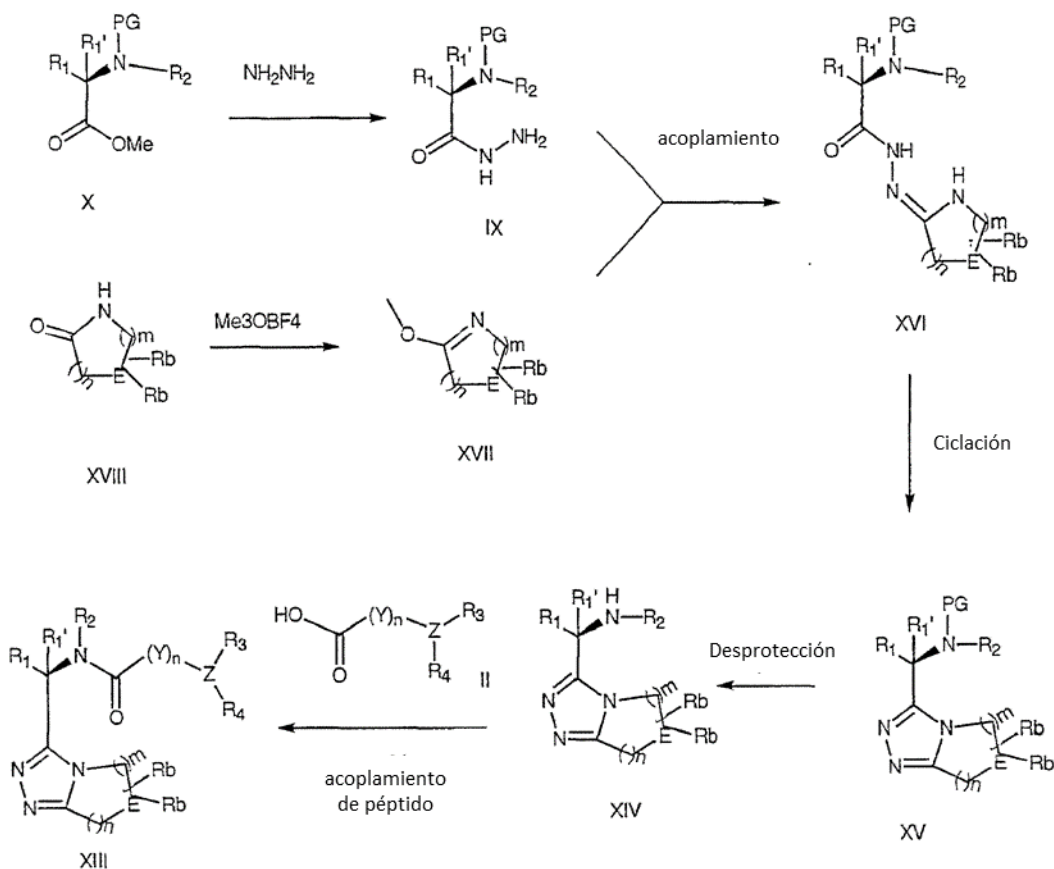
25

Como alternativa, el compuesto IV se puede preparar mediante la hidrazinólisis del compuesto XI en un disolvente inerte a temperatura elevada. Los disolventes inertes ilustrativos incluyen hidrazina, HOAc, THF, dioxano, piridina y un alcohol inerte tal como etanol. Las temperaturas ilustrativas pueden estar en el intervalo de 40 a 150 °C.

30

El compuesto XI se puede preparar mediante la condensación de XII y VII mediante un reactivo activador de ácido carboxílico adecuado en un disolvente inerte. Los agentes activadores de ácido carboxílico ilustrativos incluyen cloroformiato de isobutilo, carbonildiimidazol, dicitohexilcarbodiimida, trifluoroacetato de pentafluorofenol, o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. Los disolventes inertes ilustrativos incluyen éteres, incluidos tetrahidrofurano y dioxano, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo o cloruro de metileno.

ESQUEMA IIIa



5 El Esquema IIIa describe una secuencia de síntesis general para la preparación de los compuestos de fórmula XIII (donde E puede ser CH_2 , CRaRb , NRa , O, S, SO_2 , SO, CO, $\text{C}(\text{O})\text{NRa}$, y m y n pueden ser independientemente un número entero de 0 a 6, con la salvedad de que m y n conjuntamente forman una estructura de anillo de 5-12 miembros.

10 Los compuestos de fórmula XIII se pueden preparar mediante aminólisis de un compuesto de fórmula II usando un reactivo activador de ácido carboxílico adecuado y la amina XIV en un disolvente inerte. Los agentes activadores de ácido carboxílico ilustrativos incluyen cloroforniato de isobutilo, carbonildiimidazol, diciclohexilcarbodiimida, trifluoroacetato de pentafluorofenol, o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. Los disolventes inertes ilustrativos incluyen éteres, incluidos tetrahidrofurano y dioxano, N, N-dimetilformamida, acetonitrilo o cloruro de metileno. Si R_3 y/o R_4 son un grupo protector de amina, tal como Boc-, o CBZ, se desprotegerán para obtener los productos finales.

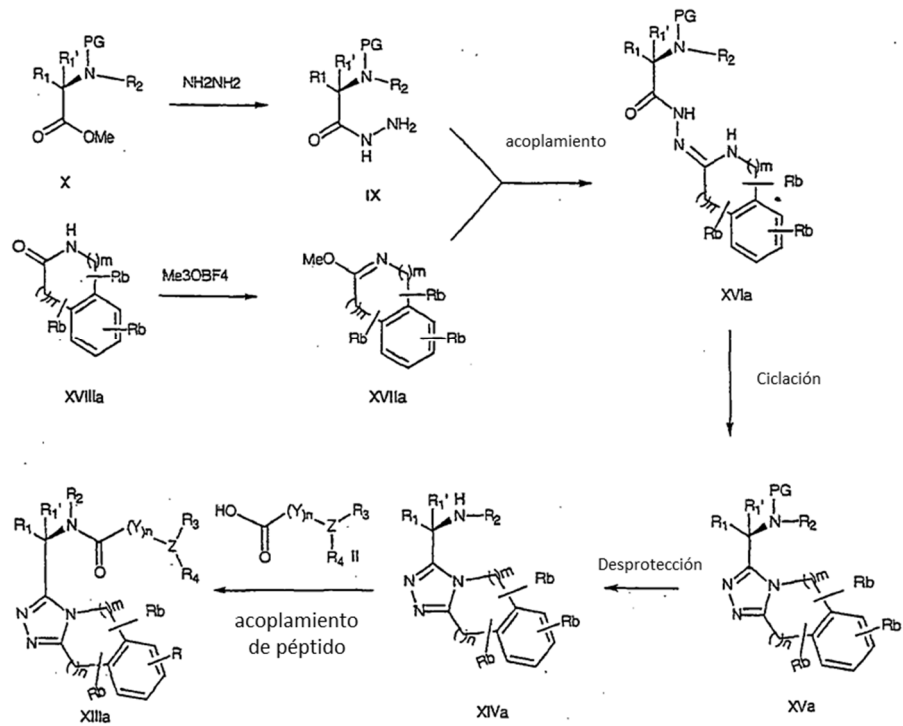
15 El experto en la materia realizará las desprotecciones como se describe en lo sucesivo.

20 El compuesto XIV se puede preparar mediante la desprotección del compuesto XV donde PG es un grupo protector de amino adecuado tal como Boc-, CBZ, etc. usado por el experto en la materia. Los reactivos de desprotección ilustrativos para Boc- son cloruro de hidrógeno en dioxano, TFA, etc.; la desprotección ilustrativa para CBZ es la hidrogenación catalítica.

25 El compuesto XVI se puede preparar a partir del compuesto X en condiciones de deshidratación en disolventes protónicos y apróticos. Las condiciones de deshidratación se pueden ilustrar usando un disolvente protónico junto con, o usando combinaciones con agentes deshidratantes incluidos HOAc, PPTS o usando reacciones de Mitsunobu en disolventes inertes.

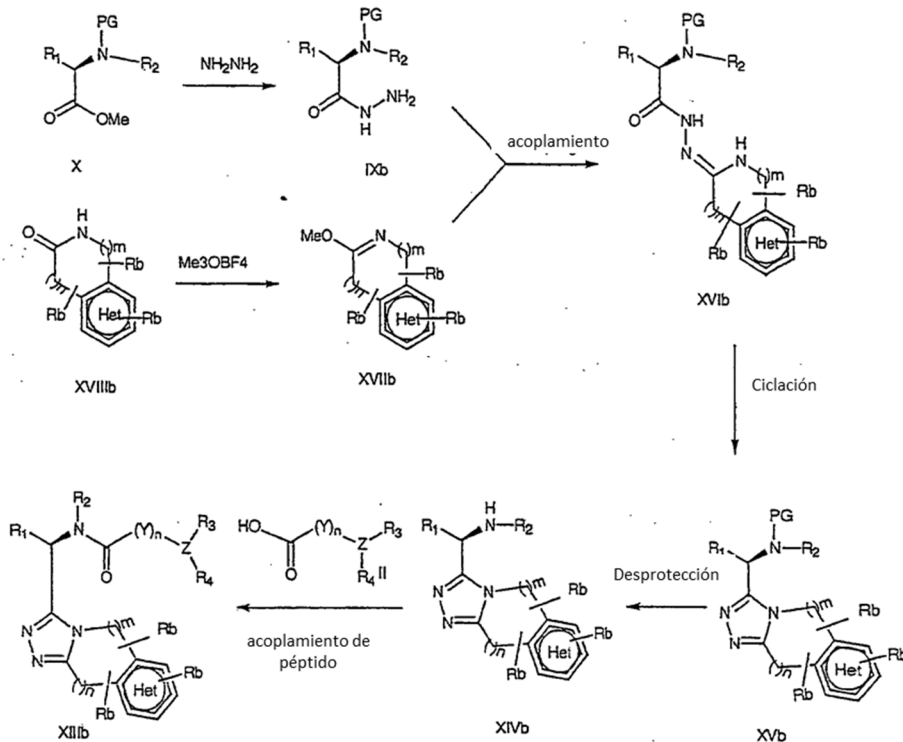
El compuesto XVI se puede preparar acoplando los compuestos IX y el compuesto XVII en un disolvente inerte.

ESQUEMA IVa

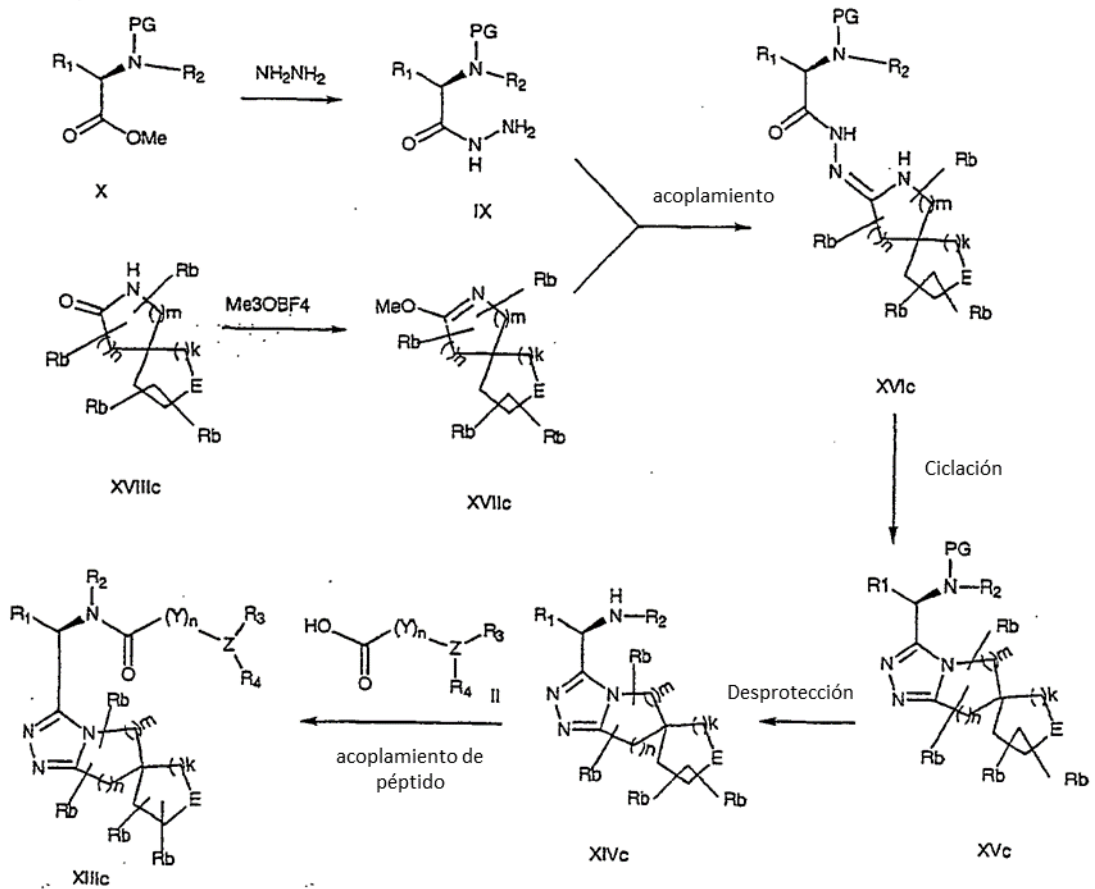


5 Los Esquemas IVa - IVc se pueden llevar a cabo usando procedimientos generales similares a los descritos para el Esquema IIIa, donde los compuestos intermedios XVIIIa, XVIIIb y XVIIIc se utilizan en lugar del compuesto intermedio XVIII. m y n pueden ser independientemente un número entero de 0 a 5, con la salvedad de que m y n conjuntamente forman una estructura de anillo de 6-12 miembros.

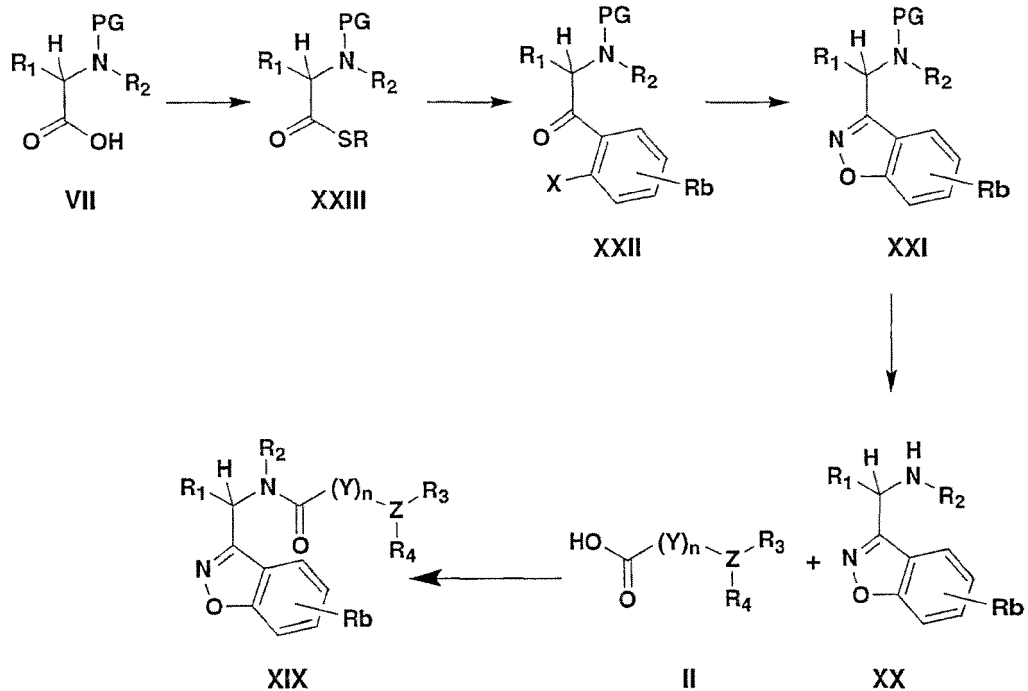
ESQUEMA IVb



ESQUEMA IVc



ESQUEMA V



5 Los compuestos de fórmula XIX se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula II y la amina XX usando un reactivo activador de ácido carboxílico adecuado en un disolvente inerte. Los agentes activadores de ácido carboxílico ilustrativos incluyen cloroformiato de isobutilo, carbonildiimidazol, diciclohexilcarbodiimida, trifluoroacetato de pentafluorofenol o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. Los disolventes inertes ilustrativos incluyen éteres,

10

dioxano, tetrahydrofurano, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo o cloruro de metileno. Si R₃ y/o R₄ son un grupo protector de amina, tal como Boc-, CBZ o tritilo, se desprotegerán para obtener los productos finales. Las condiciones de reacción para la desprotección se pueden encontrar en 'Protective Groups in Organic Synthesis' Greene et al., John Wiley and Sons Inc, 1991, u otros métodos usados por el experto en la materia.

5

El compuesto XX se puede preparar mediante la desprotección del compuesto XXI donde PG es un grupo protector de amina adecuado tal como Boc-, CBZ o tritilo, etc. Las condiciones de reacción para la desprotección se pueden encontrar en 'Protective Groups in Organic Synthesis' Greene et al., John Wiley and Sons Inc, 1991, u otros métodos usados por el experto en la materia. Los reactivos de desprotección ilustrativos para Boc- son cloruro de hidrógeno en dioxano, TFA en diclorometano, etc.; la desprotección ilustrativa para CBZ es la hidrogenación catalítica, la desprotección ilustrativa para tritilo es cloruro de hidrógeno en acetona o tetrahydrofurano.

10

El compuesto XXI se puede preparar a partir del compuesto XXII (X = Cl o F). El compuesto XXII se hace reaccionar en primer lugar con hidroxilamina para dar la oxima intermedia, seguido a continuación de ciclación en condiciones básicas u otros métodos usados por el experto en la materia.

15

El compuesto XXII se puede preparar a partir del compuesto XXIII por tratamiento de los reactivos de zinc orgánicos en un disolvente inerte tal como éteres, tetrahydrofurano o tolueno. Los reactivos de zinc orgánicos se pueden preparar por tratamiento de bromuro de arilo o yoduro de arilo con metal de zinc Rieke® como se describe en J. Org. Chem. (1991), 56, 1445 o Tetrahedron (1997), 53, 1925. De manera alternativa, también se puede preparar por tratamiento de bromuro de arilo o yoduro de arilo con n-BuLi o *tert*-BuLi seguido por la adición de bromuro de zinc o yoduro de zinc.

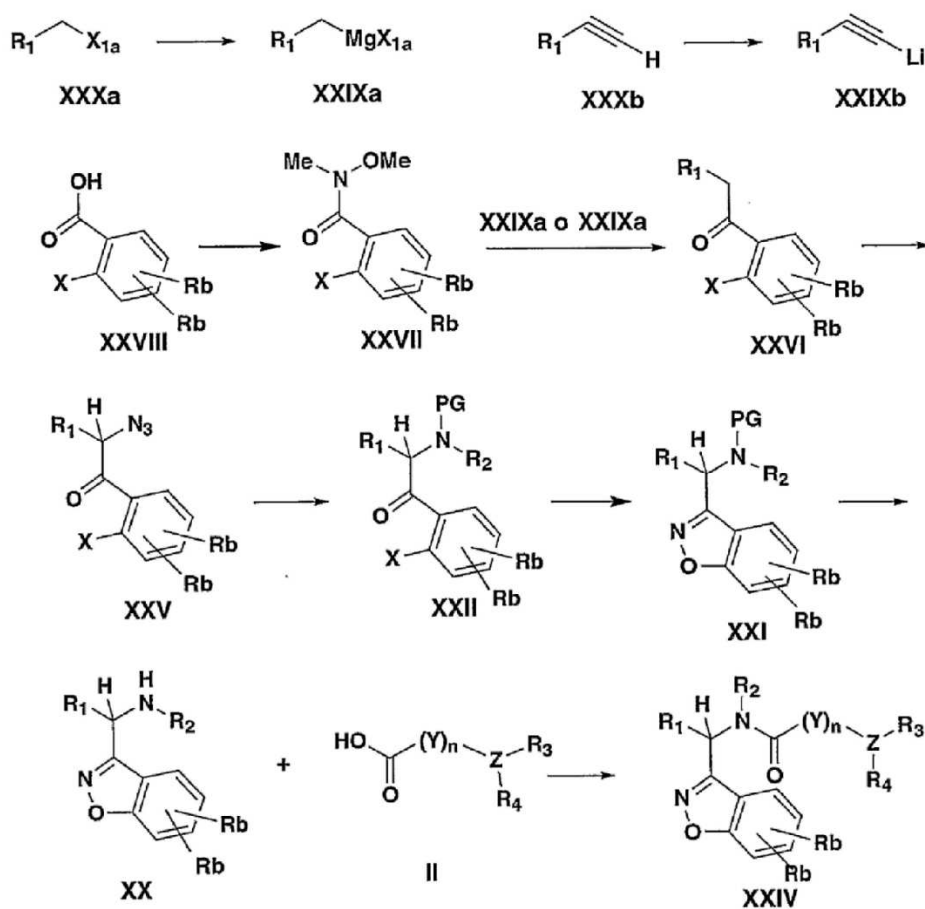
20

Los compuestos XXIII se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula VII y un mercapto compuesto tal como tiofenol usando un reactivo activador de ácido carboxílico adecuado en un disolvente inerte. Los agentes activadores de ácido carboxílico ilustrativos incluyen cloroformiato de isobutilo, carbonildiimidazol, dicitclohexilcarbodiimida, trifluoroacetato de pentafluorofenol, o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. Los disolventes inertes ilustrativos incluyen éteres, dioxano, tetrahydrofurano, N, N-dimetilformamida, acetonitrilo o cloruro de metileno.

25

30

ESQUEMA VI



XXIV se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula II y la amina XX usando un reactivo activador de ácido carboxílico adecuado en un disolvente inerte. Los agentes activadores de ácido carboxílico ilustrativos incluyen cloroformiato de isobutilo, carbonildiimidazol, dicitclohexilcarbodiimida, trifluoroacetato de pentafluorofenol, o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. Los disolventes inertes ilustrativos incluyen éteres, dioxano, tetrahidrofurano, N, N-dimetilformamida, acetonitrilo o cloruro de metileno. Si R3 y/o R4 son un grupo protector de amina, tal como Boc-, CBZ o tritilo, se desprotegerán para obtener los productos finales. Las condiciones de reacción para la desprotección se pueden encontrar en "Protective Groups in Organic Synthesis" Greene et al., John Wiley and Sons Inc, 1991, u otros métodos conocidos usados por el experto en la materia.

El compuesto XX se puede preparar mediante la desprotección del compuesto XXI donde PG es un grupo protector de amino adecuado tal como Boc-, CBZ o tritilo, etc. Las condiciones de reacción para la desprotección se pueden encontrar en "Protective Groups in Organic Synthesis" Greene et al., John Wiley and Sons Inc, 1991, u otros métodos conocidos usados por el experto en la materia. Los reactivos de desprotección ilustrativos para Boc- son cloruro de hidrógeno en dioxano, TFA en diclorometano, etc.; la desprotección ilustrativa para CBZ es la hidrogenación catalítica, la desprotección ilustrativa para tritilo es cloruro de hidrógeno en acetona o tetrahidrofurano.

El compuesto XXI se puede preparar a partir del compuesto XXII (X = Cl o F). El compuesto XXII se hace reaccionar en primer lugar con hidroxilamina para dar la oxima intermedia, seguido a continuación de ciclación en condiciones básicas u otros métodos usados por el experto en la materia.

El compuesto XXII se puede preparar por reducción del azido compuesto XXV seguido por protección del compuesto intermedio de amina resultante con un grupo protector de amina tal como Boc, CBz o tritilo, etc. La reacción de reducción ilustrativa incluye hidrogenación o tratamiento con trifenilfosfina en una solución acuosa de tetrahidrofurano. Las condiciones de reacción para la protección del compuesto intermedio de amina resultante se pueden encontrar en "Protective Groups in Organic Synthesis" Greene et al., John Wiley and Sons Inc, 1991, u otros métodos usados por el experto en la materia.

Los compuestos XXV se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula XXVI en una secuencia de dos pasos u otros métodos conocidos en la materia. El tratamiento del compuesto XXVI con bromo da como resultado un compuesto intermedio de α -bromocetona, que va seguido del tratamiento con ion azida tal como azida de sodio.

Los compuestos XXVI se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula XXVII con un reactivo organometálico XXIXa o XXIXb.

El compuesto XXVII se puede preparar a partir de un ácido XXVIII y clorhidrato de N,O-dimetil-amina usando un reactivo activador de ácido carboxílico adecuado y base en un disolvente inerte. Los agentes activadores de ácido carboxílico ilustrativos incluyen cloroformiato de isobutilo, carbonildiimidazol, dicitclohexilcarbodiimida, trifluoroacetato de pentafluorofenol, o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. Los disolventes inertes ilustrativos incluyen éteres, dioxano, tetrahidrofurano, N, N-dimetilformamida, acetonitrilo o cloruro de metileno. De manera alternativa, el ácido XXVIII se puede convertir en el correspondiente cloruro de ácido usando cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, u otros métodos de la técnica. El cloruro de ácido resultante se puede hacer reaccionar a continuación con clorhidrato de N,O-dimetil-amina en presencia de una base tal como trimetilamina en un disolvente inerte.

El compuesto XXIXa se conoce normalmente como un reactivo de Grignard, y se puede preparar mediante métodos conocidos usados por el experto en la materia.

El compuesto XXIXb se puede preparar por tratamiento del compuesto XXXb con MeLi o n-BuLi o con métodos conocidos usados por el experto en la materia.

50 UTILIDADES Y COMBINACIONES

Utilidades

Los compuestos de fórmula I liberadores de la hormona del crecimiento se pueden administrar a animales, incluyendo un ser humano, para liberar la hormona del crecimiento in vivo. Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse a animales comercialmente importantes ganado porcino, ganado bovino, ovejas y similares para acelerar y aumentar su velocidad y extensión del crecimiento, y para aumentar la producción de leche en dichos animales.

La presente invención incluye en su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, al menos uno de los compuestos de fórmula I es asociación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Opcionalmente, el principio activo de las composiciones farmacéuticas puede comprender un agente promotor del crecimiento además de al menos uno de los compuestos de fórmula I u otra composición que presente una actividad diferente, por ejemplo, un antibiótico u otro material farmacéuticamente activo.

Los agentes promotores del crecimiento incluyen, pero no se limitan a los mismos, TRH, dietilestilbesterol, teofilina, encefalinas, prostaglandinas de la serie E, compuestos divulgados en la patente de Estados Unidos n.º 3.239.345, por

ejemplo, zeranol, y compuestos divulgados en la patente de Estados Unidos n.º 4.036.979, por ejemplo, sulbenox o los péptidos divulgados en la patente de Estados Unidos n.º 4.411.890.

5 Un uso más adicional de los compuestos divulgados de fórmula I de la invención está en la combinación con otros secretagogos de la hormona de crecimiento tales como GHRP-6, GHRP-1 tal como se ha descrito en la patente de Estados Unidos n.º 4.411.890; y las publicaciones WO 89/07110 y WO 89/07111 y B-HT920 o el factor de liberación de la hormona de crecimiento y sus análogos o la hormona de crecimiento y sus análogos o las somatomedinas incluyendo IGF-1 e IGF-2. Un uso más adicional de los compuestos divulgados de fórmula I de la invención está en la combinación con la hormona paratiroidea o los bisfosfonatos, tales como MK-217 (alendronato), en el tratamiento de la osteoporosis.

15 Un uso más adicional de los compuestos divulgados de fórmula I está en la combinación con estrógeno, testosterona, un modulador selectivo del receptor de estrógenos, tal como tamoxifeno o raloxifeno, o un modulador selectivo del receptor de andrógenos, tal como se divulga en Edwards, J. P. et al., Bio. Med. Chem. Let., 9, 1003-1008 (1999) y Hamann, L. G. et al., J. Med. Chem., 42, 210-212 (1999), para el tratamiento de aspectos del síndrome metabólico, el mantenimiento de la fuerza muscular y la función en los seres humanos ancianos, inversión o prevención de la fragilidad en seres humanos ancianos, la estimulación y el aumento de la masa muscular y la fuerza muscular, la atenuación de la respuesta catabólica de las proteínas después de una operación o trauma mayor; la reducción de la caquexia y de la pérdida de proteínas debido a enfermedad tal como cáncer o SIDA; la mejora en la movilidad del músculo, y el mantenimiento del grosor de la piel.

Un uso adicional de los compuestos de la presente invención está en la combinación con los antagonistas del receptor de las progestinas ("PRA").

25 Como bien saben los expertos en la materia, los usos conocidos y potenciales de la hormona del crecimiento son variados y multitudinarios. De este modo, la administración de los compuestos de la presente invención a fines de estimular la liberación de la hormona de crecimiento endógena puede tener los mismos efectos o usos que la propia hormona de crecimiento.

30 Para los expertos en la técnica, es bien conocido que los usos actuales y potenciales de la hormona del crecimiento son variados y multitudinarios. De este modo, los compuestos de fórmula I pueden administrarse a fines de estimular la liberación de la hormona de crecimiento endógena y tendrían de esta manera efectos o usos similares como la propia hormona de crecimiento. Los compuestos de fórmula I son útiles para la estimulación de la liberación de la hormona de crecimiento (por ejemplo, en los ancianos); el mantenimiento de la fuerza y la función muscular (por ejemplo, en los ancianos); inversión o prevención de la fragilidad o del declive funcional relacionado con la edad ("ARFD") en los ancianos; prevención de los efectos secundarios catabólicos de los glucocorticoides; prevención y tratamiento de la osteoporosis; tratamiento del síndrome de fatiga crónica (CFS); tratamiento del síndrome de fatiga aguda y pérdida muscular tras cirugía opcional; estimulación del sistema inmunitario, incluyendo la mejora de la respuesta inmunitaria a la vacunación; aceleración de la cicatrización de heridas; aceleración de la reparación de la fractura ósea (tal como aceleración de la recuperación de pacientes con fractura de cadera); aceleración de la cicatrización de fracturas complicadas, por ejemplo, distracción de la osteogénesis; aceleración de la reparación o crecimiento de los dientes; mantenimiento de la función sensorial (por ejemplo, audición, visión, olfato y sabor); tratamiento del desgaste secundario a fracturas; tratamiento del retraso del crecimiento; tratamiento del retraso del crecimiento resultante de fallo o insuficiencia renal; tratamiento de la cardiomiopatía; tratamiento del retraso del crecimiento vinculado con la enfermedad hepática crónica; tratamiento de la trombocitopenia; tratamiento del retraso del crecimiento vinculado con la enfermedad de Crohn; tratamiento del síndrome del intestino corto; tratamiento del síndrome del intestino irritable; tratamiento de la enfermedad inflamatoria del intestino; tratamiento de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa; tratamiento del desgaste vinculado con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); tratamiento de complicaciones asociadas a trasplante; tratamiento de la estatura corta fisiológica incluyendo niños con déficit de hormona de crecimiento y estatura corta asociada a enfermedad crónica; tratamiento de la obesidad y el retraso en el crecimiento asociado a la obesidad; tratamiento de la anorexia (por ejemplo, asociada a caquexia o envejecimiento); tratamiento del retraso del crecimiento asociado al síndrome de Prader-Willi y el síndrome de Turner; aumento de la velocidad de crecimiento de un paciente que tiene un síndrome parcial insensible a la hormona del crecimiento; aceleración de la recuperación y reducción de la hospitalización de pacientes con quemaduras; tratamiento del retraso del crecimiento intrauterino, displasia esquelética, hipercortisolismo y síndrome de Cushing; inducción de la liberación pulsátil de la hormona del crecimiento; sustitución de la hormona del crecimiento en pacientes estresados; tratamiento de las osteocondrodismplasias; tratamiento del síndrome de Noonan; tratamiento de la esquizofrenia; tratamiento de la depresión; mejora de la función cognitiva (por ejemplo, tratamiento de la demencia; tratamiento de la enfermedad de Alzheimer; tratamiento de la cicatrización retrasada de la herida y privación psicosocial; tratamiento del catabolismo vinculado a la disfunción pulmonar y dependencia de ventilación; tratamiento de la disfunción cardíaca (asociada, por ejemplo, a la enfermedad valvular, infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca o insuficiencia cardíaca congestiva); disminución de la tensión arterial; protección contra la disfunción ventricular o prevención de los eventos de reperfusión; tratamiento de adultos en la diálisis crónica; inversión o ralentización del estado catabólico del envejecimiento; atenuación o reversión de catabolismo proteico en respuesta a un traumatismo (por ejemplo, inversión del estado catabólico asociado a cirugía, insuficiencia cardíaca congestiva, miopatía cardíaca, quemaduras, cáncer, EPOC, etc.); la reducción de la caquexia y de la pérdida de proteínas debido a enfermedad tal

como cáncer o SIDA; tratamiento de la hiperinsulinemia incluyendo nesidioblastosis; tratamiento adyuvante para inducción de la ovulación; estimulación del desarrollo tímico y prevención del declive de la función tímica relacionado con la edad; tratamiento de pacientes inmunosuprimidos; tratamiento de la sarcopenia; tratamiento del desgaste vinculado a SIDA; tratamiento del desgaste vinculado a la esclerosis múltiple y otros trastornos neurodegenerativos; mejora de la fuerza muscular, movilidad, mantenimiento del grosor de la piel; crecimiento del cabello / uñas; tratamiento de la homeostasis metabólica y la homeostasis renal (por ejemplo, en los ancianos frágiles); estimulación de los osteoblastos, remodelación del hueso y crecimiento del cartílago; regulación e ingesta de alimento; estimulación del sistema inmunitario en animales de compañía y tratamiento de trastornos del envejecimiento en animales de compañía; promoción del crecimiento en ganadería; estimulación del crecimiento de lana en ovejas; aumento de la producción de leche en ganadería; tratamiento de resistencia a la insulina incluyendo NIDDM, en mamíferos (por ejemplo, seres humanos); tratamiento de resistencia a la insulina en el corazón; mejora de la calidad del sueño y corrección del hiposomatotropismo relativo de la senescencia debido a un elevado aumento en el sueño REM y una disminución en la latencia de REM; tratamiento de la hipotermia; tratamiento de la fragilidad, tal como la asociada al envejecimiento; tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva; tratamiento de las fracturas de cadera; tratamiento de la deficiencia inmunitaria en individuos con una relación de células T4/T8 deprimida; tratamiento de la lipodistrofia (por ejemplo, en pacientes que toman tratamientos contra VIH o SIDA tales como inhibidores de la proteasa); tratamiento de la atrofia muscular (por ejemplo, debido a la inactividad física, reposo en lecho o en condiciones de soporte de peso reducidas); tratamiento del deterioro musculoesquelético (por ejemplo, en ancianos); potenciación de la actividad de la proteína quinasa B (PKB); mejora de la función pulmonar general; tratamiento de los trastornos del sueño; y tratamiento del estado catabólico de la enfermedad crítica prolongada. Se pretende también que el término tratamiento incluya el tratamiento profiláctico.

Además, las dolencias, enfermedades, y patologías a las que se hace referencia como "Síndrome X" o Síndrome metabólico como se detalla en Johannsson J. Clin. Endocrinol. Metab., 82, 727-34 (1997), pueden tratarse empleando los compuestos de la invención.

Combinaciones

Los compuestos de la presente invención se pueden emplear solos o combinados entre sí y/o con otros secretagogos de la hormona del crecimiento u otros agentes terapéuticos útiles para el tratamiento de los trastornos anteriormente mencionados que incluyen: agentes antidiabéticos; agentes antiosteoporosis; agentes antiobesidad; agentes antiinflamatorios; ansiolíticos; antidepressivos; agente antihipertensivos; agente anticanceroso; agentes antitrombóticos y trombolíticos; glicósidos cardíacos; agentes disminuidores del colesterol/lípidos; antagonistas del receptor de los mineralocorticoides; inhibidores de la fosfodiesterasa; inhibidores de la proteína tirosina quinasa; miméticos tiroideos (incluyendo antagonistas del receptor tiroideo); agentes anabólicos; tratamientos contra el VIH o el SIDA; tratamientos útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos cognitivos; tratamientos útiles en el tratamiento de los trastornos del sueño; agentes antiproliferativos; agentes antitumorales; y/o agentes antiulcerosos y de la enfermedad del reflujo gastroesofágico.

Los ejemplos de agentes antidiabéticos adecuados para el uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen biguanidas (por ejemplo, metformina), inhibidores de la glucosidasa (por ejemplo, acarbosa), insulinas (incluyendo secretagogos de la insulina o sensibilizantes de la insulina), meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida y glipizida), combinaciones de biguanida/gliburida (por ejemplo, glucovance), tiazolidinodionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gamma, agonistas de PPAR alfa/gamma duales, inhibidores de SGLT2, inhibidores de la proteína de unión a ácidos grasos (aP2) tal como aquellos divulgados en el documento con N.º de serie U.S. 09/519.079 presentada el 6 de marzo de 2000 (expediente LA27), péptido 1 análogo al glucagón (GLP-1), e inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DP4).

Los ejemplos de agentes antiosteoporosis adecuados para el uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen alendronato, risedronato, raloxifeno, calcitonina, agonistas del receptor de las progestinas no esteroideas, agonistas del ligando RANK, antagonistas del receptor sensibilizante del calcio, inhibidores de TRAP, modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM), inhibidores del estrógeno y AP-1.

Los ejemplos de agentes antiobesidad adecuados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de aP2 tales como los divulgados en el documento con N.º de serie 09/519.079 presentado el 6 de marzo de 2000 (expediente LA27), antagonistas de PPAR gamma, agonistas de PPAR delta, y ortistat.

Los ejemplos de agentes antiinflamatorios adecuados para el uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen prednisona, dexametasona, Enbrel, inhibidores de la ciclooxigenasa (es decir, inhibidores de COX-1 y/o COX-2 tales como los AINE, aspirina, indometacina, ibuprofeno, piroxicam, naproxeno, Celebrex, Vioxx), agonistas/antagonistas de CTLA4-Ig, antagonistas del ligando CD40, antagonistas de la integrina, antagonistas de la integrina alfa4 beta7, inhibidores de la adhesión celular, antagonistas del interferón gamma, ICAM-1, antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF) (por ejemplo, infliximab, OR1384), inhibidores de la síntesis de la prostaglandina, budesonida, clofazimina, CNI-1493, antagonistas CD4 (por ejemplo, priliximab), inhibidores de la proteína quinasa p38

activada por mitógeno, inhibidores de la proteína tirosina quinasa (PTK), inhibidores de IKK, y terapias para el tratamiento del intestino irritable (por ejemplo, aperturizantes zelmac y Maxi-K tales como los divulgados en la patente de Estados Unidos n.º 6.184.231 B1).

5 Ejemplos de agentes antiansiedad adecuados para el uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen diazepam, lorazepam, buspirona, oxazepam, y pamoato de hidroxizina.

Los ejemplos de agentes antidepresivos adecuados para el uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen citalopram, fluoxetina, nefazodona, sertralina, y paroxetina.

10

Los ejemplos de agentes antihipertensivos adecuados para el uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen bloqueantes beta adrenérgicos, bloqueantes del canal de calcio (tipo-L y tipo-T; por ejemplo, diltiazem, verapamilo, nifedipina, amiodipina y mibefradilo), diuréticos (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclometiazida, politiazida, benzitiazida, tricrinafen ácido etacrínico, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtreno, amilorida, espironolactona), inhibidores de la renina, inhibidores de ACE (por ejemplo, captoprilo, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), antagonistas del receptor AT-1 (por ejemplo, losartán, irbesartán, valsartán), antagonistas del receptor ET (por ejemplo, sitaxsentan, atrisentan, y los compuestos divulgados en las patentes de Estados Unidos n.º 5.612.359 y 6.043.265), antagonista de ET/All (por ejemplo, compuestos divulgados en el documento WO 00/01389), inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP), inhibidores de la vasopepsidasa (inhibidores de NEP-AC dual) (por ejemplo, omapatrilat y gemopatrilat), y nitratos.

15

20

Los ejemplos de agentes antiplaquetarios adecuados para el uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen bloqueantes de GPIIb/IIIa (por ejemplo, abciximab, eptifibatida, tirofiban), antagonistas de P2Y12 (por ejemplo, clopidogrel, ticlopidina, CS-747), antagonistas del receptor del tromboxano (por ejemplo, ifetroban), aspirina, e inhibidores de PDE-III (por ejemplo, dipiridamol) con o sin aspirina.

25

Los ejemplos de glicósidos cardiacos adecuados para el uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen digitalis y ouabaina.

30

Los ejemplos de agentes disminuidores del colesterol/lípidos adecuados para el uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de la HMG-CoA reductasa (por ejemplo, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 (a.k.a. itavastatina, o nisvastatina o nisbastatina) y ZD-4522 (a.k.a. rosuvastatina, o atorvastatina o visastatina)), inhibidores de la escualeno sintetasa, fibratos, secuestrantes de los ácidos biliares, inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, inhibidores de la lipooxigenasa, inhibidores de la absorción del colesterol e inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesterol (por ejemplo, CP-529414).

35

Los ejemplos de antagonistas del receptor de los mineralcorticoides adecuados para el uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen espironolactona y eplénirona.

40

Los ejemplos de inhibidores de la fosfodiesterasa adecuados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen los inhibidores de PDEIII tales como cilostazol, y los inhibidores de PDE V tales como sildenafil.

45 Los ejemplos de miméticos tiroideos adecuados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen tirotropina, poliotiroides, KB-130015, y dronedarona.

Los ejemplos de agentes anabólicos adecuados para el uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen testosterona y SARM.

50

Los ejemplos de tratamientos contra el VIH o SIDA adecuados para el uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen sulfato de indinavir, saquinavir, mesilato de saquinavir, amprenavir, ritonavir, lopinavir, combinaciones de ritonavir/lopinavir, lamivudina, zidovudina, combinaciones de lamivudina/zidovudina, zalcitabina, didanosina, estavudina, y acetato de megestrol.

55

Los ejemplos de terapias adecuadas para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y trastornos cognitivos para el uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen donepezilo, tacrina, revastigmina, 5HT6, inhibidores de la gamma-secretasa, inhibidores de la beta-secretasa, bloqueantes del canal SK, bloqueantes Maxi-K, y bloqueantes KCNQ.

60

Los ejemplos de terapias adecuadas para los trastornos del sueño para el uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen análogos de melatonina, antagonistas del receptor de la melatonina, agonistas de ML 1B y antagonistas de los receptores GABA/NMDA.

65 Los ejemplos de agentes antiproliferativos adecuados para el uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen ciclosporina A, taxol, FK 506, y adriamicina.

Los ejemplos de agentes antitumorales adecuados para el uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen taxol, adriamicina, epotilonas, cisplatino y carboplatino.

5 Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse adicionalmente en combinación con suplementos nutritivos tales como los descritos en el documento U.S. 5.179.080, especialmente en combinación con proteína de suero o caseína, aminoácidos (tales como leucina, aminoácidos ramificados e hidroximetilbutirato), triglicéridos, vitaminas (por ejemplo, A, B6, B12, folato, C, D y E), minerales (por ejemplo, selenio, magnesio, zinc, cromo, calcio y potasio), carnitina, ácido lipoico, creatina, and coenzima Q-10.

10 Los anteriores agentes terapéuticos diferentes, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, se pueden usar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en Physicians' Desk Reference (PDR) o como se determina de otro modo por un experto en la técnica.

15 Los compuestos de la presente invención son agentes que son secretagogos de la hormona de crecimiento y pueden administrarse a varias especies de mamíferos, tales como monos, perros, gatos, ratas, seres humanos, *etc.*, que necesitan el tratamiento. Estos agentes pueden administrarse sistémicamente, tales como por vía oral o parenteral.

20 Los compuestos de la invención pueden incorporarse en una forma farmacéutica sistémica convencional, tal como un comprimido, cápsula, elixir o formulación inyectable. Las anteriores formas farmacéuticas incluirán también el material vehículo necesario, excipiente, lubricante, tampón, antibacteriano, agente de volumen (tal como manitol), antioxidantes (ácido ascórbico o bisulfito sódico) fisiológicamente aceptables, o similares. Se prefieren las formas farmacéuticas orales, aunque las formas parenterales, intranasales o en aerosol son también muy satisfactorias.

25 La dosis administrada debe ajustarse cuidadosamente de acuerdo con la edad, el peso y la dolencia del paciente, así como la ruta de administración, la forma y el régimen farmacéutico, y el resultado deseado. En general, las formas farmacéuticas descritas anteriormente pueden administrarse en cantidades de entre aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal o en una cantidad comprendida en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg por día, preferentemente, de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg por día en dosis únicas o divididas de una a cuatro veces al día.

30

Ejemplos

Los siguientes Ejemplos representan realizaciones preferidas de la invención. Todas las temperaturas son en °C salvo que se indique otra cosa.

35

PARTE EXPERIMENTAL GENERAL

40 Método A: El término HPLC se refiere a un sistema de cromatografía líquida de alto rendimiento Shimadzu usando un gradiente de 4 minutos de duración de 0-100 % de disolvente B [MeOH:H₂O:H₃PO₄ al 0,2 %] con 1 min. de mantenimiento, con un detector ultravioleta (uv) configurado a 220 nm y con una columna (4,6 X 50 mm) empaquetada con resina C18 YMC de 5 micrómetros.

45 Se usó una mezcla de disolvente A (MeOH al 10 %/H₂O al 90 %/TFA al 0,2 %) y disolvente B (MeOH al 90 %/H₂O al 10 % /TFA al 0,2 %) para la HPLC de fase invertida realizada en un sistema Shimadzu automatizado. Las columnas preparativas están empaquetadas con resina C18 YMC ODS de 5 micrómetros.

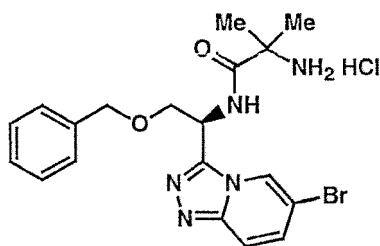
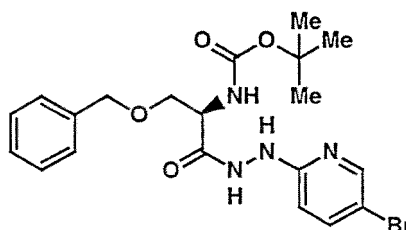
50 Método B: El término HPLC se refiere a un sistema de cromatografía líquida de alto rendimiento Shimadzu usando un gradiente de 8 minutos de duración de 0-100 % de disolvente B [acetonitrilo:H₂O:TFA al 0,1 %] con 3 min. de mantenimiento, con un detector ultravioleta (uv) configurado a 220 nm, y con una columna (4,6 X 75 mm) empaquetada con resina Zorbax C18 de 5 micrómetros. Se usa una mezcla de disolvente A (acetonitrilo al 10 %/H₂O al 90 %/TFA al 0,1 %) y disolvente B (acetonitrilo al 90 %/H₂O al 10 %/TFA al 0,1 %) para la HPLC de fase invertida realizada en un sistema Shimadzu automatizado. Las columnas preparativas están empaquetadas con resina C18 YMC ODS de 5 micrómetros.

55 Método C: El término HPLC se refiere a un sistema de cromatografía líquida de alto rendimiento Shimadzu usando un gradiente de 8 minutos de duración de 0-100 % de disolvente B [MeOH:H₂O:H₃PO₄ al 0,2 %] con 2 min. de mantenimiento, con un detector ultravioleta (uv) configurado a 220 nm, y con una columna (4,6 X 75 mm) empaquetada con resina Zorbax C18 de 5 micrómetros.

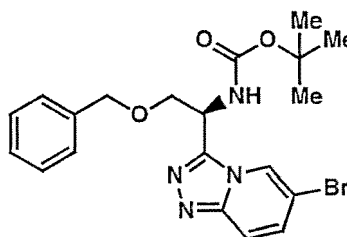
60 La columna preparativa de la HPLC preparativa quiral se empaquetó con Chiralpak AD 2 µm (5 X 50 cm) usando alcohol isopropílico y hexano como disolventes.

Ejemplo 1

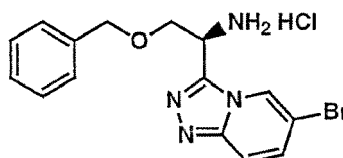
65 2-Amino-N-[1-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-3-fenil-propil]-2-metil-propionamida

1A

5 A una solución en THF (100 ml) de ácido 3-benciloxi-2-*tert*-butoxicarbonilaminopropiónico (20,0 g, 67,8 mmol) se añadió N-metil morfolina (11,2 ml, 101,7 mmol), seguido por la adición de cloroformiato de isobutilo (11,1 ml, 74 mmol) gota a gota. Se formó una suspensión de color blanco. Esta suspensión se agitó a t.a. Durante 10 min y después se añadió 5-bromo-piridin-2-il hidrazina (14,1 g, 74,6 mmol) en tres porciones. La suspensión resultante se agitó a t.a. durante 1 h y después el disolvente se eliminó a presión reducida hasta que se formó una suspensión espesa. Se añadió agua, y la suspensión se agitó para garantizar que el sólido quedaba bien disperso. El sólido de color crema se filtró y se lavó con NaOH (1 N, 100 ml), agua (100 ml) y HCl (1 N, 100 ml) y después agua (200 ml) y se secó para obtener **1A** (31,5 g, 100 %).

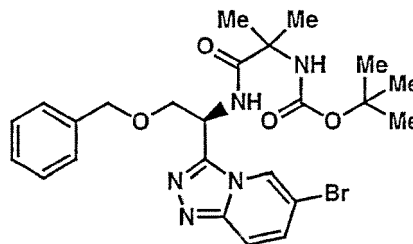
1B

15 A una solución en THF (100 ml) de **1A** (30 g, 64,3 mmol) se añadió trifetilfosfina (20,2 g, 77,2 mmol), y trimetilsilil azida (10,2 ml, 77,2 mmol). A esta solución se añadió diazocarboxilato de dietilo (DEAD, 15,2 ml, 96,5 mmol) en gotas rápidas. La solución se calentó. Tras finalizar la adición, la solución se dejó en agitación a t.a. hasta que todo el material de partida se hubiera consumido (<2 h). El disolvente se eliminó a presión reducida para dar **1B**

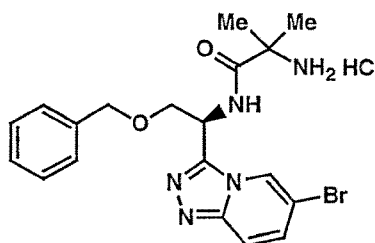
1C

20 **1B** (64,3 mmol) se suspendió en HCl-dioxano (160 ml, HCl 4 M en dioxano). La suspensión se agitó a t.a. hasta que todo el material de partida se hubiera consumido. La suspensión se concentró a una suspensión espesa y después se diluyó con THF (100 ml). El sólido se recogió por filtración y se enjuagó con un exceso de CH₂Cl₂, dietil éter, y se secó para dar **1C** (24,5 g, 99 %).

25

1D

- A una solución en THF (100 ml) de ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-2-metil-propiónico (9,5 g, 47,9 mmol) se añadieron EDAC (11,2 g, 58,8 mmol) y HOBT (8,0 g, 58,8 mmol), DMAP (4,8 g, 39,2 mmol), y (*i*-Pr)₂NEt (20,5 ml, 117,6 mmol). Esta solución se agitó a t.a. durante 10 min antes de añadir **1C** (15 g, 39,2 mmol). La reacción se completó en <1 h. A continuación, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (200 ml). La solución orgánica se lavó con agua (200 ml), NaOH (0,5 N, 200 ml), HCl (0,5 N, 200 ml), y agua (200 ml). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró para dar un sólido de color blanco **1D** (20,0 g, 90 %)

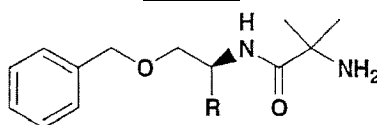
1E

- 1D** (1,0 g, 1,8 mmol) se disolvió en HCl 4 M en dioxano (5 ml). La solución se agitó a t.a. hasta que todo el material de partida se hubiera consumido. El disolvente se evaporó a presión reducida y el sólido de color blanco se trituró con dietil éter para dar como resultado el compuesto del título puro (0,84 g, <99 %). EM (M+H) 433, Tiempo de retención de HPLC 2,07 min.

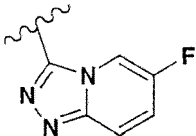
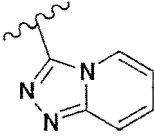
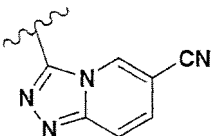
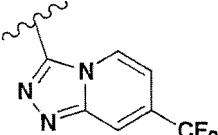
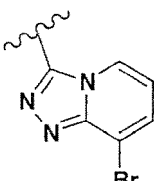
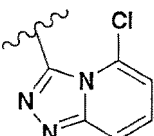
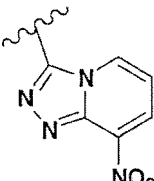
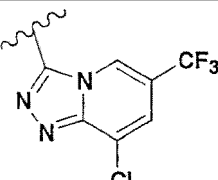
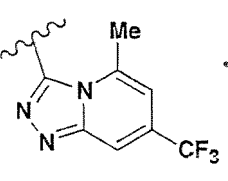
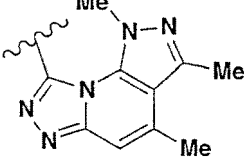
Ejemplos 2 A 15

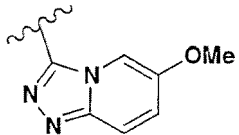
- Los ejemplos 2-15 en la **Tabla 1** se han sintetizado usando los procedimientos descritos en **Ejemplo 1**, utilizando los materiales de partida adecuados.

TABLA 1



Número de compuesto	R	Pureza HPLC (%)	Retención HPLC (min)	Masa M+H
2		100	2,53	422
3		90	1,93	399
4		90	1,92	388

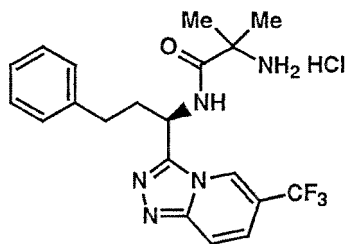
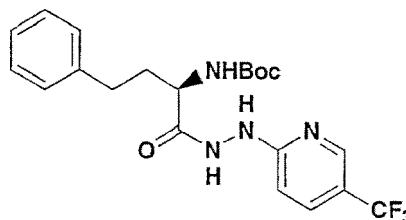
5		91	1,60	372
6		90	1,29	354
7		99	1,60	379
8		94	2,46	422
9		96	1,80	432
10		94	1,73	388
11		89	1,73	399
12		91	2,37	456
13		100	2,40	435
14		100	2,12	435

15		88	1,97	384
----	---	----	------	-----

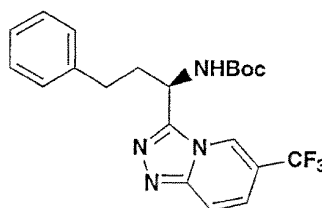
Ejemplo 16

2-Amino-2-metil-N-[3-fenil-1-(6-trifluorometil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-propil]-propionamida

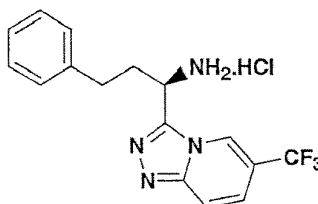
5

16A

10 A una solución en THF (100 ml) de ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-4-fenilbutírico (2,0 g, 7,1 mmol) se añadió TEA (0,98 ml, 7,1 mmol), seguido por la adición de cloroformiato de isobutilo (0,98 g, 7,1 mmol) gota a gota. Se formó una suspensión de color blanco. Esta suspensión se agitó a t.a. durante 10 min y a continuación se añadió (5-trifluorometilpiridin-2-il)-hidrazina (1,3 g, 7,1 mmol) en tres porciones. La suspensión resultante se agitó a t.a. durante 1 h y después el disolvente se eliminó a presión reducida hasta que se formó una suspensión espesa. Se añadió agua (200 ml), y la suspensión se agitó para garantizar que el sólido quedaba bien disperso. El sólido de color crema se filtró y se lavó con NaOH (1 N, 100 ml), agua (100 ml) y HCl (1 N, 100 ml) y después agua (200 ml) y se secó para obtener **16A** (1,9 g, 100 %).

16B

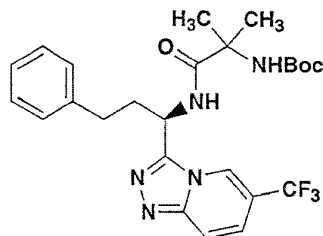
20 A una solución en THF (100 ml) de **16A** (1,9 g, 4,3 mmol) se añadió trifenilfosfina (1,3 g, 5,2 mmol), y trimetilsilil azida (0,6 g, 5,2 mmol). A esta solución se añadió diazacarboxilato de dietilo (DEAD, 1,8 g, 10,8 mmol) en gotas rápidas. La solución se calentó. Tras finalizar la adición, la solución se dejó en agitación a t.a. hasta que todo el material de partida se hubiera consumido (<2 h). El disolvente se eliminó a presión reducida para dar **16B**

16C

25

16B se suspendió en HCl-dioxano (160 ml, HCl 4 M en dioxano). La suspensión se agitó a t.a. hasta que todo el

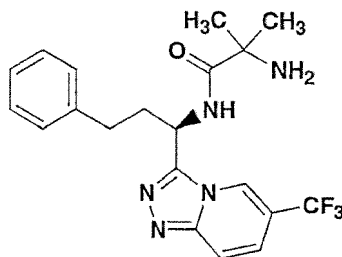
material de partida se hubiera consumido. La suspensión se concentró a una suspensión espesa y después se diluyó con THF (100 ml). El sólido se recogió por filtración y se enjuagó con un exceso de CH₂Cl₂, dietil éter, y se secó para dar **16C**

16D

5

A una solución en THF (100 ml) de ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-2-metil-propiónico (27,5 mg, 0,135 mmol) se añadieron EDAC (29,2 mg, 0,15 mmol) y HOBT (20 mg, 0,15 mmol), DMAP (1,5 mg, 0,01 mmol), y piridina. Esta solución se agitó a t.a. durante 10 min antes de añadir **16C** (52 mg, 0,123 mmol). La reacción se completó en <1 h. El disolvente se eliminó a continuación a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (200 ml). La solución orgánica se lavó con agua (200 ml), NaOH (0,5 N, 200 ml), HCl (0,5 N, 200 ml), y agua (200 ml). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró para dar un sólido de color blanco **16D**

15

Ejemplo 16

16D se disolvió en HCl 4 M en dioxano (5 ml). La solución se agitó a t.a. hasta que todo el material de partida se hubiera consumido. El disolvente se evaporó a presión reducida y el sólido de color blanco se trituró con dietil éter para dar como resultado el producto puro (29 mg, 94 %). EM (M+H) 406, Tiempo de retención de HPLC 2,3 min.

Los siguientes compuestos se prepararon utilizando los procedimientos descritos en el **Ejemplo 16**, partiendo de los correspondientes ácidos (etapa A), hidrazinas (etapa A) y aminas (Etapa D) como se representa gráficamente en la Tabla 2 (los compuestos 17 a 25 son Ejemplos de referencia).

25

TABLA 2

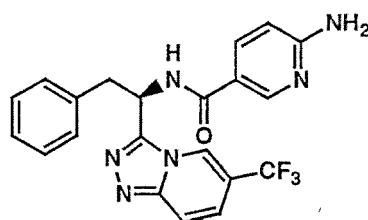
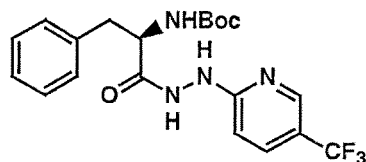
Número de compuesto		Pureza HPLC (%)	Retención HPLC (min)	Masa
17		98	2,28	432
18		91	2,28	432
19		95	2,47	441

20		98	2,26, 2,42	432
21		98	2,35	432
22		94	2,31	418
23		93	2,47	446
24		95	2,39	420
25		88	2,34	420

Ejemplo 26 (ejemplo de referencia)

6-Amino-N-[2-fenil-1-(6-trifluorometil-1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-etil]-nicotinamida

5

26A

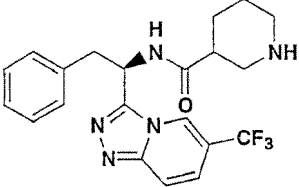
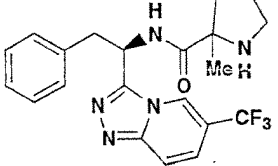
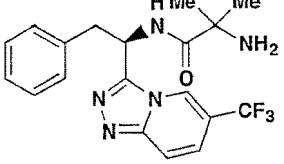
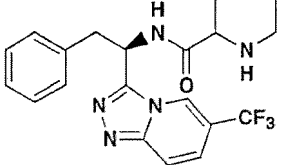

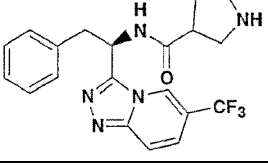
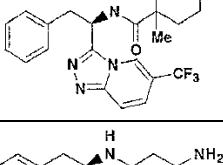
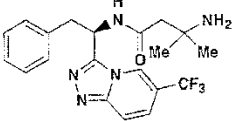
A una solución en THF (100 ml) de ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-fenilpropiónico (2,0 g, 7,1 mmol) se añadió TEA (0,98 ml, 7,1 mmol), seguido por la adición de cloroformiato de isobutilo (0,98 g, 7,1 mmol) gota a gota. Se formó una suspensión de color blanco. Esta suspensión se agitó a t.a. durante 10 min y a continuación se añadió (5-trifluorometil-piridin-2-il)-hidrazina (1,3 g, 7,1 mmol) en tres porciones. La suspensión resultante se agitó a t.a. durante 1 h y después el disolvente se eliminó a presión reducida hasta que se formó una suspensión espesa. Se añadió agua (200 ml), y la suspensión se agitó para garantizar que el sólido quedaba bien disperso. El sólido de color crema se filtró y se lavó con NaOH (1 N, 100 ml), agua (100 ml) y HCl (1 N, 100 ml) y después agua (200 ml) y se secó para obtener **26A** (1,9, 100 %).

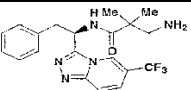
15

El **Ejemplo 26** se prepararon utilizando los procedimientos descritos en el **Ejemplo 16**, sustituyendo **26A** por **16A**, **26B** por **16B**, **26C** por **16C**, **26D** por **16D**. El Ejemplo 26 se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. EM (M+H) 427, Tiempo de retención de HPLC 2,23 min.

- 5 Los siguientes compuestos se prepararon utilizando los procedimientos descritos en el **Ejemplo 26** como se representa gráficamente en la Tabla 3 (los compuestos 27, 28 y 30 a 35 son Ejemplos de referencia).

TABLA 3

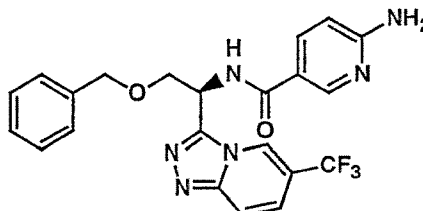
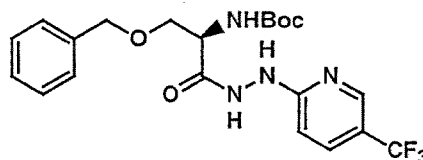
Número de compuesto		Pureza HPLC (%)	Retención HPLC (min)	Masa
27		95	2,03	418
28		93	2,02	418
29		98	2,00	392
30		98	2,02, 2,16	418
31		80	2,08	418
32		88	2,06	404
33		90	2,15	432
34		88	2,14	406

35		76	2,07	406
----	---	----	------	-----

Ejemplo 36 (ejemplo de referencia)

6-Amino-N-[2-benciloxi-1-(6-trifluorometil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-etil]-nicotinamida

5

36A

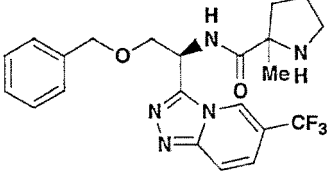
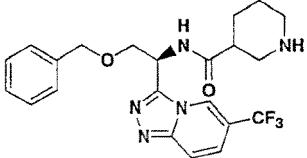
10 A una solución en THF (100 ml) de ácido 3-benciloxi-2-*terc*-butoxicarbonilaminopropiónico (2,0 g, 7,1 mmol) se añadió TEA (0,98 ml, 7,1 mmol), seguido por la adición de cloroformiato de isobutilo (0,98 g, 7,1 mmol) gota a gota. Se formó una suspensión de color blanco. Esta suspensión se agitó a t.a. durante 10 min y a continuación se añadió (5-trifluorometil-piridin-2-il)-hidrazina (1,3 g, 7,1 mmol) en tres porciones. La suspensión resultante se agitó a t.a. durante 1 h y después el disolvente se eliminó a presión reducida hasta que se formó una suspensión espesa. Se añadió agua (200 ml), y la suspensión se agitó para garantizar que el sólido quedaba bien disperso. El sólido de color crema se filtró y se lavó con NaOH (1 N, 100 ml), agua (100 ml) y HCl (1 N, 100 ml) y después agua (200 ml) y se secó para obtener **36A** (1,9, 100 %).

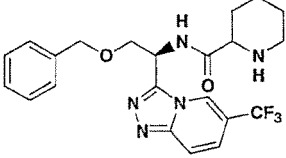
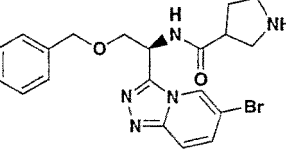
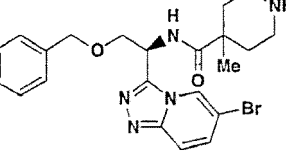
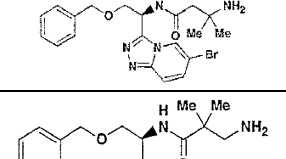
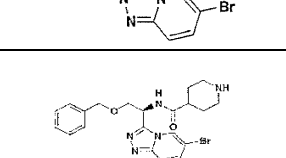
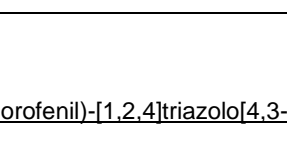
15 El **Ejemplo 36** se prepararon utilizando los procedimientos descritos en el **Ejemplo 16**, sustituyendo **36A** por **16A**, **36B** por **16B**, **36C** por **16C**, **36D** por **16D**. El Ejemplo 36 se obtuvo en forma de una espuma de color blanco. EM (M+H) 456, tiempo de retención de HPLC 2,4 min.

20

Los siguientes compuestos se prepararon utilizando los procedimientos descritos en el **Ejemplo 36** como se representa gráficamente en la Tabla 4 (los compuestos 37 a 44 son Ejemplos de referencia).

TABLA 4

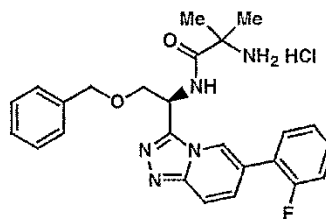
Número de compuesto		Pureza HPLC (%)	Retención HPLC (min)	Masa
37		98	2,38	447
38		100	2,29	447

39		97	2,31	447
40		95	2,08	445
41		95	2,22	473
42		97	2,11	447
43		90	2,09	447
44		96	2,09	459

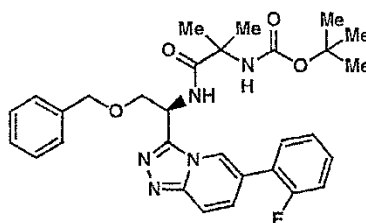
Ejemplo 45

2-Amino-N-{2-bencloxi-1-[6-(2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il]-etil}-2-metil-propionamida

5



45A



10

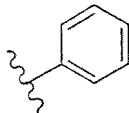
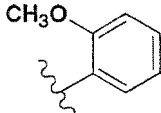
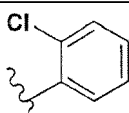
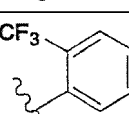
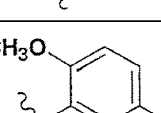
El Compuesto **1D** (300 mg, 0,56 mmol), ácido 2-fluorofenilborónico (120 mg, 0,86 mmol), Pd(OAc)₂ (5 mg, 0,022 mmol), trifenilfosfina (100 mg, 0,38 mmol), y Et₃N (0,24 ml, 1,72 mmol) se disolvieron en DMF (2 ml). Esta solución se calentó a 110°C durante 12 h. La mezcla resultante se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc. La parte orgánica combinada se secó con NH₄OH (10 %) y salmuera y se secó con MgSO₄ anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar como resultado un líquido pegajoso. Los productos no se purificaron y se usaron directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo 45

45A se disolvió en HCl 4 M en dioxano (2 ml). La solución se agitó a t.a. hasta que todo el material de partida se hubiera consumido. El disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (129 mg, 50 %). EM (M+H) 447, Tiempo de retención de HPLC 2,47 min.

Los siguientes compuestos se prepararon usando los compuestos intermedios generados en el **Ejemplo 1** cuyas secuencias químicas se describen en el **Ejemplo 45**, utilizando los materiales de partida adecuados, como se representa gráficamente en la **Tabla 5**.

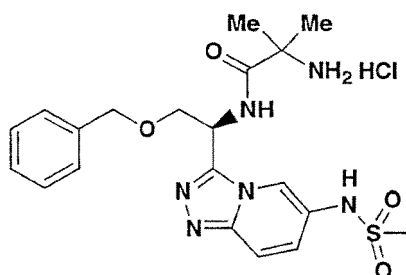
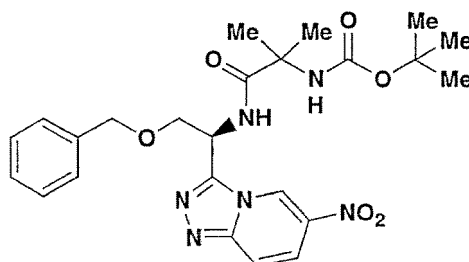
TABLA 5

Número de compuesto	Ar	Pureza HPLC (%)	Retención HPLC (min)	Masa
46		100	2,45	430
47		100	2,47	460
48		98	2,63	464
49		99	2,66	497
50		100	2,56	477

Ejemplo 51

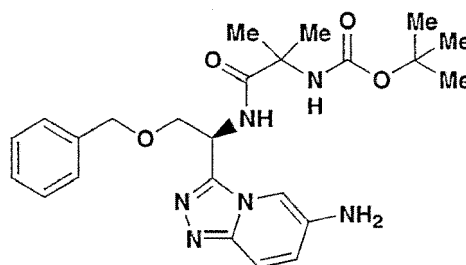
15

2-Amino-N-[2-benciloxi-1-(6-metanosulfonilamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-etil]-2-metil-propionamida

51A

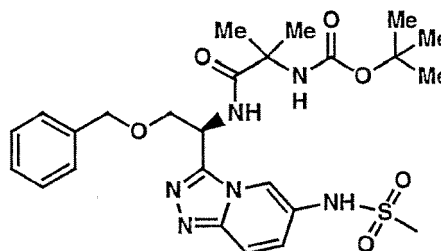
El compuesto **51A** se obtuvo usando los mismos procedimientos descritos para la síntesis de **1D** con 5-nitro-2-hidrazinopiridina en lugar de 5-bromo-2-hidrazinopiridina.

5

51B

El compuesto **51A** (1,3 g, 2,6 mmol) se disolvió en EtOH (60 ml). Se añadió Pd/C (35 mg, 10 % Pd en peso) bajo atmósfera de N₂. A continuación, esta mezcla se someter a hidrogenación a 50 psi (345 kPa) durante 3 h para dar como resultado **51B**. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el producto fue lo suficientemente puro (>90 %) y se usó directamente en las siguientes reacciones.

10

51C

El compuesto **51B** (200 mg, 0,43 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (5 ml) y se añadió piridina (0,14 ml, 2,1 mmol). A esta solución se añadió el correspondiente cloruro de metilsulfonilo (0,05 ml, 0,65 mmol). Las reacciones se completaron en 1,5 h. A continuación, las reacciones se diluyeron con CH₂Cl₂ (25 ml) y se lavaron con HCl (1 N, 20 ml), solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 ml), y agua (20 ml). La purificación mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (CH₃OH al 5 % como eluyente) proporcionó **51C** (90 mg, 40 %).

15

20

Ejemplo 51

El compuesto **51C** se disolvió en HCl (4 ml, 4 M en dioxano) y se agitó a t.a hasta que la reacción se hubo completado. El disolvente se retiró a presión reducida. Los productos se purificaron mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de una espuma (60 mg, 82 %). EM (M+H) 447, Tiempo de retención de HPLC 1,73 min.

- 5 Los siguientes compuestos de la **Tabla 6** se han sintetizado usando los procedimientos descritos en el **Ejemplo 51**, utilizando los materiales de partida adecuados.

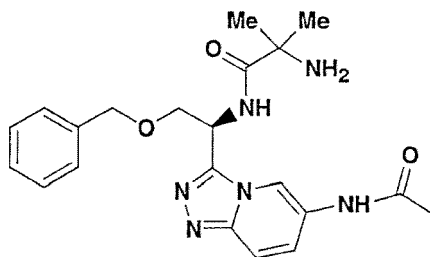
TABLA 6

Número de compuesto	R	Pureza HPLC (%)	Retención HPLC (min)	Masa
52		90	2,32	509
53		97	2,02	475
54		97	2,23	515

10

Ejemplo 55

N-[1-(6-Acetilamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-2-benciloxi-etil]-2-amino-2-metil-propionamida



15

55A

- El compuesto **51B** (130 mg, 0,28 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (2 ml) y se añadió Et₃N (0,2 ml, 1,4 mmol). A esta solución se añadió cloruro de acetilo (0,026 ml, 0,36 mmol). Después de agitar durante una noche a t.a., la reacción se diluyó a continuación con CH₂Cl₂ (25 ml) y se lavó con HCl (1 N, 20 ml), NaHCO₃ (sat. 20 ml), y agua (20 ml). El producto en bruto se purificó con cromatografía ultrarrápida (CH₃OH 5 % en CH₂Cl₂) para dar **55A** (80 mg, 56 %).

20

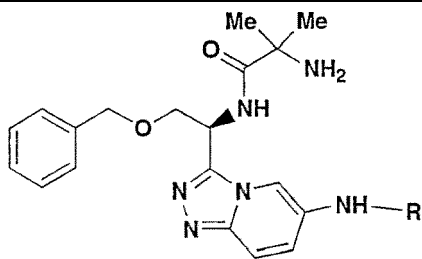
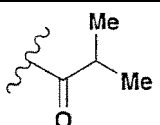
Ejemplo 55

- El compuesto **55A** se disolvió en HCl (4 ml, 4 M en dioxano) y se agitó a t.a hasta que la reacción se hubo completado. El disolvente se retiró a presión reducida. Los productos se purificaron mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de una espuma. EM (M+H) 411, Tiempo de retención de HPLC 1,86 min.

25

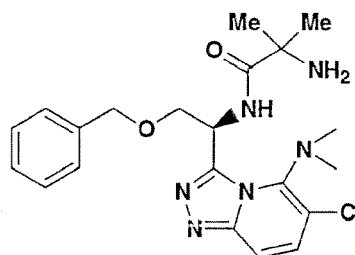
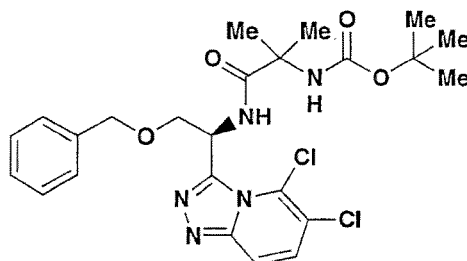
Los siguientes compuestos de la **Tabla 7** se han sintetizado usando los procedimientos descritos en el **Ejemplo 55**, utilizando los materiales de partida adecuados.

TABLA 7

				
Número de compuesto	R	Pureza HPLC (%)	Retención HPLC (min)	Masa
56		88	2,24	439

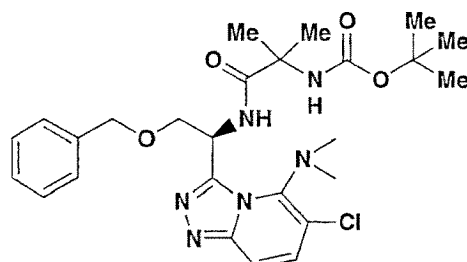
5 Ejemplo 57

2-Amino-N-[2-benciloxi-1-(6-cloro-5-dimetilamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-etil]-2-metil-propionamida

57A

10

El compuesto **57A** se obtuvo usando los mismos procedimientos descritos para la síntesis de **1D** con la correspondiente 2-hidrazinopiridina.

57B

15

El compuesto **57A** (250 mg, 0,48 mmol) en dimetilamina (3 ml) se calentó a 100°C durante 1,5 h. La reacción se diluyó

con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc. Las porciones orgánicas combinaron se secaron con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CH₃OH al 2 % en CH₂Cl₂) para dar **57B** (140 mg, 55 %).

5 Ejemplo 57

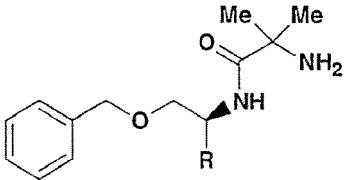
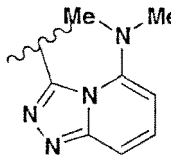
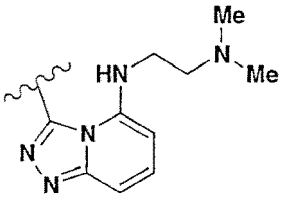
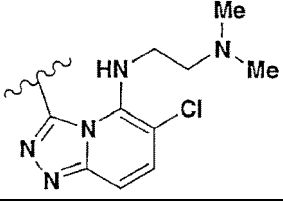
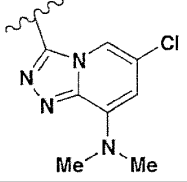
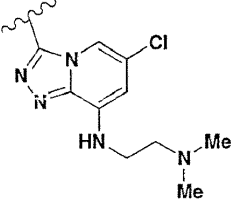
57A (140 mg, 0,26 mmol) se disolvió en HCl (5 ml, HCl 4 M en dioxano) y se agitó a t.a. hasta que todos los materiales de partida se hubieron consumido. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título (51 mg). EM (M+H) 431, Tiempo de retención de HPLC 2,35 min.

10

Los siguientes compuestos de la **Tabla 8** se han sintetizado usando los procedimientos descritos en el **Ejemplo 57**, utilizando los materiales de partida adecuados.

15

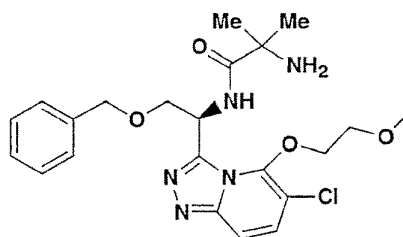
TABLA 8

				
Número de compuesto	Triazolopiridina sustituida (R)	Pureza HPLC (%)	Retención HPLC (min)	Masa
58		96	1,51	397
59				
60				
61		98	2,51	431
62		97	1,34	475

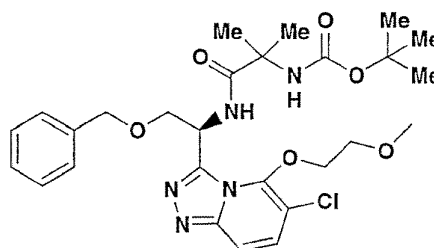
Ejemplo 63

2-Amino-N-(2-benciloxi-1-[6-cloro-5-(2-metoxi-etoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il]-etil)-2-metil-propionamida

20



63A



El compuesto **57A** (250 mg, 0,48 mmol) en 2-metoxietanol (1 ml) y carbonato de cesio (155 mg, 0,48 mmol) se calentó a 100°C durante 1,5 h. La reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc. Las porciones orgánicas combinaron se secaron con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar **63A**.

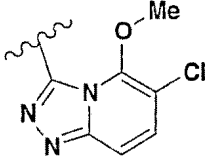
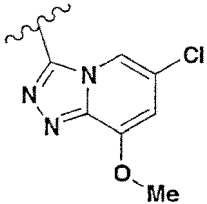
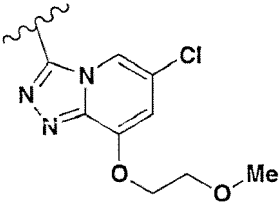
Ejemplo 63

63A se disolvió en HCl (5 ml HCl 4 M en dioxano) y se agitó a t.a. hasta que todos los materiales de partida se hubieron consumido. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título (18,6 mg). EM (M+H) 462, Tiempo de retención de HPLC 2,23 min.

Los siguientes compuestos de la **Tabla 9** se han sintetizado usando los procedimientos descritos en el **Ejemplo 63**, utilizando los materiales de partida adecuados.

TABLA 9

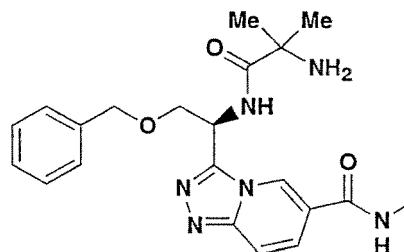
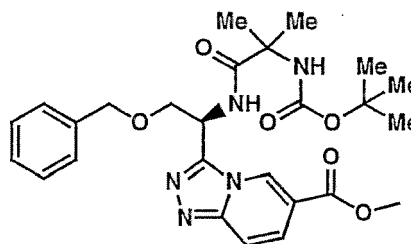
Número de compuesto	R	Pureza HPLC (%)	Retención HPLC (min)	Masa
64		90	1,97	420
65				

66				
67				
68				

Ejemplo 69

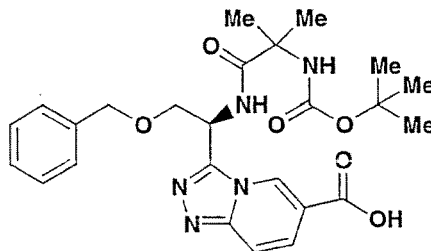
Metilamida del ácido 3-[1-(2-Amino-2-metil-propionilamino)-2-benciloxi-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxílico

5

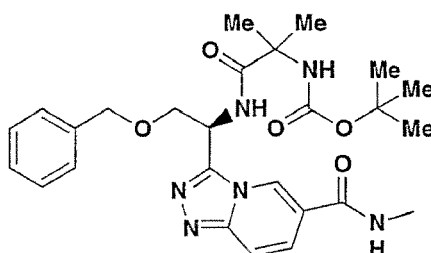
69A

10

A **1D** (0,7 g, 1,32 mmol) en DMF (10 ml) y MeOH (5 ml) se añadió 1,3-Bis(difenilfosfino)-propano (217 mg, 0,53 mmol), DBU (240 mg, 1,58 mmol) y acetato de paladio (148 mg, 0,66 mmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con monóxido de carbono y se mantuvo a 20 psi (138 kPa). La reacción se calentó a 85°C durante una noche. El catalizador se filtró, y la solución se concentró. El residuo se capturó en EtOAc, se lavó con agua, salmuera y se secó y concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar **69A** en forma de una espuma de color blanco.

69B

5 A **69A** (2,3 g, 4,5 mmol) en THF (20 ml) se añadió hidróxido de litio (40 ml de solución 2 N). La mezcla se agitó durante 3 h a t.a. Se añadió HCl 1 N para ajustar el pH a 2. La solución se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó, se secó y se concentró para dar **69B**.

69C

10 A una solución en CH₂Cl₂ (2 ml) de **69B** (150 mg, 0,3 mmol) se añadieron EDAC (86 mg, 0,45 mmol) y HOBT (60 mg, 0,45 mmol) y (i-Pr)₂NEt (58 mg, 0,45 mmol) y a continuación una solución de metilamina 2 M en THF (0,225 ml, 0,45 mmol) La reacción se agitó durante la noche, y a continuación se extrajo con EtOAc. La solución orgánica se lavó con agua, salmuera, secó y se concentró para dar un sólido de color blanco **69C**.

Ejemplo 69

15 **69C** se disolvió en HCl (5 ml HCl 4 M en dioxano) y se agitó a t.a. hasta que todos los materiales de partida se hubieron consumido. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite. EM (M+H) 410, Tiempo de retención de HPLC 2,4 min.

20 Los siguientes compuestos de la **Tabla 10** se han sintetizado usando los procedimientos descritos en el **Ejemplo 69**, utilizando los materiales de partida adecuados.

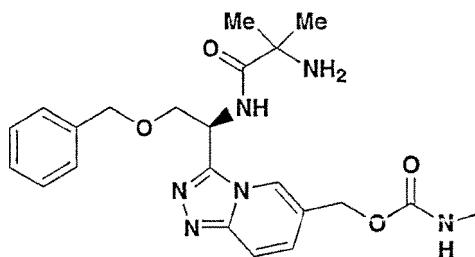
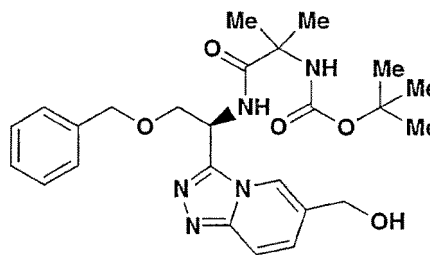
TABLA 10

Número de compuesto	R	Pureza HPLC (%)	Retención HPLC (min)	Masa
70		93	2,56	468
71		90	2,13	487

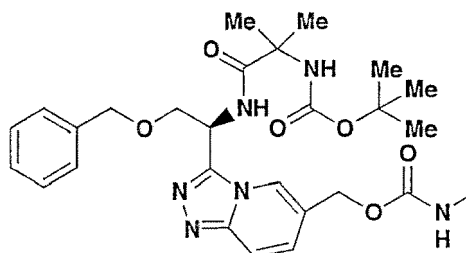
72		90	2,00	505
73		93	1,39	396
74		95	2,39	432

Ejemplo 75

5 Éster 3-[1-(2-amino-2-metil-2propionilamino)-2-benciloxi-etil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-ilmetílico del ácido metilcarbámico

75A

10 A una solución en agitación de **59A** (50 mg, 0,098 mmol) en CH₂Cl₂ a -78°C se añadió una solución de DIBAL 1,5 M en tolueno (0,4 ml, 0,58 mmol) y se agitó a t.a. durante la noche. La solución se enfrió a 0°C y a continuación se añadió lentamente una solución de tartrato de potasio 1 M. Se agitó durante 1,5 h a t.a. El precipitado formado se eliminó mediante filtración a través de una almohadilla de celite. Y a continuación se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó, se secó y se concentró para dar **75A**.

75B

15

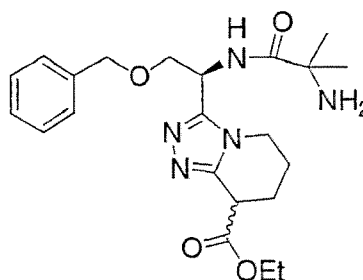
A **75A** (180 mg, 0,2 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) 0°C se añadió TEA (60 mg, 0,6 mmol) e isocianato de metilo (24 mg, 0,4 mmol). La reacción se calentó a t.a. y se agitó durante la noche. La solución se concentró para dar **75B**

Ejemplo 75

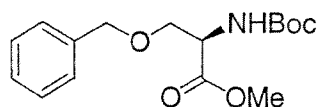
5 **75B** se disolvió en HCl (5 ml HCl 4 M en dioxano) y se agitó a t.a. hasta que todos los materiales de partida se hubieron consumido. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título en forma de aceite. EM (M+H) 441, Tiempo de retención de HPLC 2,48 min.

10 Ejemplo 76 (ejemplo de referencia)

Éster etílico del ácido 3-[1-(2-amino-2-metil-propionilamino)-2-benciloxi-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-carboxílico

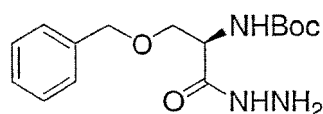


76A



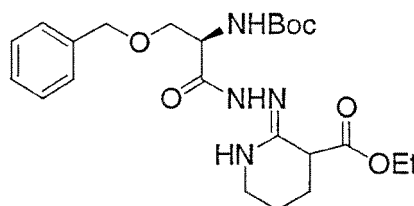
15 A una solución enfriada de hidróxido de potasio (100 ml, 40 % en agua) en éter (500 ml) a 0°C se añadió 1-metil-3-nitro-1-nitroguanidina (15 g, 0,102 moles) lentamente durante 15 min. La fase orgánica superior se vertió en un matraz que contenía 30 g de hidróxido de potasio. Tras 5 min., la solución de éter se añadió lentamente a ácido 3-benciloxi-2-*tert*-butoxicarbonilaminopropiónico (20,5 g, 0,069 moles) en TBF/CH₂Cl₂ (200 ml). Tras agitar durante 5 min, la solución se concentró para dar **76A**.

76B

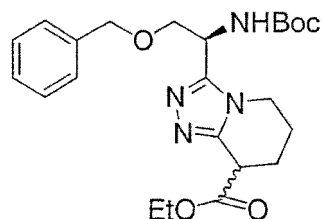


25 A una solución de **76A** (22,8 mg, 74,8 mmol) en 250 ml de MeOH se añadió hidrazina (4,8 g, 149,8 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 2 días. La solución se concentró para dar **76B** en bruto.

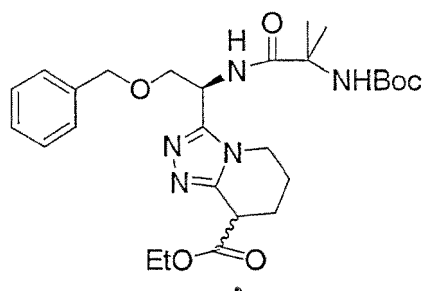
76C



30 A una solución de éster etílico del ácido 2-oxo-piperidin-3-carboxílico (0,86 g, 5 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (0,74 g, 5 mmol) y se mantuvo en agitación durante la noche, seguido por la adición de **76B** (1,5 g, 5 mmol). La mezcla se agitó durante 24 h. La solución se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró para dar **76C** en forma de una espuma de color blanco (2,5 g, <99 %).

76D

La solución de **76C** (1,3 g, 2,8 mmol) en MeOH (27 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 4 días. La mezcla se concentró para dar **76D**.

76E

5

A **76D** (1,2 g, 2,8 mmol) en CH₂Cl₂ se añadió HCl (5 ml HCl 4 M en dioxano) y se agitó a t.a. hasta que todos los materiales de partida se hubieron consumido. La solución se concentró. A una solución en CH₂Cl₂ (15 ml) del residuo se añadió EDAC (0,8 g, 0,4,16 mmol) y HOBT (0,56 g, 4,16 mmol) y (i-Pr)₂NEt (7,15 g, 55,4 mmol) y ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-2-metil-propiónico (0,68 g, 3,32 mmol). La reacción se agitó durante la noche, y a continuación se extrajo con EtOAc. La solución orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó y concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (CH₃OH al 5 % CH₂Cl₂ como eluyente) proporcionó **76E**.

10

Ejemplo 76

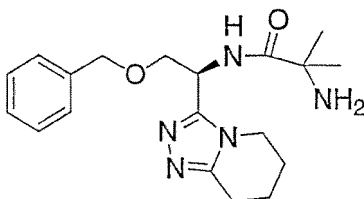
15

76E (50 mg, 0,1 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se trató con HCl (2 ml HCl 4 M en dioxano) y se agitó a t.a. hasta que todos los materiales de partida se hubieron consumido. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título en forma de una sal (22 mg, 55 %). EM (M+H) 430, Tiempo de retención de HPLC 2,63 min.

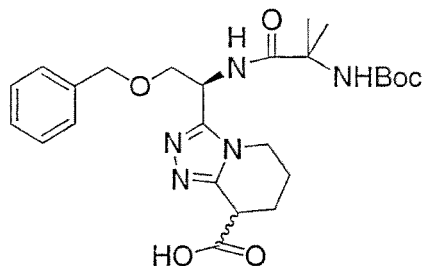
20

Ejemplo 77 (Ejemplo de referencia)

2-Amino-N-[2-benciloxi-1-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolof[4,3-a]piridin-3-il)-etil]-2-metil-propionamida



25

77A

A una solución de **76E** (0,32 g, 0,6 mmol) en THF (1 ml) se añadieron H₂O (4 ml), MeOH (0,5 ml) e hidróxido de litio (6 ml de solución 4 N). La mezcla se agitó a t.a. durante 1,5 h. El pH de la solución se ajustó a 2 mediante la adición

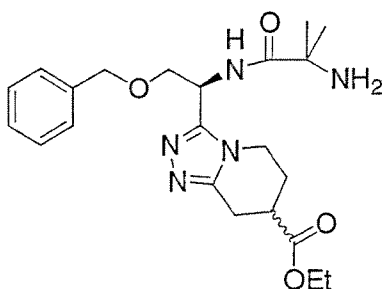
lenta de HCl 1 N, seguido por extracción con CH₂Cl₂ lavado con agua, salmuera, se secó y se concentró para dar **77A** (270 mg, 89 %)

Ejemplo 77

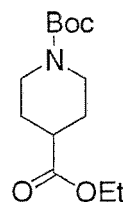
5 A **77A** (135 mg, 0,27 mmol) en éter (2,5 ml) se añadieron metilamina (0,27 ml, 0,54 mmol, 2 M en THF), HOBT (73 mg, 0,54 mmol) y EDAC (103 mg, 0,54 mmol). Tras agitar durante 24 h, la solución se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó con agua, salmuera y se secó y concentró. El residuo en CH₂Cl₂ (2 ml) se trató con HCl (1 ml HCl 4 M en dioxano) y se agitó a t.a. hasta que todos los materiales de partida se hubieron consumido. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título en forma de espuma (61 mg, 65 %). EM (M+H) 358, Tiempo de retención de HPLC 1,86 min.

Ejemplo 78 (Ejemplo de referencia)

15 Éster etílico del ácido 3-[1-(2-amino-2-metil-propionilamino)-2-benciloxi-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-carboxílico

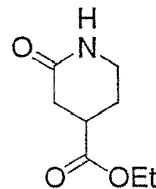


78A



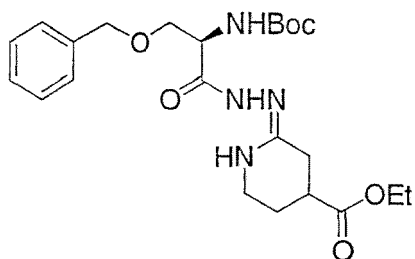
20 A una solución de isonipecotato de etilo (20,4 g, 0,13 mmol) en CH₂Cl₂ (120 ml) se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (31,1 g, 0,13 mol). Después de 5 h de agitación a t.a., la reacción se inactivó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó con agua, salmuera y se secó y concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (EtOAc/hexano 1:6 como eluyente) proporcionó **78A**.

78B



30 A una solución de **78A** (10,38 g, 40,4 mmol) en agua (120 ml) y acetonitrilo (25 ml) a t.a. se añadió peryodato sódico (25,9 g, 121,1 mmol) y óxido de rutenio (0,5 g, 3,63 mmol). Tras agitar durante 6 h, la mezcla se filtró. El residuo se lavó con CH₂Cl₂ y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, se secó y se concentró. El residuo en CH₂Cl₂ (100 ml) se trató con HCl (14 ml HCl 4 M en dioxano) y se agitó a t.a. hasta que todos los materiales de partida se hubieron consumido. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (CH₃OH al 5 % en CH₂Cl₂ como eluyente) proporcionó **78B**.

35

78C

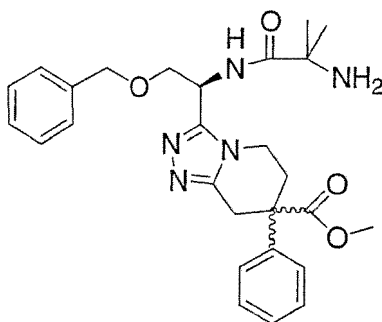
78C se preparó usando el método descrito en **76C** sustituyendo el éster etílico del ácido 2-oxopiperidin-3-carboxílico por **78B** (1,2 g, 7,1 mmol) y **76B** (2,9 g, 7,1 mmol). **78C** se obtuvo en forma de un aceite incoloro (3,4 g, <99 %).

5 El **Ejemplo 78** se preparó usando los procedimientos que se han descrito para preparar **76D** sustituyendo **76C** por **78C** para proporcionar el compuesto del título en forma de espuma (17 mg). EM (M+H) 430, Tiempo de retención de HPLC 2,56 min.

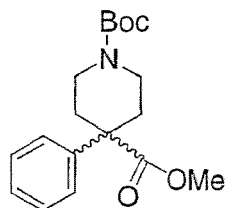
10 La separación mediante HPLC preparativa del **Ejemplo 78** proporcionó los dos diastereoisómeros como el **Ejemplo 78a** EM (M+H) 430, Tiempo de retención de HPLC 2,55 min y el **Ejemplo 78b** EM (M+H) 430, Tiempo de retención de HPLC 1,89 min.

Ejemplo 79 (Ejemplo de referencia)

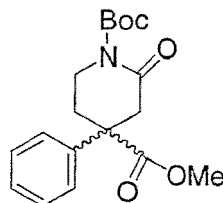
15 Éster metílico del ácido 3-[1-(2-Amino-2-metil-propionilamino)-2-benciloxi-etil]-7-fenil-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piperidin-7-carboxílico



20

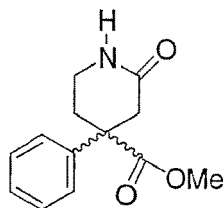
79A

25 A una solución enfriada de hidróxido de potasio (15 ml, 40 % en agua) en éter (100 ml) a 0°C se añadió 1-metil-3-nitro-1-nitroguanidina (5 g, 34 mmol) lentamente durante 15 min. La fase orgánica superior se vertió en un matraz que contenía 30 g de hidróxido de potasio. Después de 5 min, la solución de éter se añadió lentamente a éster *terc*-butílico del ácido 4-formil-4-fenil-piperidin-1-carboxílico (4,15 g, 13,6 mmol) en THF (20 ml). Tras agitar durante 5 min, la solución se concentró para dar **79A** (4,4 g, <99 %).

79B

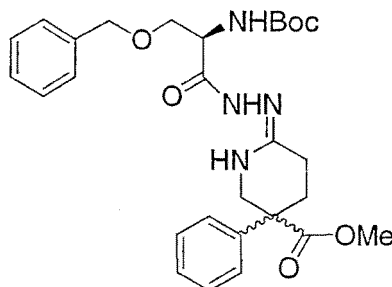
79B se preparó usando el método descrito en 78B sustituyendo 78A por 79A (4 g, 12,5 mmol) y 79B se obtuvo en forma de un aceite incoloro (3,1 g, 75 %).

5

79C

79B (3,1 g, 9,3 mmol) en CH₂Cl₂/MeOH (6 ml/6 ml) se trató con HCl (5 ml HCl 4 M en dioxano) y se agitó a t.a. hasta que todos los materiales de partida se hubieron consumido. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (CH₃OH al 5 % en CH₂Cl₂ como eluyente) proporcionó 79C.

10

79D

79D se preparó usando el método descrito en ζ sustituyendo el éster etílico del ácido 2-oxopiperidin-3-carboxílico por 79C (830 mg, 35,6 mmol) y 76B (2,9 g, 7,1 mmol). 79D se obtuvo en forma de un aceite incoloro (2,2 g, <99 %).

15

El Ejemplo 79 se preparó usando los mismos métodos que para 76D, 76E y el ejemplo 76 sustituyendo 76C por 79D, 76D por 79E, 76E por 79F para proporcionar el compuesto del título en forma de espuma (8,5 mg). EM (M+H) 492, Tiempo de retención de HPLC 2,91 min.

20

Ejemplo 80 y Ejemplo 81

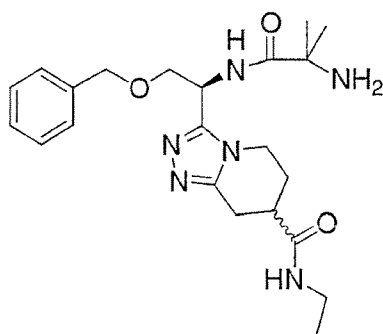
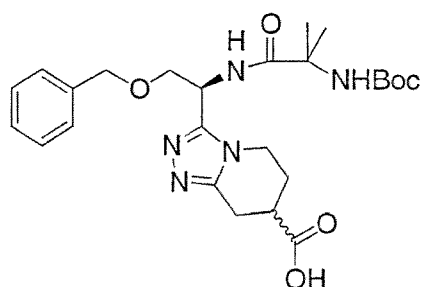
El Ejemplo 79 se sometió a HPLC preparativa para separar los diaestereómeros y dar 24 mg del Ejemplo 80 (EM (M+H) 492, tiempo de retención de HPLC 2,89 min) y 34 mg del Ejemplo 81 (MS (M+H) 492, Tiempo de retención de HPLC = 3,01 min)

25

Ejemplo 82 (Ejemplo de referencia)

Etilamida del ácido 3-[1-(2-Amino-2-metil-propionilamino)-2-benciloxi-etil]-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]píridin-7-carboxílico

30

82A

82A se preparó usando el método descrito en 77A sustituyendo 76E por 78D (200 mg, 0,38 mmol) y 82A se obtuvo en forma de un aceite incoloro (168 mg, 89 %).

Ejemplo 82

5

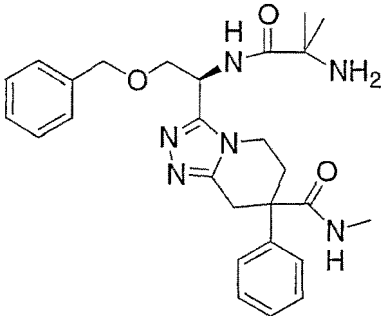
A una solución de 82A (89 mg, 0,18 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) a -40°C se añadió N-metil morfolina y cloroforniato de isobutilo (24,3 mg, 0,18 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a -40°C. A continuación, se añadió una solución de etilamina 2 M en THF (90 µl, 0,18 mmol). La reacción se calentó lentamente a t.a. y se concentró. El residuo se volvió a disolver en CH₂Cl₂ (2 ml) se trató con HCl (1 ml HCl 4 M en dioxano) y se agitó a t.a. hasta que todos los materiales de partida se hubieron consumido. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título en forma de una sal (14 mg, 20 %). EM (M+H) 429, Tiempo de retención de HPLC 1,89 min.

10

Los compuestos 83 y 83a (Ejemplos de referencia) se sintetizaron utilizando los procedimientos descritos en el **Ejemplo 82**, utilizando los materiales de partida adecuados.

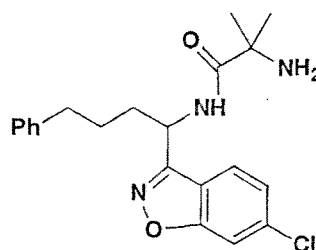
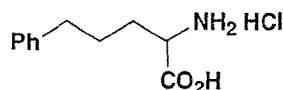
15

83		90	2,42	491
----	--	----	------	-----

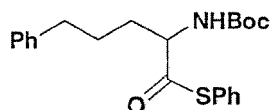
83a Otro diastereómero		95	2,73	491
---------------------------	--	----	------	-----

Ejemplo 84 (Ejemplo de referencia)2-Amino-N-[1-(6-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-4-fenil-butil]-2-metil-propionamida

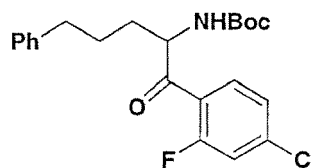
5

84A

10 A 60 ml de EtOH se añadió Na metálico (2,3 g, 100 mmol) lentamente y se agitó durante 30 min, hasta que todo el Na metálico se hubo disuelto. A continuación, se añadió éster dietílico del ácido 2-acetilaminomanónico (21,7 g, 100 mmol). Después de agitar durante 1 h a t.a., se añadió (3-bromo-propil)-benceno (15,2 ml, 100 mmol) y a continuación se calentó a 75°C durante la noche. La mezcla se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se trituró con hexano para dar un sólido de color blanco 84A (18,7 g, 81 %)

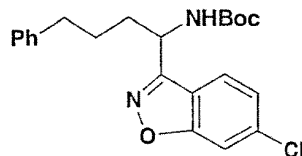
84B

15 A una solución en agitación de A (4,3 g, 18,7 mmol) en NaOH 1 N (56 ml) y THF (50 ml), se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (4,9 g, 22,5 mmol) a TA. Después de 3 h de agitación, benzenotiol (3,1 g, 28,1 mmol), EDAC (7,1 g, 37 mmol) y HOBT (5,1 g, 37 mmol) se añadieron, y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (EtOAc/hexano 1:9 como eluyente) produjo un sólido de color blanco 84B (3,8 g, 53 %).

84C

25 A 84B (1,1 g, 3,8 mmol) en THF (10 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se añadió diclorobis (trifenilfosfina) paladio(II) (200 mg, 0,28 mmol) a 0°C seguido por cloruro de 3-cloro-4-fluorofenilzinc (17 ml, 8,5 mmol) 0,5 M en THF mediante

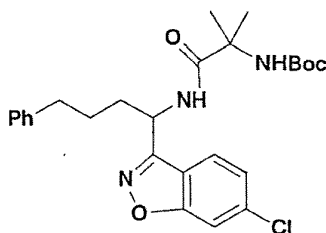
una jeringa. Después de agitar la mezcla de reacción a t.a. durante 3 h, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (EtOAc/hexano 1:9 como eluyente) proporcionó un sólido de color blanco **84C** (710 mg, 45 %)

84D

5

A una solución en agitación de **84C** (700 mg, 1,7 mmol) en piridina (5 ml) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (240 mg, 3,4 mmol) y se calentó en un tubo precintado durante 2 h. La mezcla se concentró, el residuo se disolvió en DMF (5 ml) y se añadió hidróxido de potasio (450 mg, 6,8 mmol). La mezcla se calentó a 85°C durante la noche, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (EtOAc/hexano 1:9 como eluyente) proporcionó un sólido de color blanco **84D** (390 mg, 57 %)

10

84E

15

A una solución en agitación de **84D** (390 mg, 0,97 mmol) se añadió 5 ml de TFA al 20 % en CH₂Cl₂ y se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla se concentró, el residuo se disolvió en NaOH 1 N, agua, salmuera, se secó y se concentró. El residuo se capturó en 5 ml CH₂Cl₂ y se añadieron ácido Boc-2-aminoisobutírico (390 mg, 1,9 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (270 mg, 2 mmol), EDAC (380 mg, 2 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (EtOAc/hexano 1:9 como eluyente) proporcionó un sólido de color blanco **84E** (360 mg, 76 %).

20

Ejemplo 84

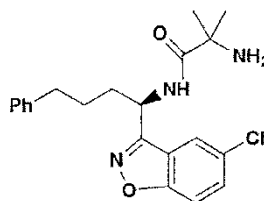
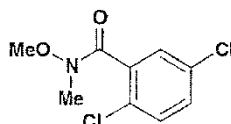
25

Una solución de **84E** (13 mg, 0,03 mmol) en 1 ml de TFA al 20 % en CH₂Cl₂ se agitó durante 1 h y a continuación se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (34,5 mg, 53 %). EM (M+H) 386, Tiempo de retención de HPLC 3,32 min.

Ejemplo 85 (Ejemplo de referencia)

30

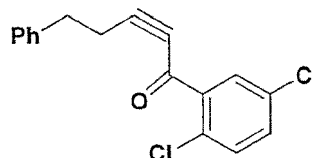
2-Amino-N-[1-(5-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-4-fenil-butil]-2-metil-propionamida

**85A**

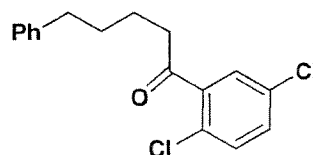
35

A una solución en agitación de ácido 2,5-diclorobenzoico (3,5 g, 18,3 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió cloruro de

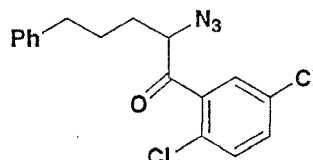
oxalilo (18,3 ml, 2 M en CH₂Cl₂) seguido por varias gotas de DMF. La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h y se concentró. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (20 ml) y se añadió TEA (7,6 ml, 55 mmol) seguido por clorhidrato de N,O-dimetilhidroxiamina (3,6 g, 36,6 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche y se extrajo con EtOAc, se lavó, se secó, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (EtOAc/hexano como eluyente) proporcionó un sólido de color marrón **85A** (3 g, 67 %).

85B

A But-3-inilbenceno (1,5 g, 11,5 mmol) en THF (15 ml) a 0°C se añadió nBuLi (5,3 ml, 2,5 M en hexano) mediante una jeringa. Tras agitar durante 30 min., **85A** (2,4 g, 10,3 mmol) en 5 ml de se añadió seguido por 1 h más de agitación a 0°C. La mezcla se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (EtOAc/hexano 1:9 como eluyente) proporcionó un líquido de color amarillo **85B** (1,3 g, 42 %)

85C

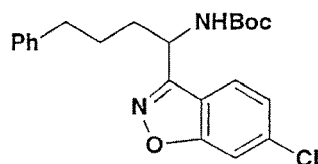
A **85B** (1,3 g, 4,3 mmol) en MeOH (15 ml) y EtOAc (5 ml) se añadió catalizador Pd-C (260 mg, 5 % en peso de paladio) y se agitó a t.a. con un globo de hidrógeno durante 6 h. El catalizador se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (EtOAc/hexano 5:95 como eluyente) proporcionó un líquido de color amarillo **85C** (1,1 g, 85 %).

85D

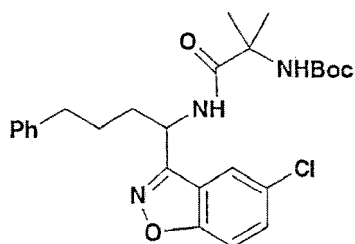
A una solución en agitación de **85C** (900 mg, 2,9 mmol) en dioxano (5 ml) se añadió bromo (470 mg, 2,9 mmol) en dioxano (5 ml) lentamente a t.a. mediante una jeringa y después se agitó durante una noche. La mezcla se inactivó con agua se extrajo con EtOAc, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró y el residuo se hizo pasar a través de un lecho de sílice para obtener un aceite de color amarillo pálido como el compuesto intermedio. El compuesto intermedio se disolvió en acetona (10 ml) y se añadió azida de sodio (200 mg, 3,1 mmol) en 2 ml de agua. La mezcla se agitó a t.a. durante 30 min y se concentró, se extrajo con EtOAc, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (EtOAc/hexano 1:9 como eluyente) dio **85D** (710 mg, 70 %).

85E

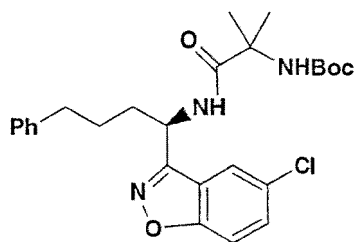
A **85D** (710 mg, 2 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,3 g, 6 mmol) y catalizador Pd-C (70 mg, 5 % en peso de paladio) y se agitó a t.a. con un globo de hidrógeno durante la noche. El catalizador se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (EtOAc/hexano 1:9 como eluyente) proporcionó un sólido de color blanco **85E** (250 mg, 89 %).

85F

5 **85F** se preparó usando el método descrito en **84D** sustituyendo **84C** por **85E** (650 mg, 1,5 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (210 mg, 3 mmol) e hidróxido de potasio (400 mg, 6 mmol). **85F** se obtuvo en forma de un aceite incoloro (490 mg, 81 %).

85G

10 **85G** se preparó usando el método descrito en **84E** sustituyendo **84D** por **85F** (490 mg, 1,2 mmol) y ácido Boc-2-aminoisobutírico (490 mg, 2,4 mmol). **85G** se obtuvo en forma de un aceite incoloro (540 mg, 91 %).

85H

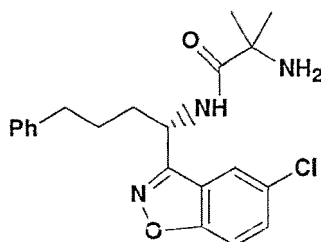
15 **85G** se sometió a separación quiral utilizando HPLC prep quiral (Chiralpak AD 5 cmX50 cm 2 μm) e IPA al 20 % en hexano como eluyente) para dar 265 mg de **85H** (tr=6,54 min)) y 265 mg de **85I** (tr=12,85 min).

Ejemplo 85

20 **85I** (265 mg, 0,55 mmol) se trató con 3 ml de TFA al 20 % en CH₂Cl₂ de acuerdo con el método para dar **Ejemplo 84** y proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (245 mg) con una pureza del 99 %. EM (M+H) 387, Tiempo de retención de HPLC 3,34 min.

Ejemplo 86 (Ejemplo de referencia)

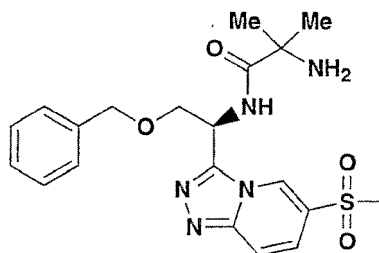
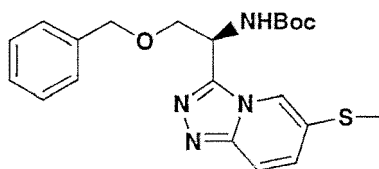
25 2-Amino-N-[1-(5-cloro-benzo[d]isoxazol-3-il)-4-fenil-butil]-2-metil-propionamida



30 **86H** (10 mg, 0,02 mmol) se trató con TFA al 20 % en CH₂Cl₂ (0,7 ml) de acuerdo con el método para dar **Ejemplo 84** y proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (7,4 mg) con una pureza del 97 %. EM (M+H) 386, Tiempo de retención de HPLC 3,37 min.

Ejemplo 87

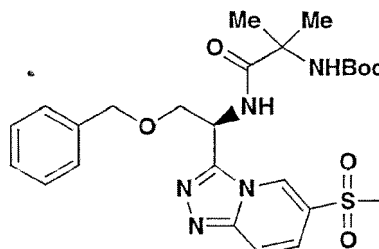
2-Amino-N-[1-(6-metanosulfonil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-3-phenylpropil]-2-metil-propionamida

87A

5

A **1C** (200 mg, 0,447 mmol) en THF (3 ml) se añadió cloruro de isopropilmagnesio (1,34 ml, 2,68 mmol, solución 2 M) a t.a. Después de 1 h de agitación, se añadió dimetilsulfuro (94,2 mg) y se agitó durante la noche. Se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂, se secó y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (EtOAc/hexano 1:1 como eluyente) proporcionó un sólido de color blanco **87A**.

10

87B

A **87A** (15 mg, 0,03 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió ácido m-cloroperbenzoico (21 mg, 0,07) y se agitó durante 2 h. La mezcla se concentró y se volvió a disolver en CH₂Cl₂ se lavó con NaOH 1 N, salmuera y se secó y concentró. El residuo en MeOH (1 ml) se trató con HCl 4 N (1 ml) durante 3 h a t.a. y a continuación se concentró. El residuo se capturó en 1,5 ml CH₂Cl₂ y ácido Boc-2-aminoisobutírico (390 mg, 1,9 mmol), HOAT-1 (10 mg, 0,07 mmol), EDAC (14 mg, 0,072 mmol) y TEA (20 µl, 0,144 mmol) se añadieron. La mezcla se agitó a t.a. durante la noche, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar **87B**.

20

Ejemplo 87

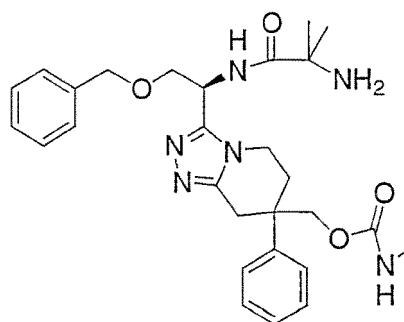
Una solución de **87B** en MeOH (1 ml) se trató con HCl 4 N (1 ml) y se agitó durante 1 h y a continuación se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (15 mg). EM (M+H) 432, Tiempo de retención de HPLC 2,4 min.

25

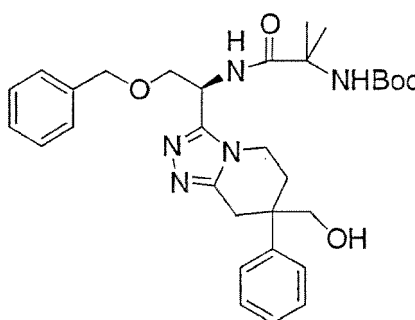
Ejemplo 88 (Ejemplo de referencia)

3-[1-(2-Amino-2-metil-propionilamino)-2-benciloxi-etil]-7-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-ilmetil éster del ácido metilcarbámico

30



88A



- 5 A una solución de **79E** (350 mg, 0,6 mmol) en CH₂Cl₂ (6 ml) se añadió borohidruro de litio (1,2 ml, 2,4 mmol, solución 2 M) a 0°C. La mezcla se calentó a t.a. y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con tampón pH 3, se agitó durante 30 min y se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto **88A** (336 mg, <99 %)

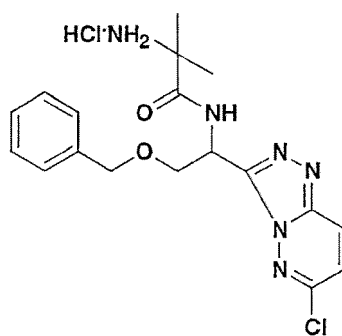
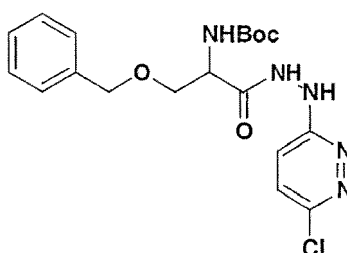
Ejemplo 88

- 10 A una solución de **88A** en CH₂Cl₂ (3 ml) a 0°C se añadió TEA (127 µl, 0,91 mmol) e isocianato de metilo (35 mg, 0,61 mmol). La mezcla se calentó a t.a. y se agitó durante la noche. El residuo en CH₂Cl₂ (3 ml) se trató con HCl (1,5 ml HCl 4 M en dioxano) y se agitó a t.a. hasta que todos los materiales de partida se hubieron consumido. La purificación y separación mediante HPLC preparativa proporcionó dos diastereoisómeros como el **Ejemplo 88a** EM (M+H) 521, Tiempo de retención de HPLC 2,55 min y el **Ejemplo 88b** EM (M+H) 521, Tiempo de retención de HPLC 2,92 min.

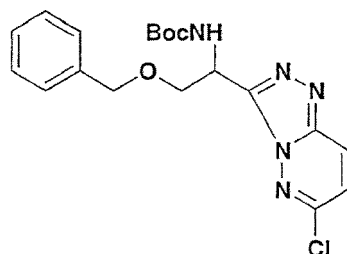
15

Ejemplo 89 (Ejemplo de referencia)

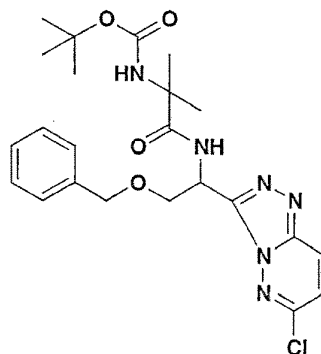
2-Amino-N-[2-benciloxi-1-(6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)-etil]-2-metil-propionamida

89A

5 A una suspensión acuosa de ácido 3-benciloxi-2-butoxicarbonilaminopropiónico (740 mg, 2,5 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió EDAC (475 mg, 2,5 mmol) a t.a. Después de agitar durante 1 h se añadió (6-cloropiridazin-3-il)hidrazina (362 mg, 2,5 mmol). Después de 2 h, la reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (EtOAc/hexano 1:2 como eluyente) dio **89A** (730 mg, 69 %) en forma de una espuma de color amarillo.

89B

10 A una solución de **89A** (210 mg, 0,5 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a 0°C se añadió 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetracloroetano (179 mg, 0,55 mmol) seguido por trietilamina (0,31 ml, 2,2 mmol) y trifetilfosfina (289 mg, 1,1 mmol). Tras agitar durante 1 h, la mezcla se calentó a t.a. y se agitó durante 2 h. La solución se concentró y el residuo se volvió a disolver en EtOAc, se lavó con salmuera/ácido cítrico al 10 % 1:1, salmuera, se secó, se filtró y se concentró. La purificación mediante HPLA preparativa proporcionó **89B** en forma de un sólido de color crema (125 mg, 62 %).

89C

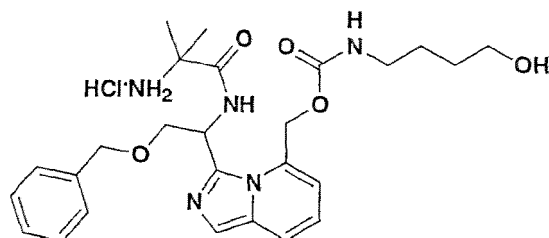
A MeOH (3,5 ml) a 0°C se añadió cloruro de acetilo (0,8 ml) durante 3 min. Después de agitar la solución durante 1 h, la solución se añadió a **89B** (125 mg, 0,31 mmol) en CH₂Cl₂ (0,3 ml) a t.a. La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h y a continuación se concentró dos veces en CH₂Cl₂. El residuo se volvió a disolver en CH₂Cl₂ (1 ml) y se añadió a una suspensión de ácido Boc-2-aminoisobutírico (94,4 mg, 0,46 mmol), HOAT (63,6 mg, 0,46 mmol) y N-metil morfolina (0,051 ml, 0,5 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml). La solución se agitó durante 15 h, se diluyó con EtOAc, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (MeOH/EtOAc 1:99 como eluyente) dio **89C** en forma de una espuma incolora (69 mg, 46 %).

Ejemplo 89

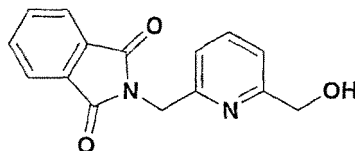
A MeOH (3,5 ml) a 0°C se añadió cloruro de acetilo (0,8 ml) durante 3 min. Después de agitar la solución durante 1 h, la solución se añadió a **89C** (69 mg, 0,14 mmol) en CH₂Cl₂ (0,3 ml) a t.a. La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h y se concentró después. El residuo se disolvió en agua, se filtró a través de un filtro de nailon de 0,45 μ y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color blanco. EM (M+H) 389, Tiempo de retención de HPLC 2,92 min.

Ejemplo 90 (Ejemplo de referencia)

3-[1-(2-Amino-2-metil-propionilamino)-2-benciloxi-etil]-imidazo[1,5-a]piridin-5-ilmetil éster del ácido (4-hidroxibutil)-carbámico

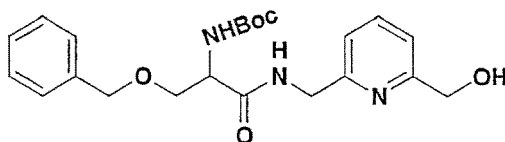


90A

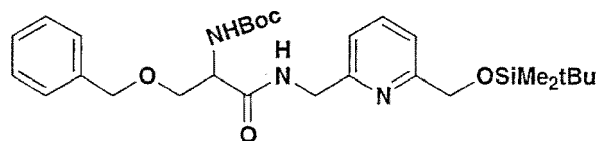


A una solución en agitación de ftalimida de potasio (1,04 g, 5,15 mmol) a TA bajo atmósfera de argón en DMF (40 ml) se añadió una solución en DMF (10 ml) de (6-bromometilpiridin-2-il)-metanol (1,03 g, 5,11 mmol) durante 5 min. La suspensión se calentó a 40°C y se agitó durante la noche. A continuación, el DMF se eliminó mediante destilación a 40-55°C (1 Torr). El residuo pulverulento se agitó rápidamente en CH₂Cl₂ durante 20 min y se filtró a través de Celite. El residuo se volvió a disolver en CH₂Cl₂, se lavó con agua, se secó y se concentró para dar **90A** en forma de un sólido de color crema (1,16 g, 85 %).

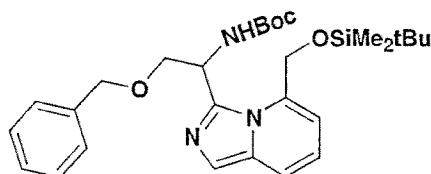
90B



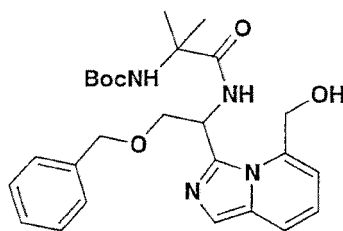
A una solución en agitación de **90A** (1,2 g, 4,32 mmol) en EtOH (60 ml) se añadió hidrazina (0,41 ml, 13,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 14 h bajo atmósfera de argón. La solución se enfrió, se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró. El residuo se volvió a disolver en MeOH, se enfrió, se filtró y se concentró para dar (6-aminometil-piridin-2-il)-metanol. A una solución en agitación de Boc-(O-bencil)serina (1,3 g, 4,32 mmol) y N-metil morfolina (0,484 ml, 4,4 mmol) en THF (10 ml) a -12°C. Se añadió clorocromato de isobutilo (0,56 ml, 4,35 mmol). Después de 30 min de agitación, una suspensión de (6-aminometilpiridin-2-il)-metanol en THF se añadió durante 1 min. La solución se agitó a t.a. durante 1 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó y se concentró para dar **90B** en forma de un aceite de color amarillo (1,9 g). El material se utilizó sin purificación en la siguiente reacción.

90C

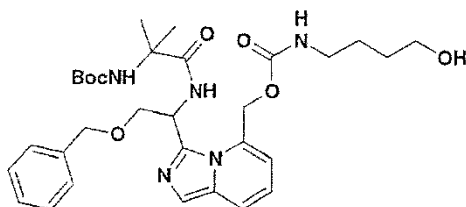
5 A una solución de **90B** (1,9 g, 4,3 mmol) en DMF (10 ml) se añadió imidazol (410 mg, 6,02 mmol) y cloruro de t-butildimetil-sililo (750 mg, 4,98 mmol). La solución se agitó durante 20 h. La reacción se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (EtOAc/CH₂Cl₂ 19:81 como eluyente) dio **90C** (1,4 g, 53 %) en forma de un aceite incoloro.

90D

10 A una suspensión en agitación de **90C** (1,4 g, 2,6 mmol) y 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetracloroetano (1,9 g, 5,8 mmol) en acetonitrilo (15 ml) a 0°C se añadió trifenilfosfina (1,5 g, 5,8 mmol) y TEA (1,60 ml, 11,6 mmol). Después de 30 min, la suspensión resultante de color amarillo se agitó a t.a. durante 16 h. Se había formado una solución de color rojo. Esta se concentró, se repartió entre agua y EtOAc, se secó, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (3:17 EtOAc/CH₂Cl₂ como eluyente) dio **90D** en forma de un aceite de color castaño (625 mg, 46 %).

90E

20 A MeOH (8 ml) a 0°C se añadió cloruro de acetilo (2,0 ml) durante 3 min. Después de agitar la solución durante 1 h, se añadió a **90D** (620 mg, 1,2 mmol) a 0°C. La solución se agitó durante 2 h y se concentró. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (5 ml) y se añadió a una suspensión en agitación de ácido Boc-2-aminoisobutírico (370 mg, 1,82 mmol), HOAT (249 mg, 1,82 mmol) y EDAC (346 mg, 1,82 mmol) seguido por adición de N-metilmorfolina (0,3 ml, 2,7 mmol). La mezcla se agitó durante 15 h, se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (3:17 EtOAc/ CH₂Cl₂ como eluyente) dio **90E** en forma de una espuma incolora (450 mg, 77 %).

90F

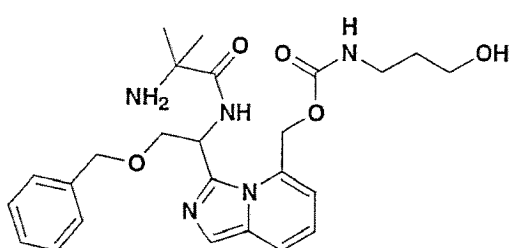
30 A una solución de **90E** (279 mg, 0,58 mmol) y piridina (0,12 ml, 1,4 mmol) en THF, (3 ml) 0°C se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (256 mg, 1,3 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml). La solución se agitó durante 1 h y se concentró. El residuo se disolvió en THF (5 ml) y se añadió 4-aminobutanol (0,5 ml). La solución se agitó durante 30 min, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaOH 1 N, se secó y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (EtOAc como eluyente) dio **90F** en forma de un aceite de color amarillo (207 mg, 60 %).

35 **Ejemplo 90**

5 A MeOH (8 ml) a 0°C se añadió cloruro de acetilo (2,0 ml) durante 3 min. Después de agitar la solución durante 1 h, se añadió a **90F** (204 mg, 0,342 mmol) a 0 °C. La solución se agitó durante 2 h y se concentró. El residuo se liofilizó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. EM (M+H) 498, Tiempo de retención de HPLC 2,64 min.

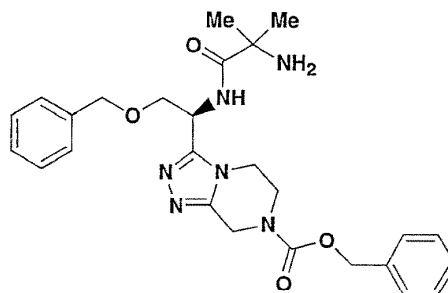
El siguiente compuesto se había sintetizado usando los procedimientos descritos en el **Ejemplo 90**, utilizando los materiales de partida adecuados. El **Ejemplo 263** también se preparó por este método.

10 El Ejemplo 91 es un Ejemplo de referencia.

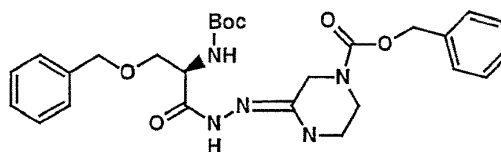
Número de compuesto	Estructura	Masa M+H	Pureza HPLC (%)	Retención HPLC (min)
91		584	98	2,6

Ejemplo 92 (Ejemplo de referencia)

15 Éster bencílico del ácido 3-[1-(2-amino-2-metil-propionilamino)-2-benciloxi-etil]-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7-carboxílico

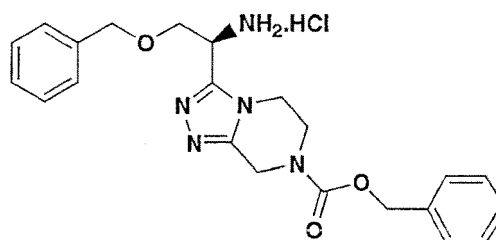


92A

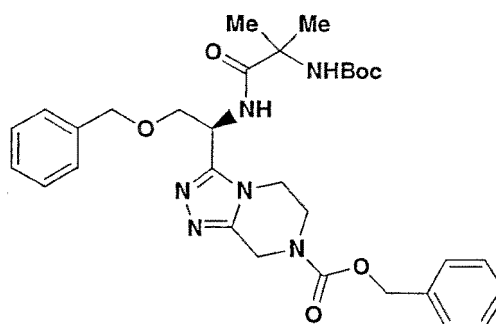


20 A una solución de éster bencílico del ácido 3-oxo-piperazina-1-carboxílico (1,5 g, 6,4 mmol) en CH₂Cl₂(20 ml) se añadió tetrafluoroborato trimetiloxonio (0,99 g, 6,72 mmol). La solución se agitó durante 60 h. Una solución de éster *terc*-butílico del ácido (2-benciloxi-1-hidrazinocarbonil-etil)-carbámico (2,07 g, 309,7 mmol) en CH₂Cl₂(20 ml) se añadió para dar una solución transparente. Después de 2 h de agitación, la solución se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con agua, se secó y se concentró para dar **92A** en forma de una espuma de color blanco (3,2 g, 95 %).

25

92B

Una solución de **92A** (2,6 g, 4,9 mmol) en EtOH (26 ml) se trató mediante irradiación de microondas a 120°C, 60 W durante 10 min. La mezcla se trató con HCl 4 N en dioxano (30 ml) durante 30 min. La solución se concentró y se evaporó simultáneamente con etanol a **92B** (2,8 g).

92C

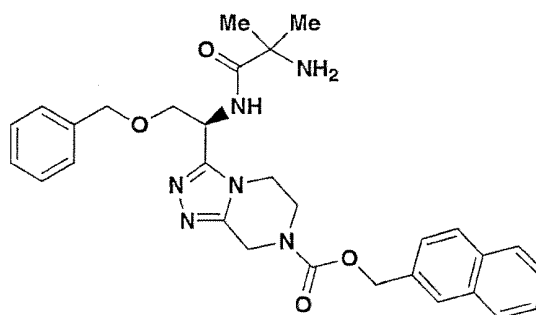
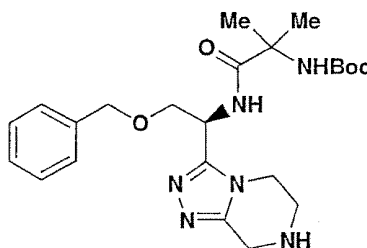
A una solución en CH₂Cl₂ (100 ml) de ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-2-metil-propionico (1,34 g, 66,1 mmol) se añadieron EDAC (1,8 g, 9,45 mmol) y HOBT (1,27 g, 9,45 mmol), DMAP (0,77 g, 6,3 mmol), y TEA (2,63 ml, 18,9 mmol). Esta solución se agitó a t.a. durante 10 min antes de añadir **92B** (2,8 g, 6,3 mmol). La reacción se completó en 2 h. La solución se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con agua, HCl 1 N, NaOH 1 N, se secó y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (MeOH/ CH₂Cl₂ 5:95 como eluyente) dio **92C** en forma de espuma (3 g).

Ejemplo 92

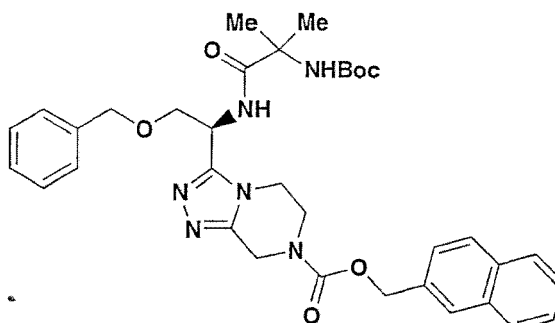
A una solución de **92C** (250 mg) en CH₂Cl₂ se trató con HCl (30 ml HCl 4 M en dioxano) y se agitó a t.a. durante 1 h. La solución se concentró y el residuo se cristalizó usando MeOH/ EtOAc para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (130 mg). EM (M+H) 493, Tiempo de retención de HPLC 2,33 min.

Ejemplo 93 (Ejemplo de referencia)

Naftalen-2-ilmetil éster del ácido 3-[1-(2-amino-2-metil-propionilamino)-2-benciloxi-etil]-5,6-dihidro-8H-f1.2,4,1-triazolof4,3-alpirazina-7-carboxílico

93A

5 A una solución de **93C** (2,6 g, 4,4 mmol) y catalizador de paladio sobre carbón (30 mg) en MeOH (70 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se añadió formiato de amonio (1,3 g, 20,9 mmol). La solución se agitó durante 3 h y se filtró a través de celite y se concentró para dar **93A** (2,45 g)

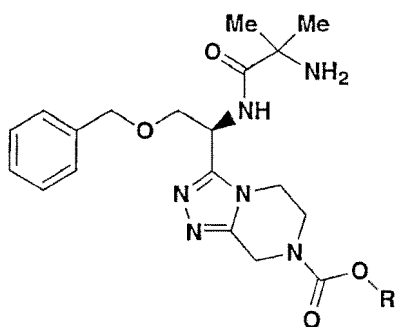
93B

10 A una solución de 2-naftalenmetanol (11 mg, 0,07 mmol) en CH₂Cl₂ (0,25 ml) se añadió n-metilmorfolina (12 µl, 0,1 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (15 mg, 0,0735 mmol) en CH₂Cl₂ (0,25 ml). La solución se agitó durante la noche seguido por la adición de **93A** (32 mg, 0,07 mmol) en CH₂Cl₂ (0,08 ml) y TEA (0,1 ml, 0,7 mmol). La solución se agitó durante la noche y se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con HCl 1 N, 1NaOH, agua, se secó y se concentró para dar **93B**.

Ejemplo 93

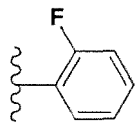
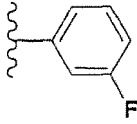
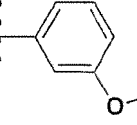
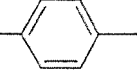
15 Una solución de **93B** en CH₂Cl₂ se trató con TFA en CH₂Cl₂ y se agitó a t.a. durante 1 h. La solución se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título. EM (M+H) 543, Tiempo de retención de HPLC 2,82 min.

20 Los siguientes compuestos se sintetizaron utilizando los procedimientos que se describen en el **Ejemplo 93**, utilizando los materiales de partida adecuados tal como conoce el experto en la materia.



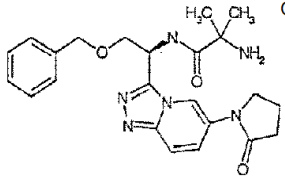
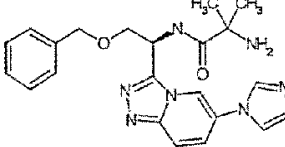
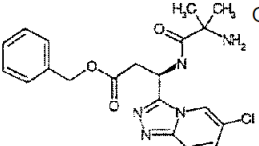
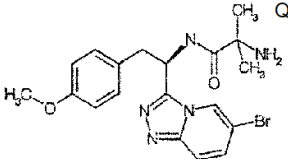
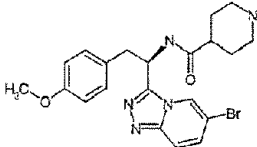
Los compuestos 94 a 106, 111, 113, 119, 139, 144, 145, 147 a 150, 152 a 154, 158, 161, 163, 164, 172, 175, 177, 184, 188 a 192, 197 a 204, 207 a 210, 217 a 224, 227, 230, 243, 244, 251, 255 a 261, 287, 291, 299, 300, 302, 305, 306, 311, 314, 330 y 332 son Ejemplos de referencia.

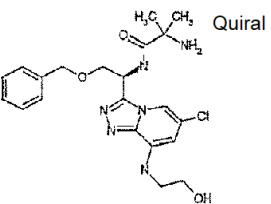
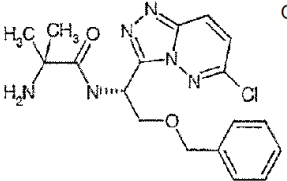
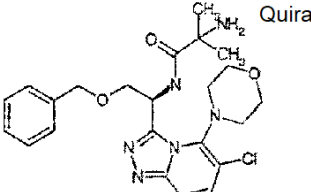
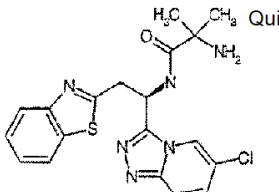
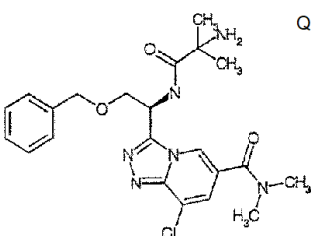
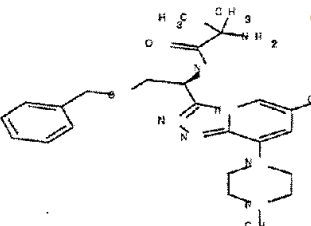
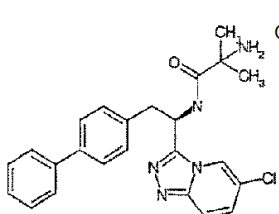
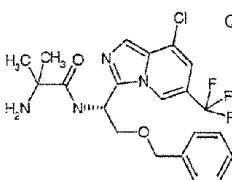
Número de compuesto	R	Masa M+H	Pureza HPLC (%)	Retención HPLC (min)
94		523	80	2,77
95		507	90	2,57
96		521	90	2,8
97		511	85	2,4
98		549	81	3,04
99		529	85	2,5
100		529	90	2,48
101		518	97	2,08
102		529	80	2,42

103		511	90	2,4
104		511	95	2,37
105		523	90	2,37
106		535	90	2,97

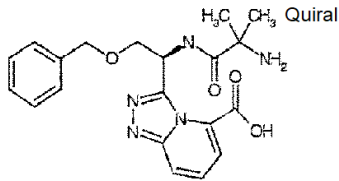
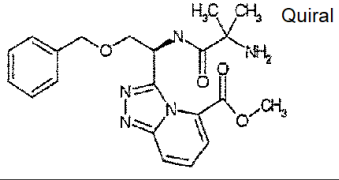
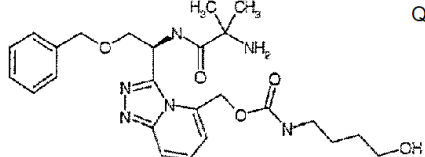
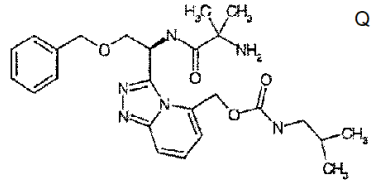
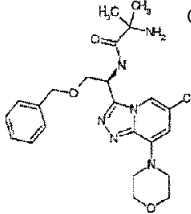
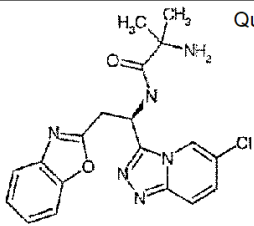
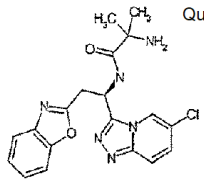
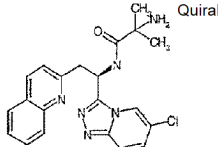
Los siguientes ejemplos se prepararon usando procedimientos que se han descrito en los esquemas de síntesis generales y en los ejemplos de trabajo anteriores, utilizando los materiales de partida adecuados tal como conoce el experto en la materia.

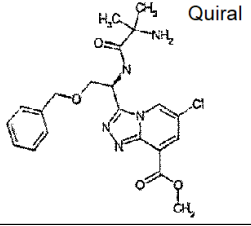
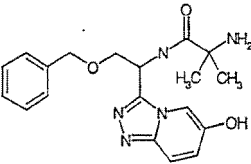
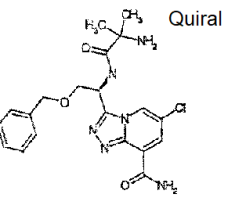
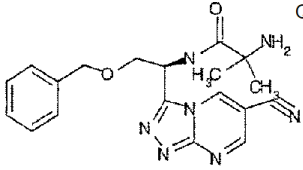
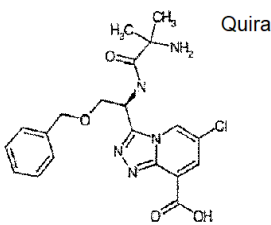
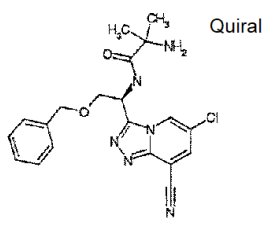
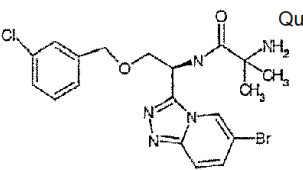
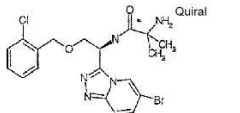
5

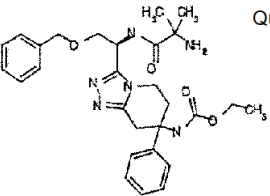
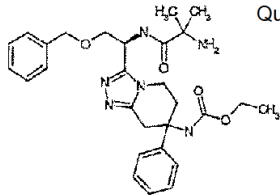
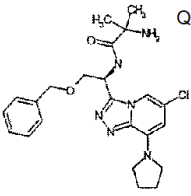
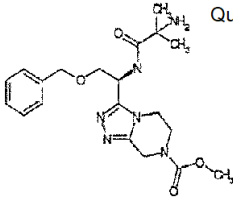
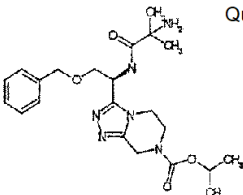
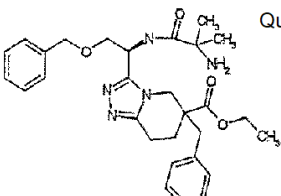
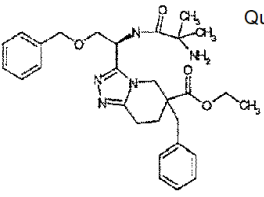
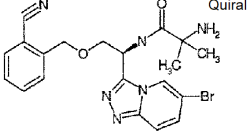
Número de compuesto	Estructura	Masa M+H	Pureza HPLC (%)	Retención HPLC (min)
107		437	92	2,5
108		420	90	1,71
109		416	98	1,9
110		433	96	1,8
111		459	90	1,9

112	 Quiral	448	85	2,3
113	 Quiral	390	2,7	99
114	 Quiral	473	88	2,24
115	 Quiral	416	100	1,9
116	 Quiral	459	90	1,87
117	 Quiral	486	100	1,23
118	 Quiral	434	93	2,6
119	 Quiral	455	99	4,04

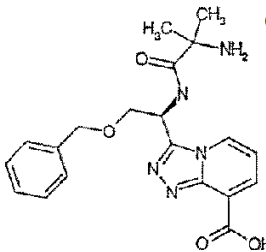
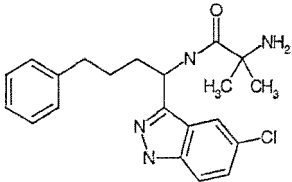
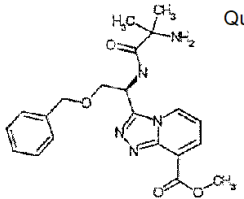
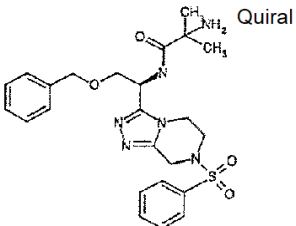
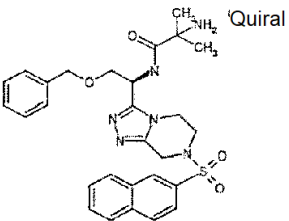
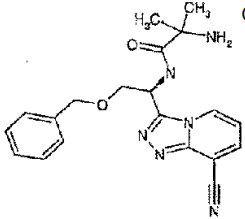
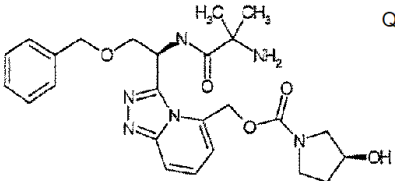
120	<p>Quiral</p>	469	97	2,73
121	<p>Quiral</p>	368	92	1,5
122	<p>Quiral</p>	450	95	2,2
123	<p>Quiral</p>	407	98	2,2
124	<p>Quiral</p>	447	95	2,05
125	<p>Quiral</p>	413	95	1,9
126	<p>Quiral</p>	469	90	2,52
127	<p>Quiral</p>	493		2,98

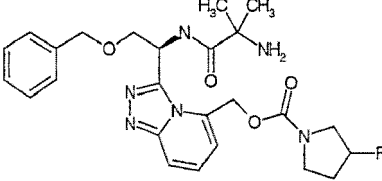
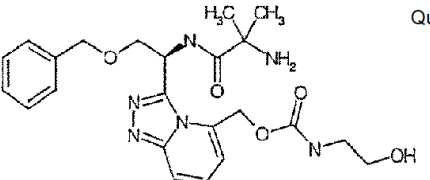
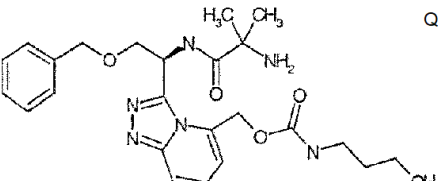
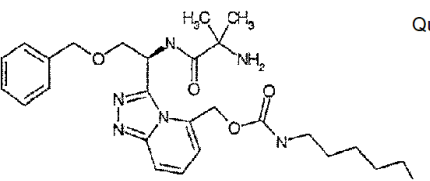
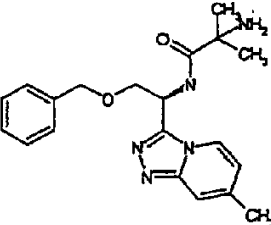
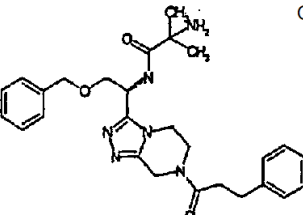
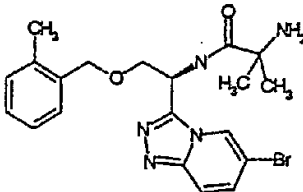
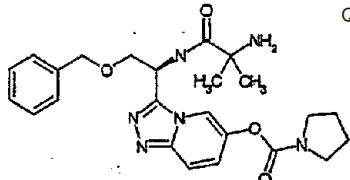
128	 H ₃ C CH ₃ Quiral	398	90	2,26
129	 H ₃ C CH ₃ Quiral	412	98	2,71
130	 H ₃ C CH ₃ Quiral	499	97	2,6
131	 H ₃ C CH ₃ Quiral	483	85	3,1
132	 H ₃ C CH ₃ Quiral	473	95	2,4
133	 H ₃ C CH ₃ Quiral	399	93	1,7
134	 H ₃ C CH ₃ Quiral	502	94	
135	 H ₃ C CH ₃ Quiral	409	86	1,14

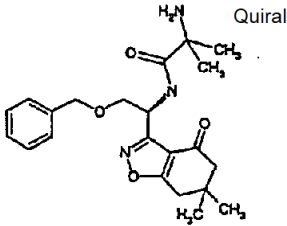
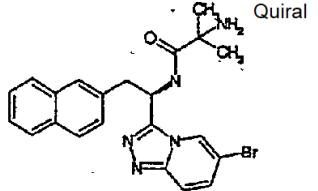
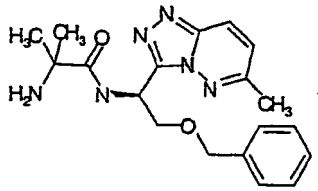
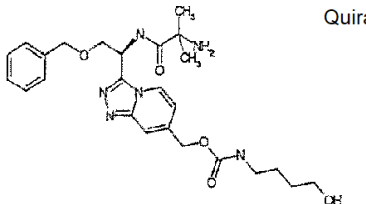
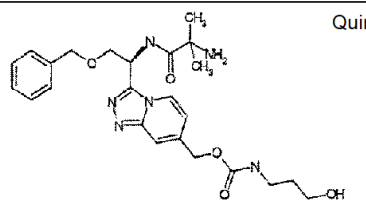
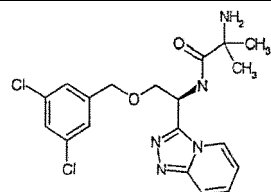
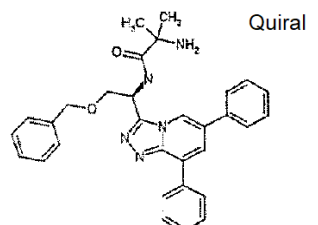
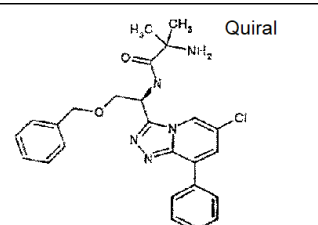
136	 <p>Quiral</p>	446	99	2,3
137		370	95	2,07
138	 <p>Quiral</p>	431	99	2,3
139	 <p>Quiral</p>	380	90	
140	 <p>Quiral</p>	432	97	2,2
141	 <p>Quiral</p>	413	95	2,4
142	 <p>Quiral</p>	467	93	2,9
143	 <p>Quiral</p>	467	97	2,86

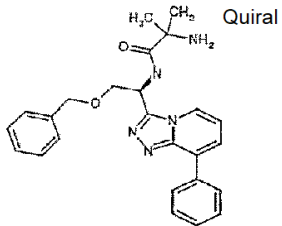
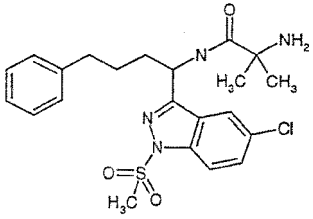
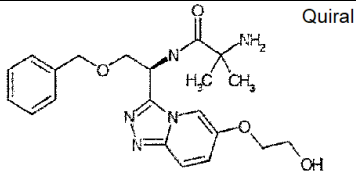
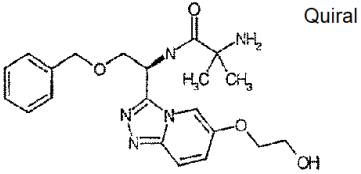
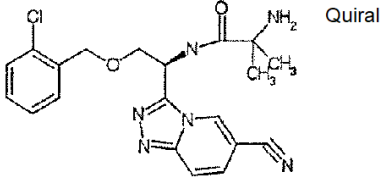
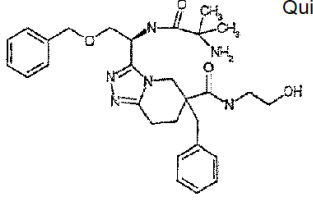
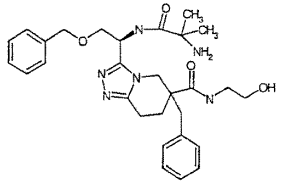
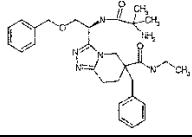
144	 <p>Quiral</p>	521	89	2,8
145	 <p>Quiral</p>	521	85	2,96
146	 <p>Quiral</p>	457	100	2,9
147	 <p>Quiral</p>	417	85	1,37
148	 <p>Quiral</p>	445	90	1,95
149	 <p>Quiral</p>	520	95	3,2
150	 <p>Quiral</p>	520	90	3,26
151	 <p>Quiral</p>	458	97	2,4

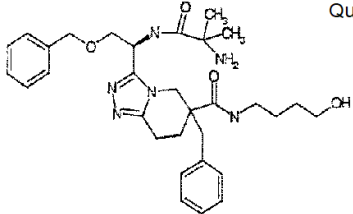
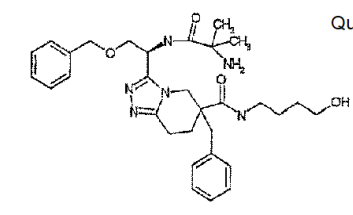
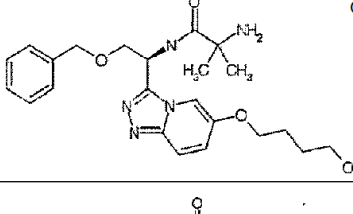
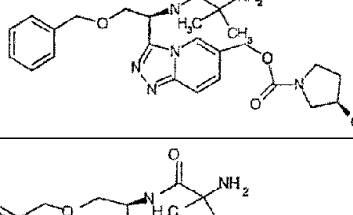
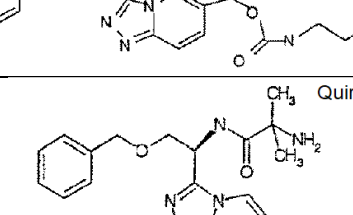
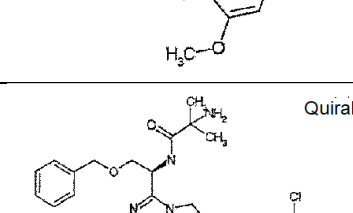
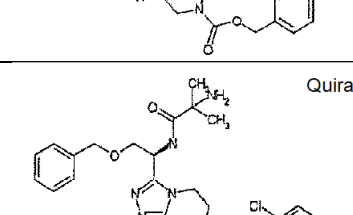
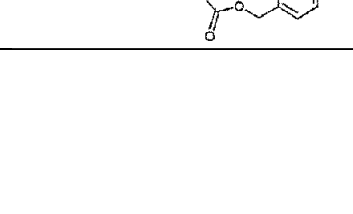
152		445	90	2,22
153		359	90	0,4
154		463	95	1,81
155		539	95	2,9
156		445	95	2,08
157		463	95	2,17
158		477	85	1,95
159		397	98	1,5

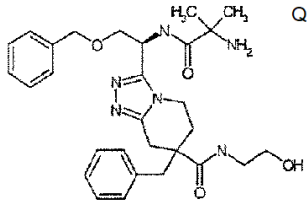
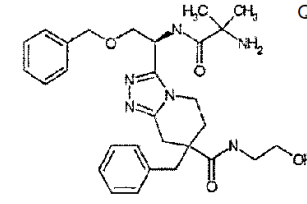
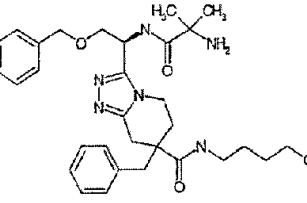
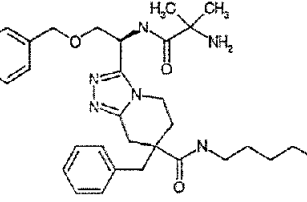
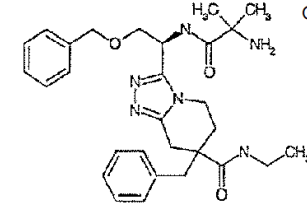
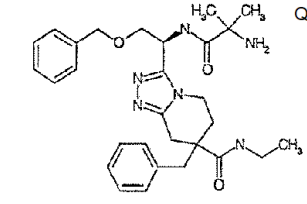
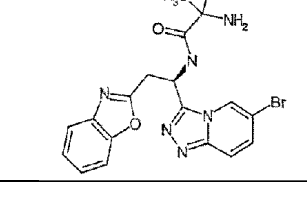
160	 <p>Quiral</p>	397	94	1,13
161		385	95	
162	 <p>Quiral</p>	412	100	1,6
163	 <p>Quiral</p>	499	95	2,03
164	 <p>Quiral</p>	549	94	2,56
165	 <p>Quiral</p>	379	98	1,5
166	 <p>Quiral</p>	497	96	2,58

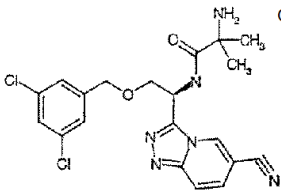
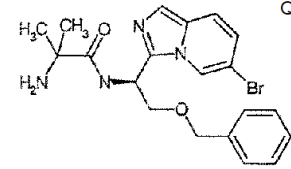
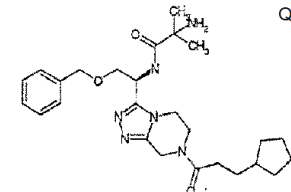
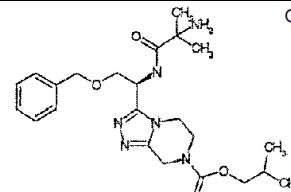
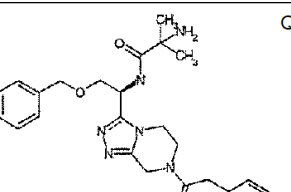
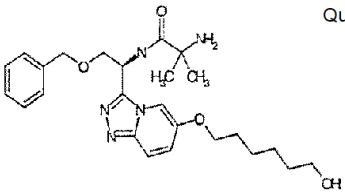
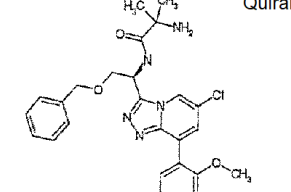
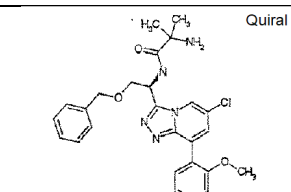
167		499	96	2,85
168	Quiral 	471	95	2,43
169	Quiral 	485	95	2,5
170	Quiral 	513	94	2,7
171	Quiral 	368	98	1,21
172	Quiral 	491	95	2,21
173	Quiral 	447	97	2,8
174	Quiral 	467	95	2,8

175	 <p>Quiral</p>	400	95	2,34
176	 <p>Quiral</p>	453	90	2,37
177		369	98	2,58
178	 <p>Quiral</p>	499	95	1,75
179	 <p>Quiral</p>	485	90	1,6
180		423	97	5,80
181	 <p>Quiral</p>	506	94	3,2
182	 <p>Quiral</p>	465	100	2,8

183	 <p>Quiral</p>	430	88	2,4
184		463	94	3,4
185	 <p>Quiral</p>	414	94	2,23
186	 <p>Quiral</p>	414	94	2,23
187	 <p>Quiral</p>	413	97	2,6
188	 <p>Quiral</p>	535	90	2,62
189		535	95	2,8
190		519	96	2,88 2,91

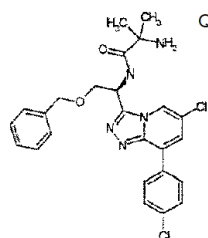
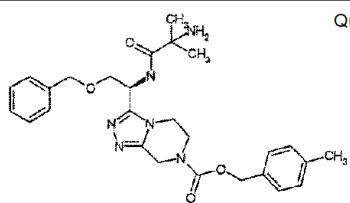
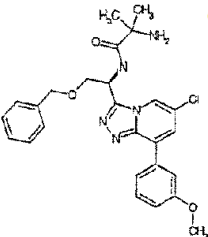
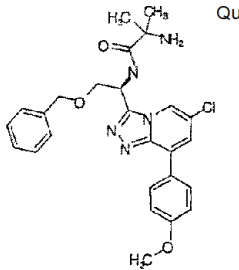
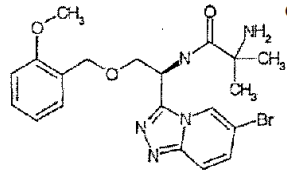
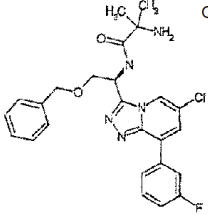
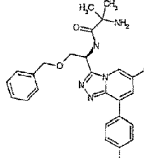
191	 <p>Quiral</p>	563	90	2,76
192	 <p>Quiral</p>	563	90	2,87
193	 <p>Quiral</p>	442	98	2,5
194	 <p>Quiral</p>	497	98	
195	 <p>Quiral</p>	485	98	
196	 <p>Quiral</p>	384	95	1,67
197	 <p>Quiral</p>	527	90	2,64
198	 <p>Quiral</p>	527	84	2,56

199		535	98	2,5
200		535	95	2,8
201		563	98	2,68
202		563	98	2,9
203		519	90	2,86
204		519	90	2,94
205		444	90	1,77

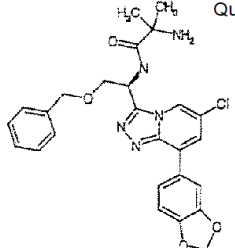
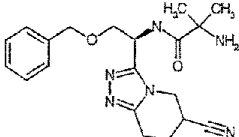
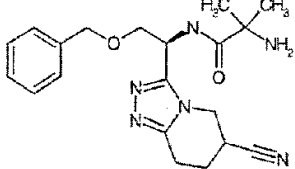
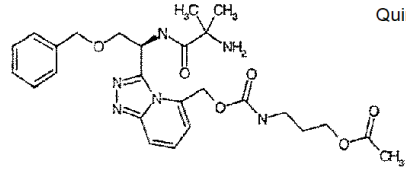
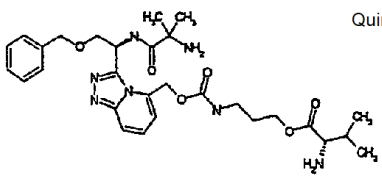
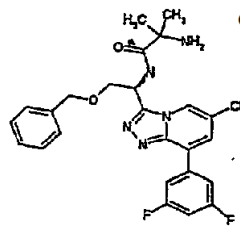
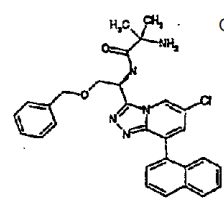
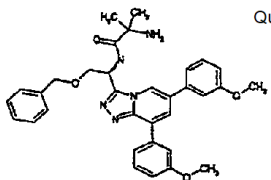
206	 <p>Quiral</p>	448	95	6,04
207	 <p>Quiral</p>	432	98	2,94
208	 <p>Quiral</p>	483	90	2,53
209	 <p>Quiral</p>	459	90	2,25
210	 <p>Quiral</p>	512	95	2,36
211	 <p>Quiral</p>	470	98	3,07
212	 <p>Quiral</p>	495	100	2,82
213	 <p>Quiral</p>	512	100	2,87

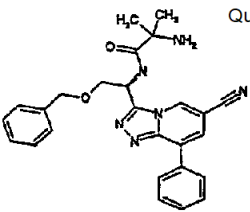
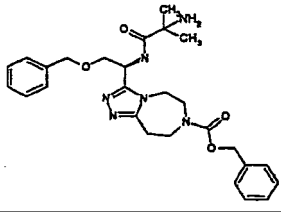
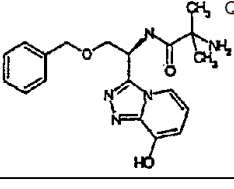
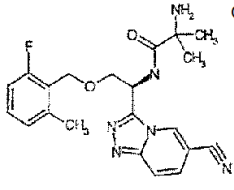
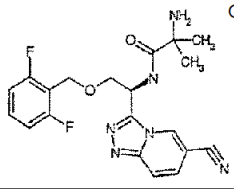
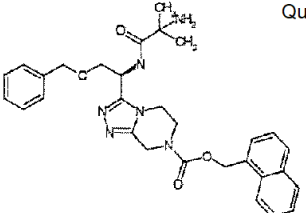
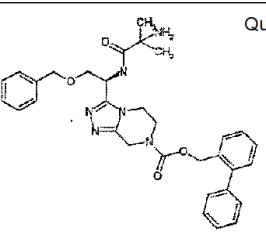
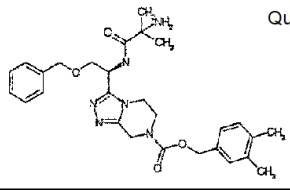
214	<p>Quiral</p>	499	100	2,87
215	<p>Quiral</p>	482	100	2,78
216	<p>Quiral</p>	532	100	2,92
217	<p>Quiral</p>	475	95	1,61
218	<p>Quiral</p>	505	85	2,41
219	<p>Quiral</p>	528	90	2,62
220	<p>Quiral</p>	521	90	2,32

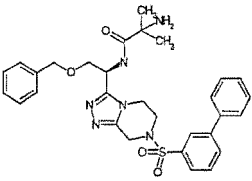
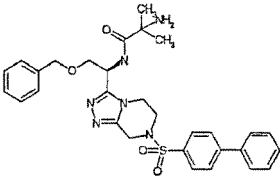
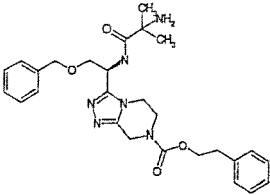
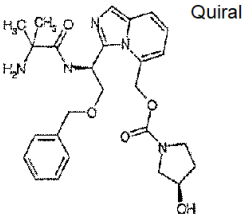
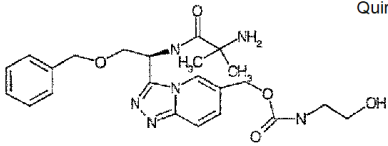
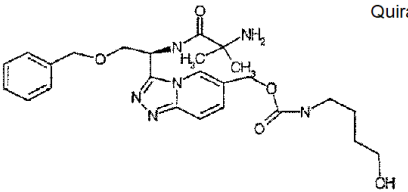
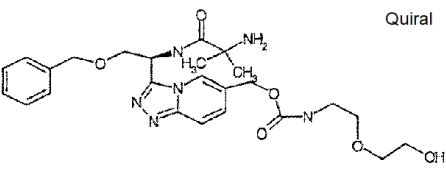
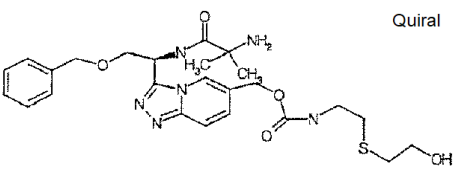
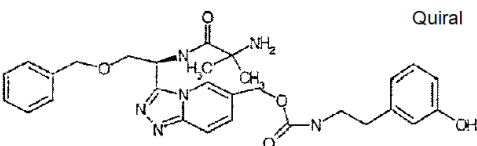
221	<p>Quiral</p>	527	90	2,49
222	<p>Quiral</p>	521	90	2,7
223	<p>Quiral</p>	561	90	2,63
224	<p>Quiral</p>	547	90	2,9
225	<p>Quiral</p>	499	94	2,4
226	<p>Quiral</p>	404	95	1,45
227	<p>Quiral</p>	507	92	2,5
228	<p>Quiral</p>	499	100	3,05

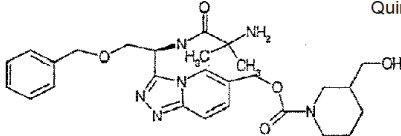
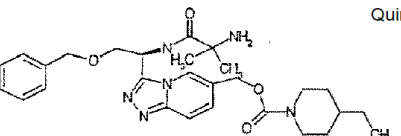
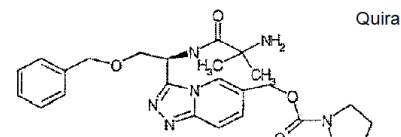
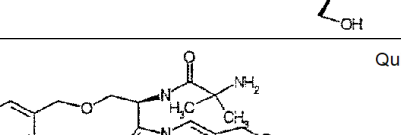
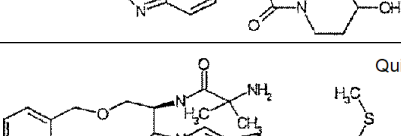
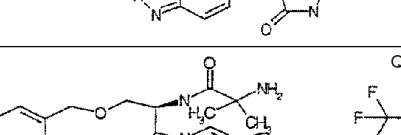
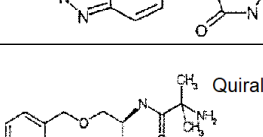
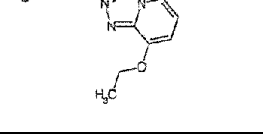
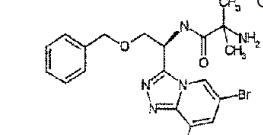
229	 <p>Quiral</p>	499	100	3,06
230	 <p>Quiral</p>	507	97	2,51
231	 <p>Quiral</p>	495	94	2,9
232	 <p>Quiral</p>	495	95	2,9
233	 <p>Quiral</p>	463	97	2,85
234	 <p>Quiral</p>	482	93	2,85
235	 <p>Quiral</p>	482	99	2,85

236	<p>Chemical structure of compound 236: A quiral molecule featuring a central benzimidazole ring system. The benzimidazole has a chlorine atom at the 2-position and a 2,4-difluorophenyl group at the 4-position. It is substituted at the 5-position with a (2-((benzyloxy)methyl)oxyethyl)carbamoyl group and a (1S,2S)-1-amino-2-methylpropan-1-yl group.</p>	500	97	2,9
237	<p>Chemical structure of compound 237: A quiral molecule featuring a central benzimidazole ring system. The benzimidazole has a chlorine atom at the 2-position and a 4-ethoxyphenyl group at the 4-position. It is substituted at the 5-position with a (2-((benzyloxy)methyl)oxyethyl)carbamoyl group and a (1S,2S)-1-amino-2-methylpropan-1-yl group.</p>	509	97	3,06
238	<p>Chemical structure of compound 238: A quiral molecule featuring a central benzimidazole ring system. The benzimidazole has a chlorine atom at the 2-position and a 4-phenoxyphenyl group at the 4-position. It is substituted at the 5-position with a (2-((benzyloxy)methyl)oxyethyl)carbamoyl group and a (1S,2S)-1-amino-2-methylpropan-1-yl group.</p>	557	92	3,4
239	<p>Chemical structure of compound 239: A quiral molecule featuring a central benzimidazole ring system. The benzimidazole has a chlorine atom at the 2-position and a 4-(methoxy)methylphenyl group at the 4-position. It is substituted at the 5-position with a (2-((benzyloxy)methyl)oxyethyl)carbamoyl group and a (1S,2S)-1-amino-2-methylpropan-1-yl group.</p>	495	87	2,68
240	<p>Chemical structure of compound 240: A quiral molecule featuring a central benzimidazole ring system. The benzimidazole has a chlorine atom at the 2-position and a 2-fluorophenyl group at the 4-position. It is substituted at the 5-position with a (2-((benzyloxy)methyl)oxyethyl)carbamoyl group and a (1S,2S)-1-amino-2-methylpropan-1-yl group.</p>	559	98	3,4
241	<p>Chemical structure of compound 241: A quiral molecule featuring a central benzimidazole ring system. The benzimidazole has a chlorine atom at the 2-position and a 4-cyanophenyl group at the 4-position. It is substituted at the 5-position with a (2-((benzyloxy)methyl)oxyethyl)carbamoyl group and a (1S,2S)-1-amino-2-methylpropan-1-yl group.</p>	489	80	2,6

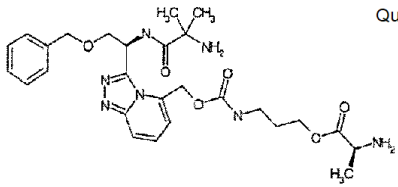
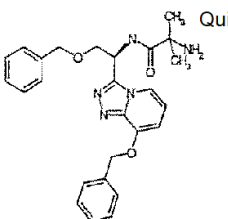
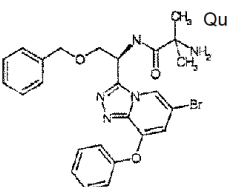
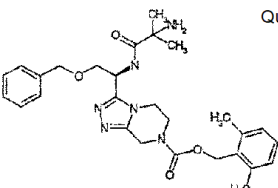
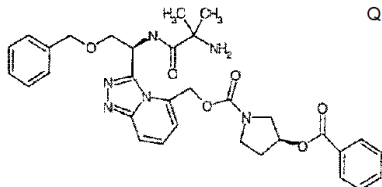
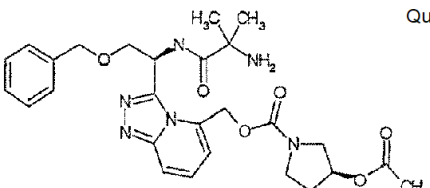
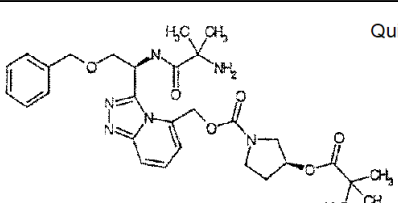
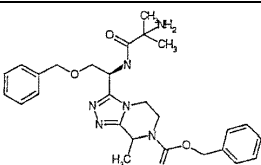
242	 <p>Quiral</p>	508	90	2,85
243	 <p>Quiral</p>	383	90	1,96
244	 <p>Quiral</p>	383	88	2,19
245	 <p>Quiral</p>	527	96	2,8
246	 <p>Quiral</p>	584	90	2,44
247	 <p>Quiral</p>	500	98	2,94
248	 <p>Quiral</p>	514	100	3,1
249	 <p>Quiral</p>	566	94	3,28

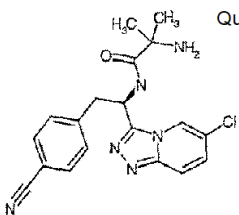
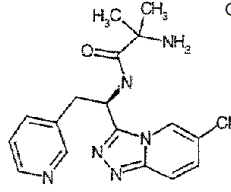
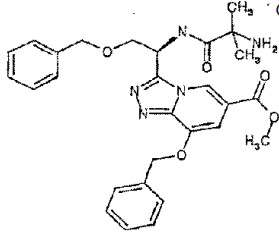
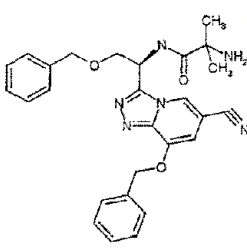
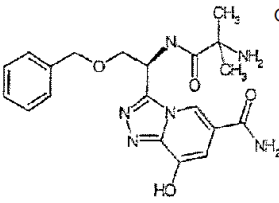
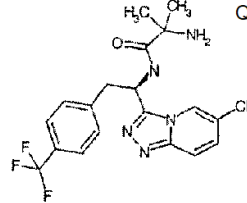
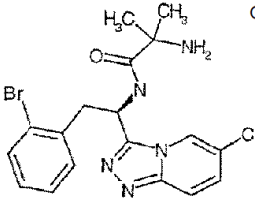
250	 <p>Quiral</p>	455	98	2,55
251		507	82	2,2
252	 <p>Quiral</p>	370	95	1,38
253	 <p>Quiral</p>	411	96	5,19
254	 <p>Quiral</p>	415	95	4,67
255	 <p>Quiral</p>	543	91	2,76
256	 <p>Quiral</p>	569	94	2,88
257	 <p>Quiral</p>	521	93	2,74

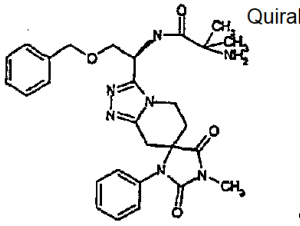
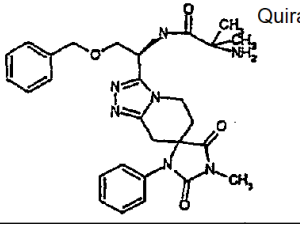
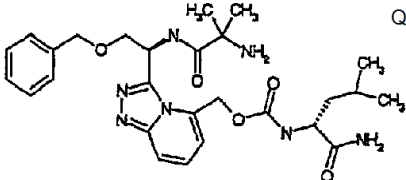
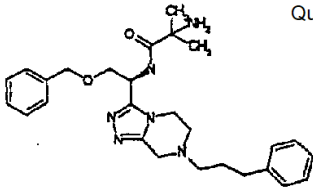
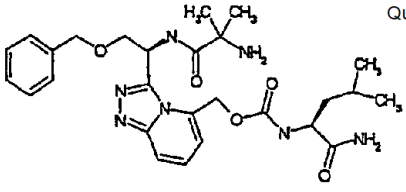
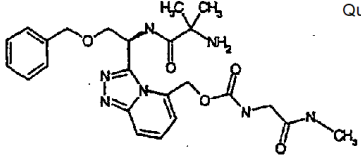
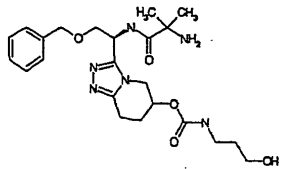
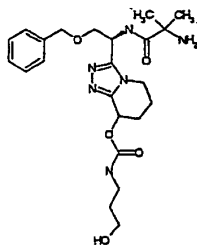
258		575	98	2,79
259		575	92	2,74
260		507	90	2,43
261	 Quiral	496	98	2,62
262	 Quiral	471	98	2,38
263	 Quiral	499	95	2,58
264	 Quiral	515	98	2,50
265	 Quiral	531	92	2,62
266	 Quiral	547	92	2,93

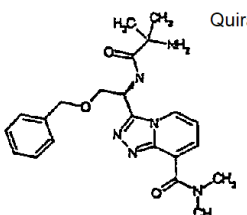
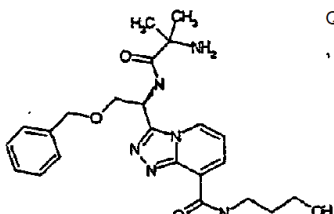
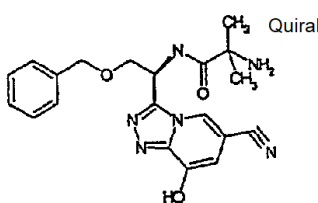
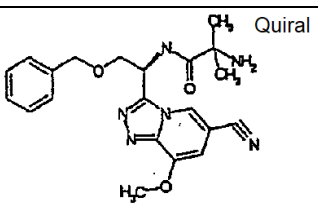
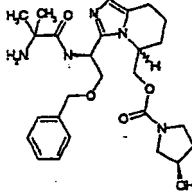
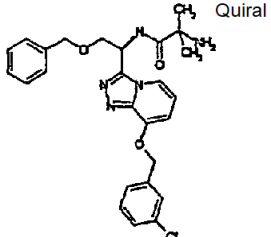
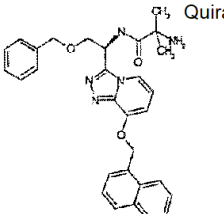
267	 Quiral	525	98	2,84
268	 Quiral	525	96	2,76
269	 Quiral	511	99	2,73
270	 Quiral	511	98	2,62
271	 Quiral	501	95	2,83
272	 Quiral	523	96	2,93
273	 Quiral	398	93	1,90
274	 Quiral	477	95	2,41
275	 Quiral	394	95	2,57

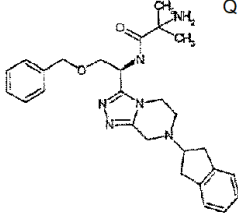
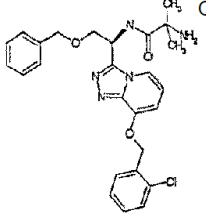
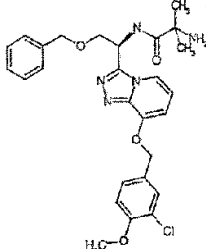
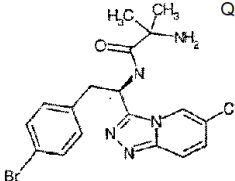
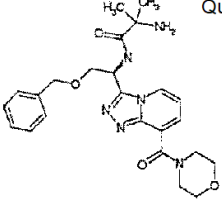
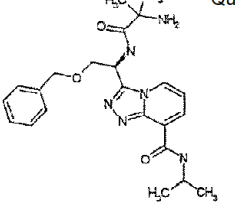
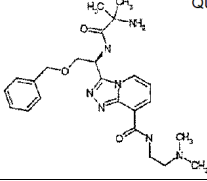
276	<p>Quiral</p>	429	94	4,73
277	<p>Quiral</p>	491	95	2,17
278	<p>Quiral</p>	412	95	2,07
279	<p>Quiral</p>	541	95	3,13
280	<p>Quiral</p>	555	95	3,18
281	<p>Quiral</p>	555	95	3,13
282	<p>Quiral</p>	542	90	2,16
283	<p>Quiral</p>	556	90	2,22

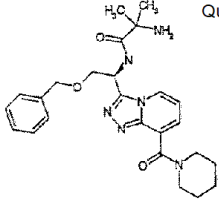
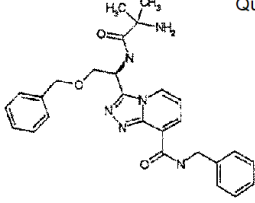
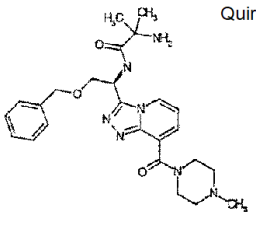
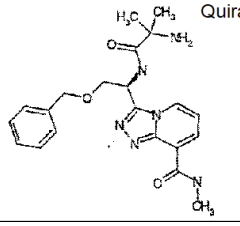
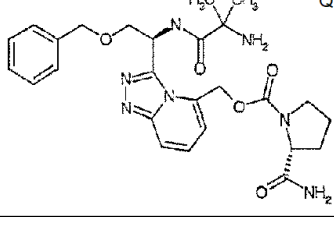
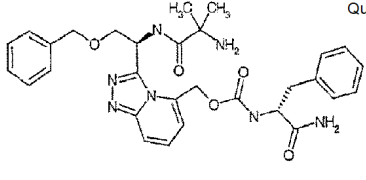
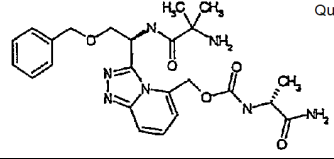
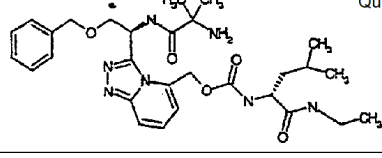
284		Quiral	556	90	2,22
285		Quiral	460	95	2,54
286		Quiral	525	90	2,07
287		Quiral	521	90	2,72
288		Quiral	601	90	3,34
289		Quiral	539	90	2,85
290		Quiral	581	90	3,33
291			507	90	2,42

292	 <p>Chemical structure of compound 292, labeled "Quiral". It features a 4-cyano-2-(2-(2-chloroquinazolin-4-yl)ethyl)phenylacetamide moiety attached to a 2-amino-2-methylpropanoate group.</p>	383	97	1,47
293	 <p>Chemical structure of compound 293, labeled "Quiral". It features a 2-(2-(2-chloroquinazolin-4-yl)ethyl)pyridin-3-ylacetamide moiety attached to a 2-amino-2-methylpropanoate group.</p>	359	100	0,22
294	 <p>Chemical structure of compound 294, labeled "Quiral". It features a 2-(2-(2-(4-(benzyloxy)phenyl)-5-methoxyquinazolin-4-yl)ethyl)phenylacetamide moiety attached to a 2-amino-2-methylpropanoate group.</p>	518	95	2,80
295	 <p>Chemical structure of compound 295, labeled "Quiral". It features a 2-(2-(2-(4-(benzyloxy)phenyl)-5-(benzyloxy)quinazolin-4-yl)ethyl)phenylacetamide moiety attached to a 2-amino-2-methylpropanoate group.</p>	485	93	2,61
296	 <p>Chemical structure of compound 296, labeled "Quiral". It features a 2-(2-(2-(4-(benzyloxy)phenyl)-5-(benzyloxy)quinazolin-4-yl)ethyl)phenylacetamide moiety attached to a 2-amino-2-methylpropanoate group, with a hydroxyl group at the 6-position of the quinazolinone ring.</p>	413	91	1,39
297	 <p>Chemical structure of compound 297, labeled "Quiral". It features a 2-(2-(2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-5-chloroquinazolin-4-yl)ethyl)phenylacetamide moiety attached to a 2-amino-2-methylpropanoate group.</p>	426	100	2,59
298	 <p>Chemical structure of compound 298, labeled "Quiral". It features a 2-(2-(2-(4-(bromophenyl)-5-chloroquinazolin-4-yl)ethyl)phenylacetamide moiety attached to a 2-amino-2-methylpropanoate group.</p>	437	98	2,11

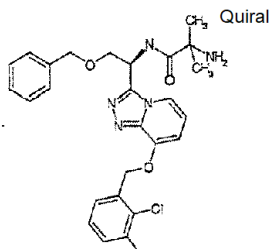
299		532	80	2,50
300		532	100	2,64
301		540	93	2,89
302		477	86	1,89
303		540	95	3,01
304		498	82	2,37
305		475	75	2,30
306		475	85	2,30

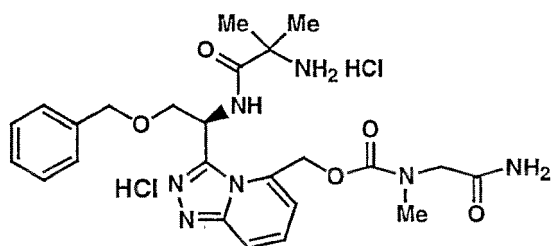
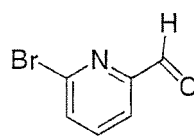
307		425	99	1,56
308		455	93	1,86
309		395	90	1,73
310		409	93	1,82
311		500	96	2,64
312		495	96	2,78
313		510	98	2,92

314	 <p>Quiral</p>	475	89	1,99
315	 <p>Quiral</p>	495	95	2,79
316	 <p>Quiral</p>	525	96	2,92
317	 <p>Quiral</p>	437	100	2,11
318	 <p>Quiral</p>	467	97	1,37
319	 <p>Quiral</p>	439	98	2,26
320	 <p>Quiral</p>	468	98	1,13

321		465	94	1,90
322		487	99	2,57
323		480	83	0,73
324		411	99	1,74
325		524	96	2,56
326		574	95	2,93
327		498	93	1,64
328		568	95	3,05

329	<p style="text-align: right;">Quiral</p>	602	93	3,08
330		372	80	1,75
331	<p style="text-align: right;">Quiral</p>	423	98	1,14
332	<p style="text-align: right;">Quiral</p>	371	90	2,14
333	<p style="text-align: right;">Quiral</p>	414	83	2,29
334		485	93	2,25
335	<p style="text-align: right;">Quiral</p>	497	98	2,63
336	<p style="text-align: right;">Quiral</p>	490	98	3,01

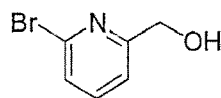
337		529	98	3,01
-----	---	-----	----	------

Ejemplo 338338A

5

A una solución de n-BuLi (2,5 M en THF, 84 ml, 0,21 mol) en tolueno (200 ml) a -10°C se añadió n-BuMgCl (2,0 M en THF, 52,5 ml, 0,105 mol) durante 10 min. La mezcla se agitó a -10°C durante 30 min, a continuación, se añadió 2,6-dibromopiridina (71,07 g, 0,3 mol) en tolueno (500 ml) mediante un embudo de adición durante 30 min. La suspensión resultante se agitó a -10°C durante 2,5 horas, a continuación, se transfirió mediante una cánula a una solución enfriada de DMF en tolueno (200 ml). A continuación, la suspensión se agitó a -10°C durante 30 min, a continuación, se añadió ácido cítrico al 30 % (300 ml). Después de agitar durante 30 min, la fase orgánica se lavó con agua (300 ml), salmuera (200 ml), y se secó con sulfato de sodio. Tras la filtración, el filtrado se concentró para dar **338A** en forma de un sólido de color amarillo claro (54,2 g). Tiempo de retención de HPLC(A) 1,88 min.

10

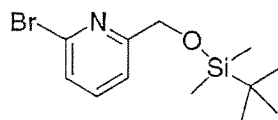
338B

15

A una solución en agitación de **338A** (29,0 g, 0,151 mol) en metanol (600 ml) enfriada a 12°C en un baño de agua se añadió borohidruro de sodio (5,89 g, 0,16 mol) en lotes pequeños durante 20 min. No se dejó que la temperatura subiera por encima de 23°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h más y a continuación se inactivó cuidadosamente con HCl al 10 % enfriado en hielo hasta pH 2 (total de 64 ml). La mezcla de reacción se concentró al vacío, generando una espumación considerable. El residuo se volvió a disolver en cloruro de metileno (250 ml) y se agitó con una solución de carbonato de potasio al 5 % (150 ml, a pH 8). La capa acuosa se extrajo dos veces con cloruro de metileno (250 ml cada vez). La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato de sodio, se filtró a través de sulfato de magnesio, y se concentró al vacío para dar **338B** en forma de un aceite de color amarillo, (27,65 g). El compuesto cristaliza lentamente para dar un sólido de color amarillo. EM (M+H+) 188, 190; Tiempo de retención de HPLC(A) 1,99 min.

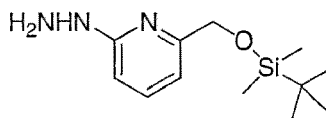
20

25

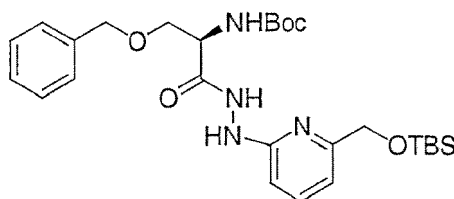
338C

A una solución en agitación de **338B** (25,0 g, 0,129 mol) en DMF (200 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de

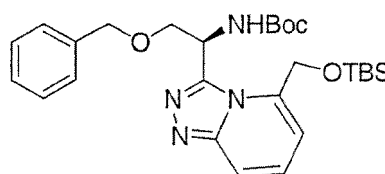
argón se añadió imidazol (17,56 g, 0,258 mol) y a continuación, una vez el imidazol se hubo disuelto, cloruro de *terc*-butilsililo (23,27 g, 0,155 mol) en una porción. Se notó una leve endotermia. Después de agitar durante 16 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua/hielo (500 ml) y se extrajo con 3x250 ml hexanos. Los extractos de hexano se combinaron, y la combinación se lavó dos veces con agua (150 ml) y una vez con salmuera. Tras secar la fase orgánica con sulfato de sodio, se filtró a través de sulfato de magnesio, y se sometió a arrastre para dar **338C** en forma de un aceite de color amarillo claro (39,15 g). EM (M+H) 302, 304; Tiempo de retención de HPLC(A) 4,56 min.

338D

Un matraz de 3 bocas de 1 l se llenó con una solución de **338C** (38,5 g, 0,127 mol) en piridina (500 ml) y se trató con hidrazina (40 ml, 1,28 mol) en una porción. Se notó una leve endotermia. La mezcla de reacción se agitó y se calentó a temperatura de reflujo bajo atmósfera de argón (temperatura del recipiente 109-111 °C) durante 45 h. Después de enfriar a temperatura ambiente en un baño de hielo, se añadió bicarbonato de sodio sólido (11 g). La mezcla se agitó durante 1 h y se arrastró para obtener un aceite de color amarillo. La adición de agua (200 ml) condujo a la formación de un sólido con ayuda de cristales semilla. La masa sólida se rompió, se recogió y se lavó con agua (5x100 ml). Para acelerar el secado, el sólido se disolvió en éter (500 ml), se lavó una vez con salmuera, se secó con sulfato de sodio, y se filtró a través de sulfato de magnesio. La capa orgánica se concentró al vacío para dar **338D** en forma de un sólido de color crema (31,5 g). EM (M+H+) 254; Tiempo de retención de HPLC(A) 2,53 min.

338E

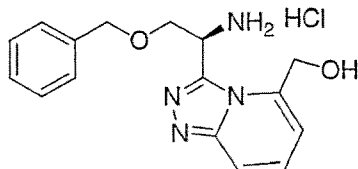
Un matraz de 3 bocas de 1 l (secado al horno) se llenó con N-(*terc*-butoxicarbonil)-D-serina (35,74 g, 0,12 mol) en THF (250 ml) y se enfrió a -13°C (baño de isopropanol/hielo) bajo atmósfera de argón. N-Metilmorfolina (13,74 ml, 0,125 mol) se añadió en una porción (la temperatura aumenta temporalmente a 2°C). Una vez que la temperatura volvió a bajar a -13°C, se añadió cloroformiato de isobutilo (15,69 ml, 0,12 mol) a una velocidad tal que se pudiera mantener la temperatura por debajo de -10°C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min y a continuación una solución de **338D** (30,4 g, 0,12 mol) en THF (100 ml) se añadió durante 15 min, sin dejar que la temperatura aumentara por encima de -5,5°C durante este proceso de adición. El embudo de adición se enjuagó con THF (25 ml) y la suspensión de reacción de color amarillo se agitó durante 90 min. La reacción se inactivó a -10°C con una solución saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (500 ml). La combinación de extractos orgánicos se lavó con salmuera una vez, ácido cítrico al 10 %, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se secó con sulfato de sodio. Tras filtrar a través de sulfato de magnesio, los compuestos volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se volvió a arrastrar en cloruro de metileno/hexanos para dar **338E** en forma de una espuma de color amarillo (63,97 g). EM (M+H+) 531; Tiempo de retención de HPLC(A) 3,91 min.

338F

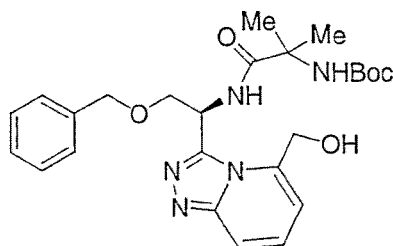
A una solución en agitación de **338E** (93,6 g, 0,177 mol) en THF (800 ml) a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno se añadió trietilamina (196 ml, 1,41 mol). Después de 10 min, se añadió diclorotrietilfosfina (194,2 g, 0,583 mol) en porciones durante 10 min. La mezcla se agitó y lentamente se calentó hasta temperatura ambiente durante la noche (~20 h). Los compuestos volátiles se eliminaron, y el residuo se filtró a través de una columna corta de gel de sílice, enjuagando la con hexano/acetato de etilo (1:2). La combinación de filtrados se evaporó para dar **338F** en bruto (200 g, mezclado con óxido de trietilfosfina). EM: (M+H+) 513; Tiempo de retención de HPLC(A) 4,30 min.

Un procedimiento alternativo: A una solución en agitación de **338E** (63,95 g, 0,12 mol) en THF (800 ml) a -73°C bajo

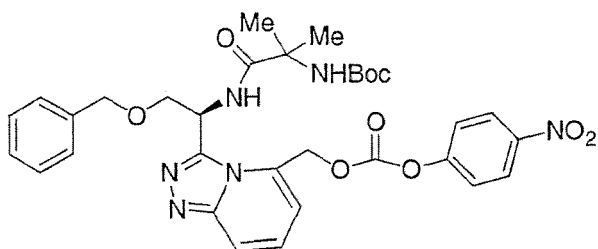
atmósfera de argón se añadió trietilamina (134 ml, 0,964 mol). Después de 15 min, se añadió diclorotrietilfosfina (132,49 g, 0,398 mol) en porciones durante 30 min, se agitó 1 h y a continuación se llevó a -10°C sustituyendo el baño de acetona fría por agua a temperatura ambiente. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara desde -10°C hasta temperatura ambiente *in situ* durante una noche, después se filtró a través de celite y se concentró al vacío. El sólido resultante se disolvió en cloruro de metileno (750 ml), se enfrió a 0°C y se trató con ácido cítrico al 10 % enfriado con hielo (100 ml). La mezcla se agitó rápidamente durante 5 min, la fase orgánica se lavó con agua una vez, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se volvió a arrastrar para dar **338F** en forma de un sólido de color tostado (167,74 g, contaminado con óxido de trietilfosfina).

338G

A metanol (400 ml) a 2°C se añadió cloruro de acetilo (100 g) gota a gota durante 20 min. Después de agitar durante 30 min, la solución se llevó a temperatura ambiente durante 45 min. La solución de metanol se añadió directamente al **338F** en bruto (<167 g, -0,12 mol) y la mezcla se agitó durante 3 h, se concentró al vacío a temperaturas inferiores a 30°C , y a continuación el residuo de color marrón se suspendió en THF (500 ml) durante 30 min. El sólido resultante se recogió por filtración, y se volvió a suspender en THF (500 ml) durante 30 min. Tras la filtración, el sólido se secó al vacío a 40°C para dar **338G** en forma de un sólido de color amarillo claro (38,6 g). EM (M+H) 299; Tiempo de retención de HPLC(A) 1,65 min.

338H

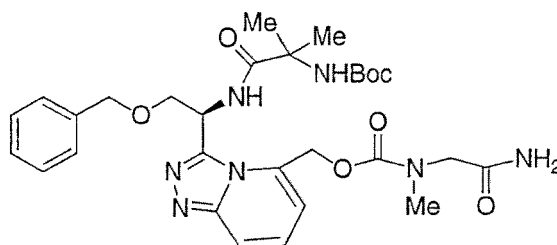
A una suspensión en agitación de N-(*tert*-butoxicarbonil)- α -metilalanina (24,39 g, 0,120 mol) y HOBT (18,37 g, 0,120 mol) en cloruro de metileno a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón se añadió EDAC (22,83 g, 0,120 mol) en forma de un sólido durante 10 min. La solución resultante se agitó 1 h y después se añadió (filtrando a través de un lecho de algodón) a una solución de **338G** (~0,120 mol) y N-metilmorfolina (19,79 ml, 0,18 mol) en cloruro de metileno a temperatura ambiente. Después de agitar durante 45 h, la mezcla de reacción se agitó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 ml) durante 30 min. Las fases se separaron y el extracto orgánico se lavó con salmuera una vez, ácido cítrico al 10 % (a pH 3) y de nuevo una vez con salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró, y el filtrado se evaporó parcialmente (hasta ~250 ml de volumen) y se añadió éter (~100 ml). El sólido resultante se filtró para dar **338H** en forma de un sólido incoloro (30,10). El licor madre se concentró y se recristalizó en cloroformo (50 ml) y hexanos (suficiente para ocasionar turbidez en la solución en ebullición) para obtener 3,45 g más. Ambos sólidos se combinaron para dar **338H** (33,55 g). pf $155-157^{\circ}\text{C}$. EM (M+H+) 484; Tiempo de retención de HPLC(A) 2,85 min.

338I

A una suspensión de **338H** (25,63 g, 0,053 mol) en cloruro de metileno (300 ml) a 0°C se añadió piridina (9,0 ml, 0,111 mol). Después de 10 min, se añadió lentamente cloroformiato de para-nitrofenilo (21,4 g, 0,106 mol) bajo atmósfera de nitrógeno y la reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró, y

la torta sólida se enjuagó con cloruro de metileno (100 ml). El filtrado se concentró al vacío, se añadieron acetato de etilo y éter (200 ml, 1:1) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos- El sólido se filtró, y se recogió el producto en bruto. El sólido se volvió a suspender en acetato de etilo y éter (200 ml, 1:1) tres veces para dar **338I** en forma de un sólido incoloro (38,5 g). EM (M+H+) 649; Tiempo de retención de HPLC(A) 3,68 min.

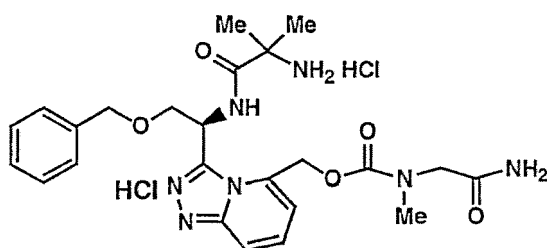
5

338J

A una suspensión de sarcosinamida (2,61 g, 29,6 mmol) en THF anhidro (250 ml) a 2°C se añadió **338I** sólido (16,0 g, 24,7 mmol) durante 10 min. La mezcla de color amarillo se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Tras la concentración, el residuo espumoso de color amarillo resultante se diluyó con acetato de etilo (600 ml) y se lavó con NaOH 1 N frío (7x100 ml), agua (100 ml) y se secó con sulfato de magnesio. La capa orgánica se concentró al vacío para obtener el **338J** en bruto en forma de un sólido incoloro (14,38 g). El material se pudo purificar adicionalmente mediante cromatografía en columna, eluyendo con metanol al 10 % en cloruro de metileno para obtener el 338J puro (10,47 g). EM (M+H+) 531; Tiempo de retención de HPLC(A) 3,91 min.

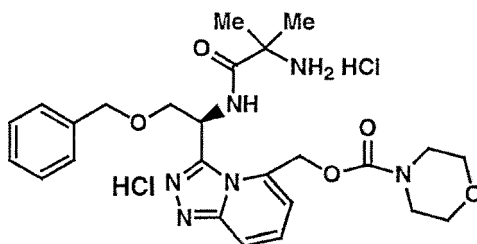
10

15

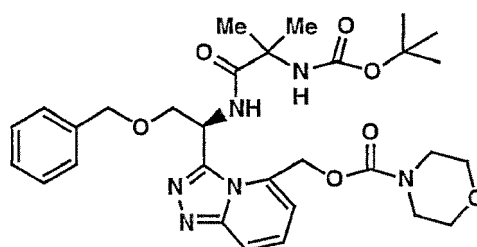
338

HCl gas (67,8 g, 1,86 mol) se burbujeó a través de isopropanol enfriado en hielo (200 ml). La solución resultante se enfrió a 5°C y se añadió **338J** (13,8 g, 23,1 mmol) sólido en porciones durante 5 min. Tras 30 min a 0°C, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min más antes de concentrar al vacío. El líquido viscoso resultante se agitó con isopropanol (100 ml) y el sólido incoloro resultante se recogió mediante filtración para dar **338** (12,65 g). pf 151,4-152,6°C; EM (M+H+) 498; Tiempo de retención de HPLC(A) 1,723 min.

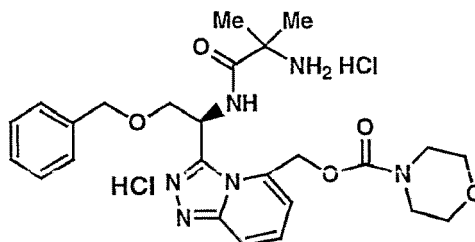
20

Ejemplo 339

25

339A

A una suspensión en agitación del compuesto intermedio **338I** (37,41 g, 0,058 mol) y trietilamina (12,06 ml, 0,087 mol) en THF (300 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón se añadió morfolina (5,53 ml, 0,063 mol) durante 2 minutos. Se formó una solución de color amarillo en 5 min y la reacción se agitó durante la noche. Después de 15 h, la solución de reacción se concentró al vacío y se volvió a disolver en EtOAc (800 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5x125 ml), una vez con hidrogenosulfato de potasio al 5 % (200 ml), salmuera, y una vez con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar una espuma incolora, 37,5 g. Este material se recristalizó dos veces en acetato de etilo:hexano 5:4 para dar **339A** en forma de un sólido incoloro (30,95 g). pf 104-106°C, EM (M+H⁺) 597; Tiempo de retención de HPLC(A) 3,58 min.

339

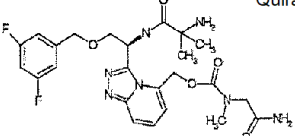
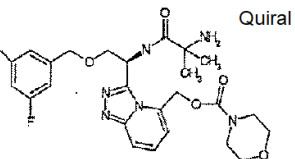
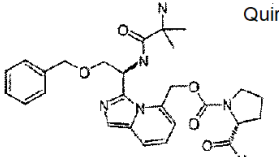
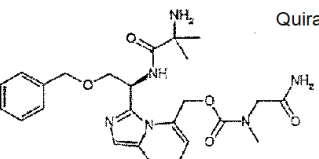
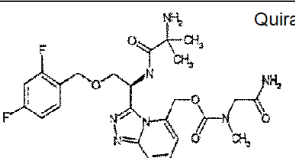
Se añadió cloruro de acetilo (50 ml, 0,637 mol) gota a gota durante 30 min a metanol seca (200 ml) a 0°C. Después de 30 min, la mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó 1 h, después se añadió a **339A** sólido (30,2 g, 0,051 mol). Después de 4 h, la mezcla de reacción se concentró y el sólido amorfo incoloro resultante se suspendió en THF y se sometió a sonicación durante 30 min. La filtración proporcionó un sólido amorfo incoloro que se secó a 45°C durante 15 h para obtener **339** (25,75 g). EM (M+H) 497; tiempo de retención de HPLC(A) 2,73 min. análisis elemental CHN: C25H32N6O52HCl

20 Los siguientes ejemplos se prepararon usando procedimientos que se han descrito en los esquemas de síntesis generales y en los ejemplos de trabajo anteriores, utilizando los materiales de partida adecuados tal como conoce el experto en la materia.

Número de compuesto	Estructura	Masa M+H	Pureza HPLC (%)	Retención HPLC (min)
340	Quiral	512	95	1,73
341	Quiral	511	95	2,07

25 Los compuestos 316 y 347 son Ejemplos de referencia.

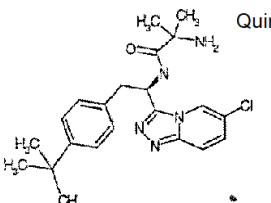
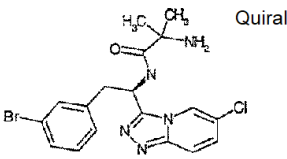
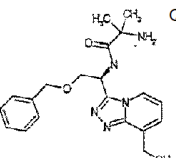
Número de compuesto	Estructura	Masa M+H	Pureza HPLC (%)	Retención HPLC (min)
342	Quiral	524	96	2,56
343	Quiral	455	95	3,33

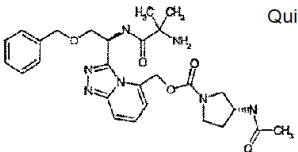
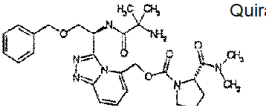
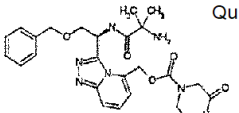
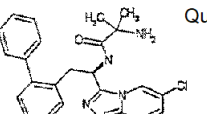
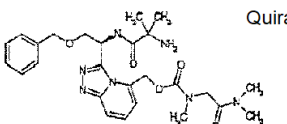
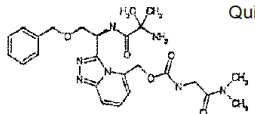
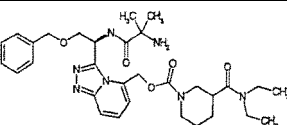
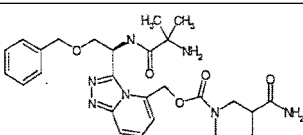
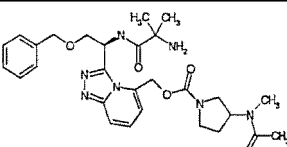
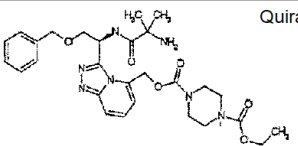
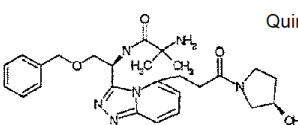
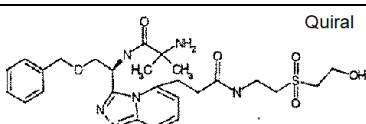
344		534	97	1,85
345		533	98	2,3
346		523	96	4,10
347		497	97	4,73
348		534	97	4,73

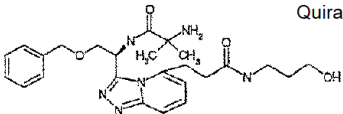
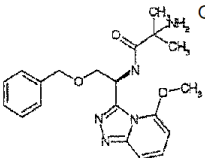
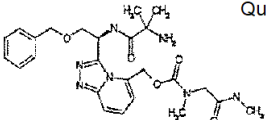
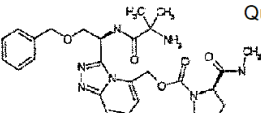
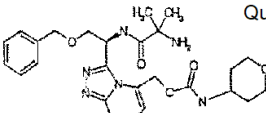
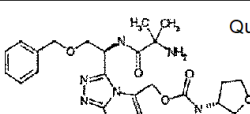
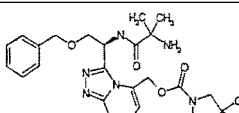
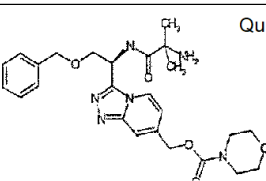
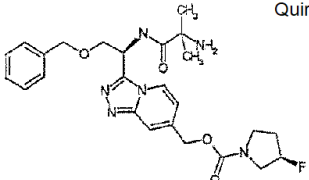
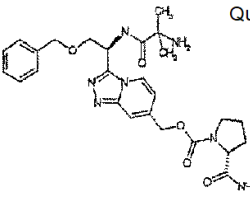
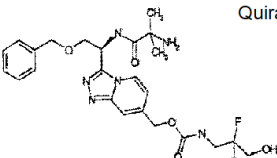
Los siguientes ejemplos se prepararon usando procedimientos que se han descrito en los esquemas de síntesis generales y en los ejemplos de trabajo anteriores, utilizando los materiales de partida adecuados tal como conoce el experto en la materia.

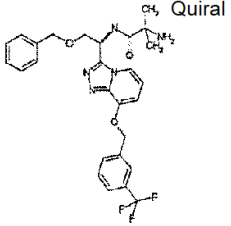
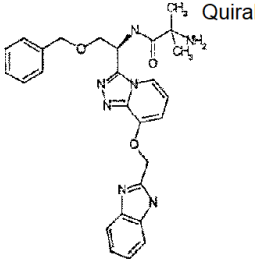
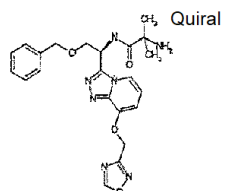
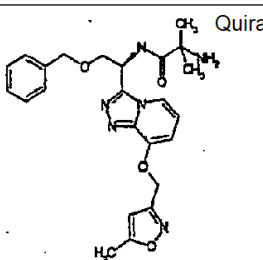
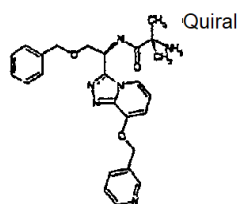
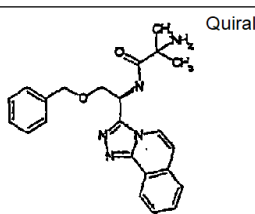
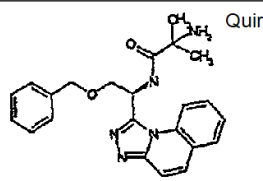
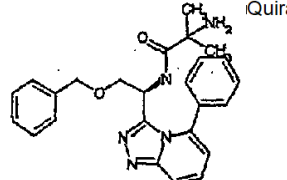
5

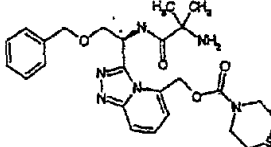
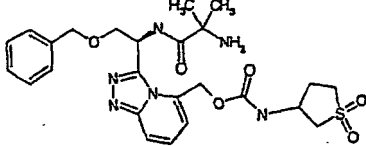
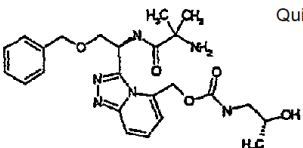
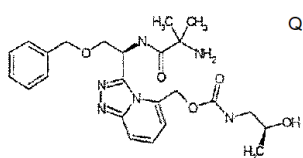
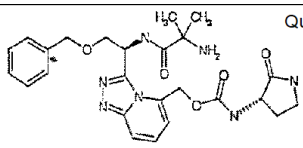
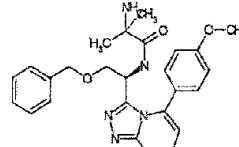
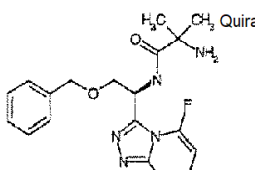
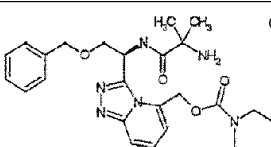
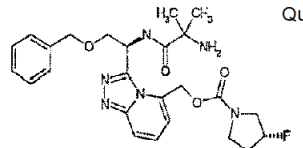
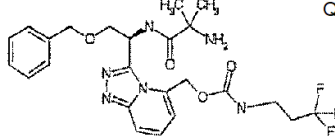
Los Ejemplos 380 y 545 a 624 son Ejemplos de referencia.

Número de compuesto	Estructura	Masa M+H	Pureza HPLC (%)	Retención HPLC (min)
349		414	94	2,67
350		437	97	2,13
351		384	99	1,28

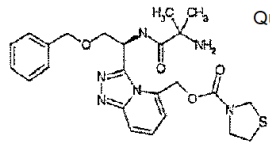
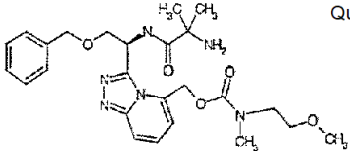
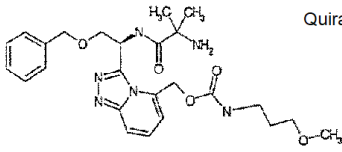
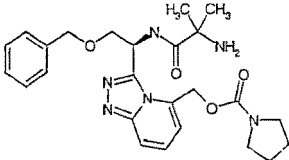
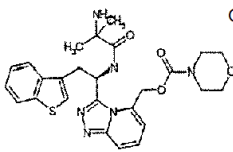
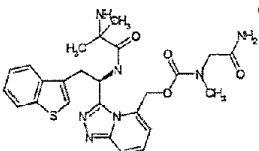
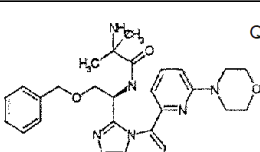
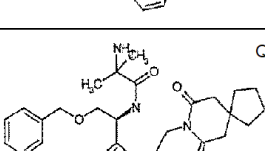
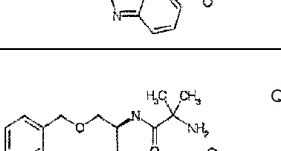
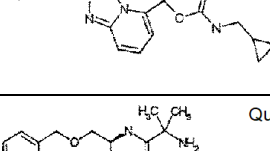
352	 Quiral	538	95	2,53
353	 Quiral	552	92	2,70
354	 Quiral	510	92	2,47
355	 Quiral	434	99	2,60
356	 Quiral	526	95	2,60
357	 Quiral	512	95	2,54
358	 Quiral	594	95	3,07
359	 Quiral	538	95	2,68
360	 Quiral	552	95	2,64
361	 Quiral	568	95	3,06
362	 Quiral	495	97	2,35
363	 Quiral	561	90	2,28

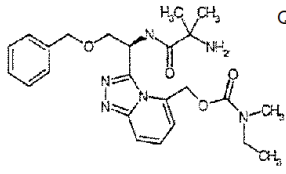
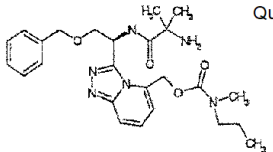
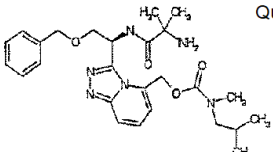
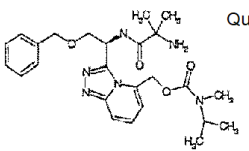
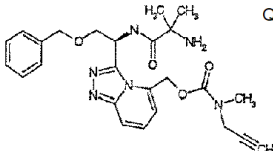
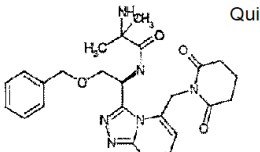
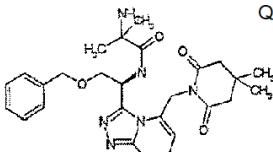
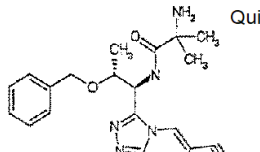
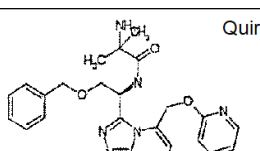
364		Quiral	483	98	2,36
365		Quiral	384	95	1,96
366		Quiral	512	95	2,48
367		Quiral	538	95	2,63
368		Quiral	511	95	2,71
369		Quiral	497	95	2,63
370		Quiral	511	95	2,74
371		Quiral	497	98	1,87
372		Quiral	499	95	2,13
373		Quiral	524	95	1,73
374		Quiral	521	90	1,77

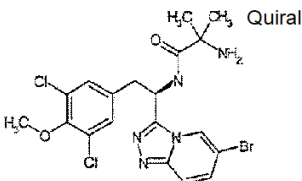
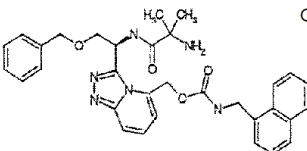
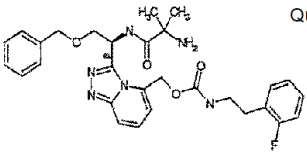
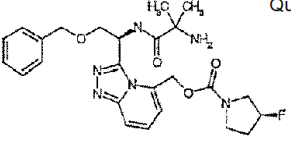
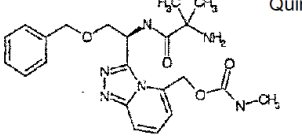
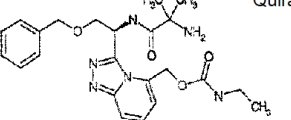
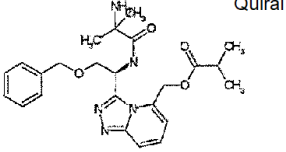
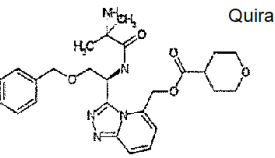
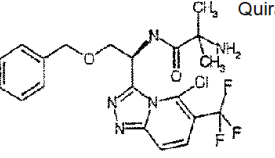
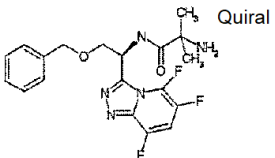
375	 Quiral	528	98	2,93
376	 Quiral	500	95	1,85
377	 Quiral	452	90	1,78
378	 Quiral	465	95	2,15
379	 Quiral	461	95	1,47
380	 Quiral	404	96	2,74
381	 Quiral	404	97	2,65
382	 Quiral	430	98	2,77

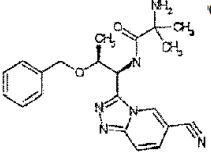
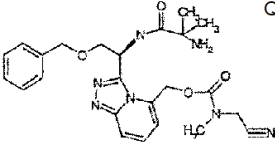
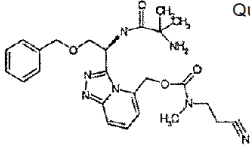
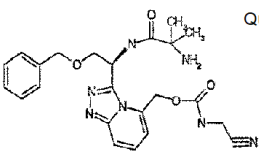
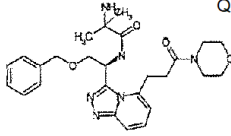
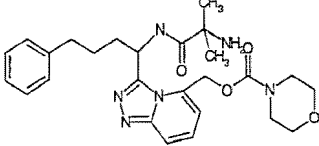
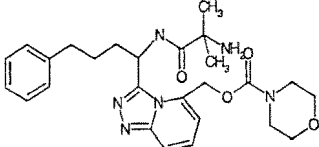
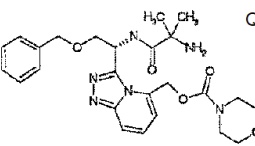
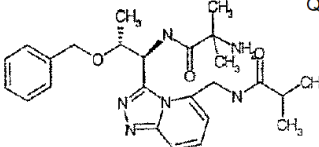
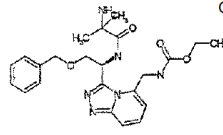
383	 Quiral	513	95	3,12
384		545	95	2,49
385	 Quiral	485	92	2,56
386	 Quiral	485	93	2,55
387	 Quiral	510	92	2,42
388	 Quiral	460	100	2,87
389	 Quiral	372	80	1,51/1,64
390	 Quiral	495	95	3,19
391	 Quiral	499	95	2,86
392	 Quiral	523	95	2,97

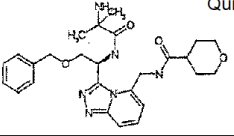
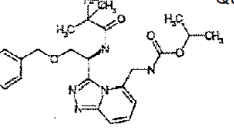
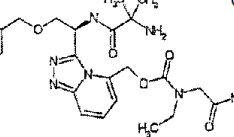
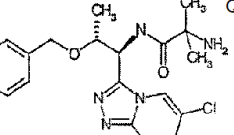
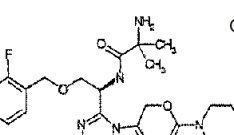
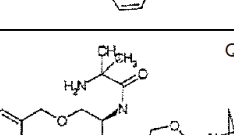
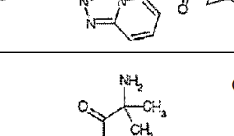
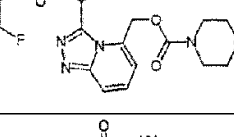
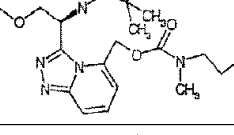
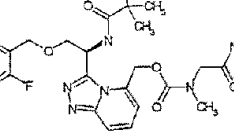
ES 2 706 578 T3

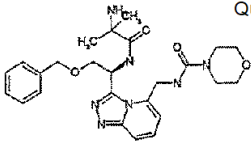
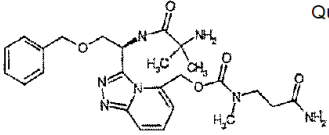
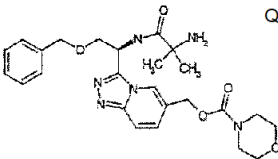
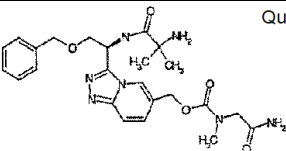
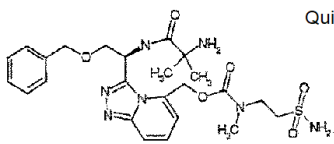
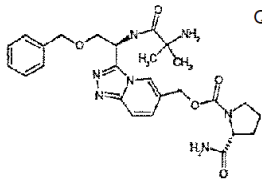
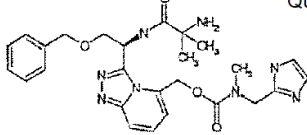
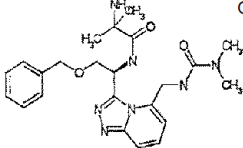
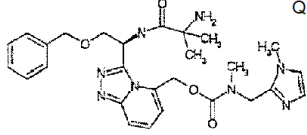
393	 Quiral	499	93	2,99
394	 Quiral	499	95	2,81
395	 Quiral	499	95	2,75
396	 Quiral	481	95	3,01
397	 Quiral	523	93	2,20
398	 Quiral	524	97	1,89
399	 Quiral	516	99	2,21
400	 Quiral	533	100	2,40
401	 Quiral	481	95	3,52
402	 Quiral	483	95	3,72

403	 Quiral	469	95	3,59
404	 Quiral	483	95	2,56
405	 Quiral	497	90	2,74
406	 Quiral	483	90	2,56
407	 Quiral	479	90	2,28
408	 Quiral	479	92	1,57
409	 Quiral	507	99	2,04
410	 Quiral	393	98	4,84
411	 Quiral	461	89	2,32

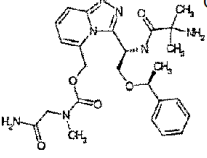
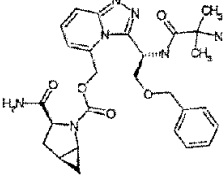
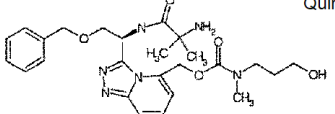
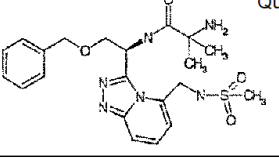
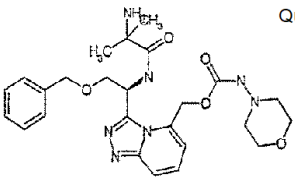
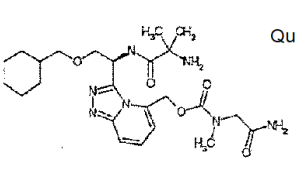
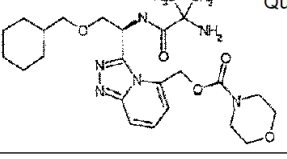
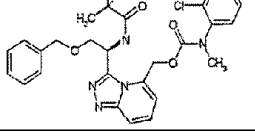
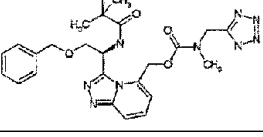
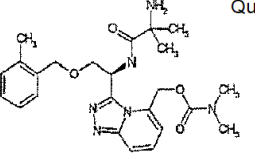
412		502	96	2,34
413		567	90	3,78
414		549	90	3,60
415		499	90	3,08
416		441	90	2,64
417		455	90	2,91
418		454	93	2,37
419		496	94	2,03
420		456	93	2,44
421		408	95	1,87

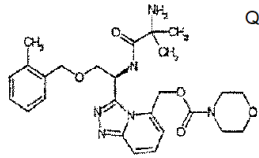
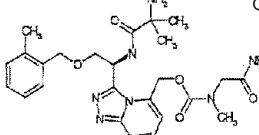
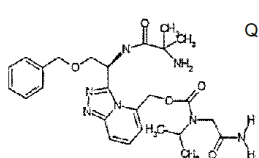
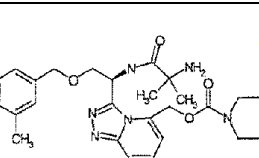
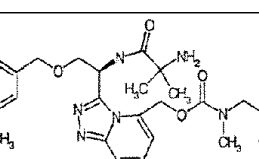
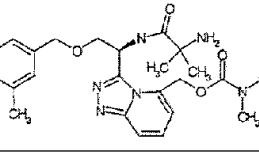
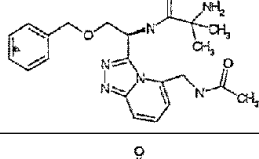
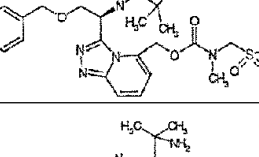
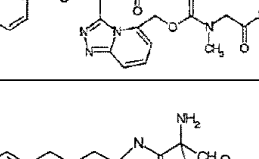
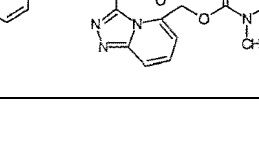
422	 Quiral	393	97	4,93
423	 Quiral	480	75	2,01
424	 Quiral	494	80	2,00
425	 Quiral	466	80	1,80
426	 Quiral	495	97	1,62
427	 Quiral	495	98	2,31
428	 Quiral	495	98	2,31
429	 Quiral	497	95	2,17
430	 Quiral	467	90	2,00
431	 Quiral	455	93	2,43

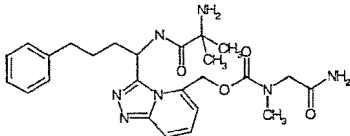
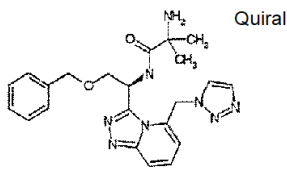
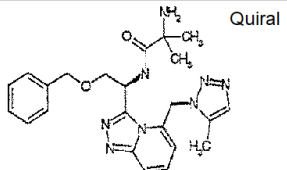
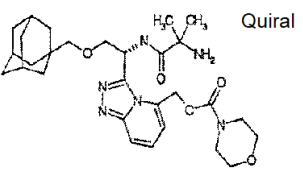
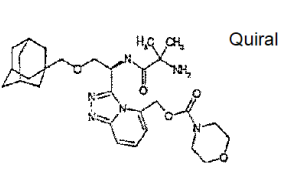
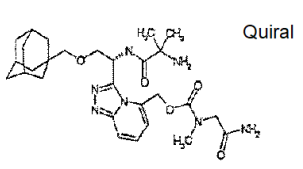
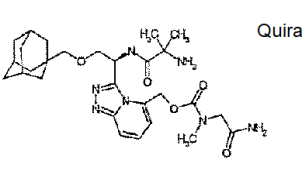
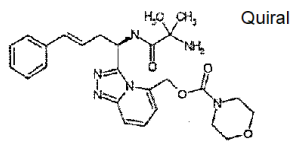
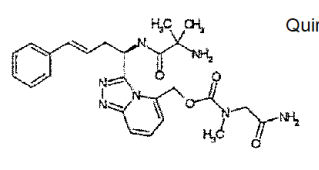
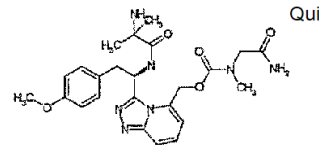
432		Quiral	495	98	2,06
433		Quiral	469	98	2,07
434		Quiral	512	90	1,94
435		Quiral	402	95	2,12
436		Quiral	533	99	4,18
437		Quiral	509	98	3,02
438		Quiral	533	98	4,13
439		Quiral	562	98	1,98
440		Quiral	534	96	1,96
441		Quiral	523	98	3,08

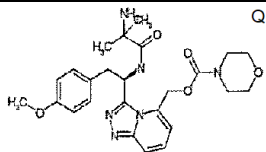
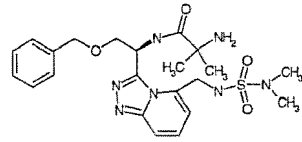
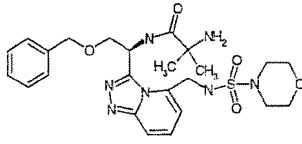
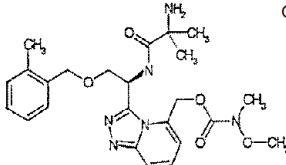
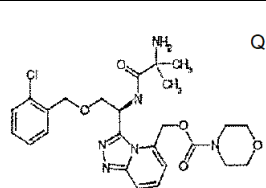
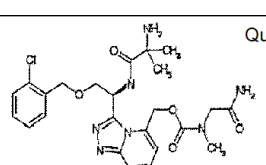
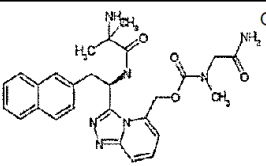
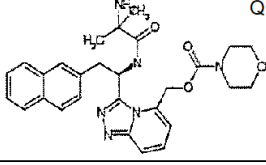
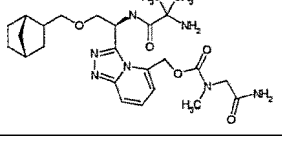
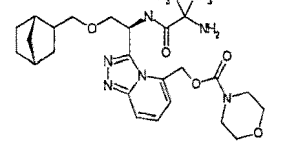
442	 <p>Quiral</p>	496	85	1,45
443	 <p>Quiral</p>	512	96	1,89
444	 <p>Quiral</p>	497	95	2,09
445	 <p>Quiral</p>	498	97	1,75
446	 <p>Quiral</p>	548	98	1,89
447	 <p>Quiral</p>	524	96	1,88
448	 <p>Quiral</p>	521	97	1,38
449	 <p>Quiral</p>	454	96	1,39
450	 <p>Quiral</p>	535	95	1,34

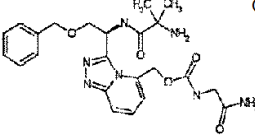
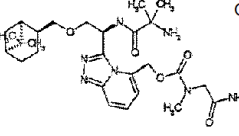
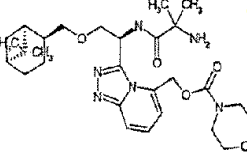
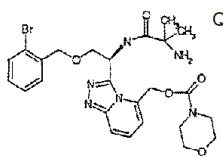
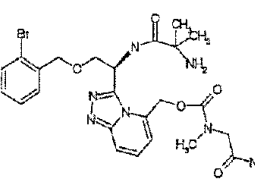
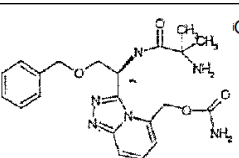
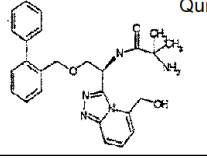
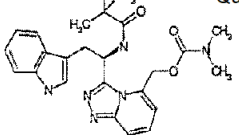
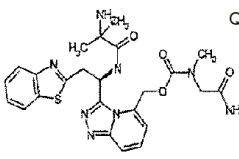
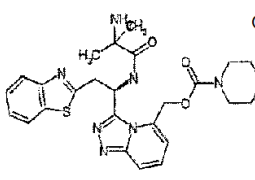
451		Quiral	538	92	2,26
452		Quiral	526	94	2,11
453		Quiral	512	90	2,04
454		Quiral	512	94	2,02
455			493	98	2,62
456		Quiral	536	98	2,20
457		Quiral	535	98	2,19
458		Quiral	510	90	2,40
459		Quiral	521	97	
460		Quiral	511	99	3,11

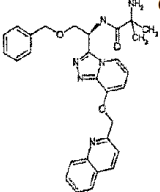
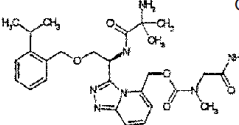
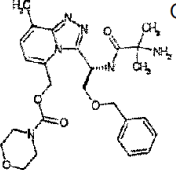
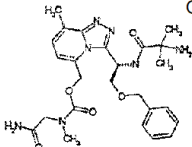
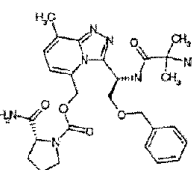
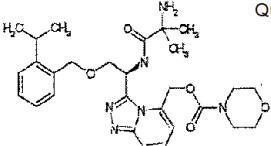
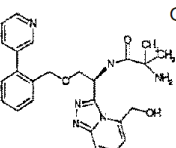
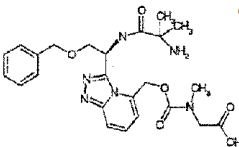
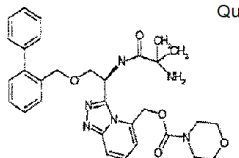
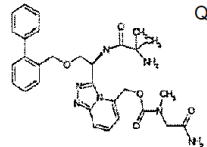
461	 Quiral	512	99	2,76
462	 Quiral	536	96	2,92
463	 Quiral	499	96	2,07
464	 Quiral	461	97	1,58
465	 Quiral	512	89	1,65
466	 Quiral	504	92	2,33
467	 Quiral	503	92	2,66
468	 Quiral	553	94	2,16
469	 Quiral	523	89	1,69
470	 Quiral	469	97	5,71

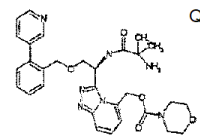
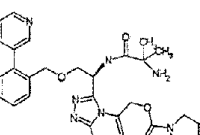
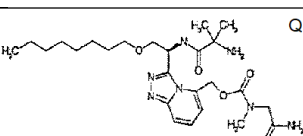
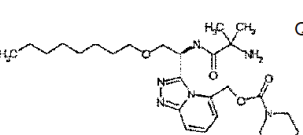
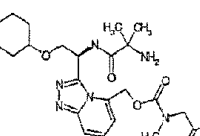
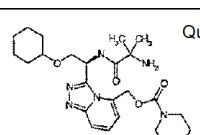
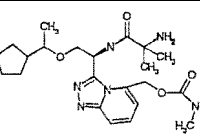
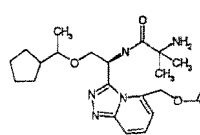
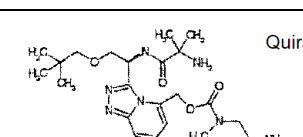
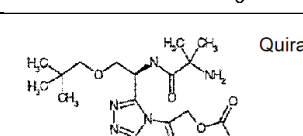
471	 Quiral	511	97	5,53
472	 Quiral	512	97	4,97
473	 Quiral	526	99	2,09
474	 Quiral	511	98	2,55
475	 Quiral	512	97	2,18
476	 Quiral	469	97	2,62
477	 Quiral	425	97	1,43
478	 Quiral	533	95	2,03
479	 Quiral	512	95	1,71
480	 Quiral	496	95	1,96

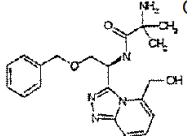
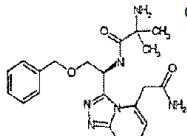
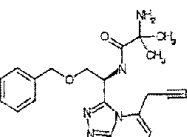
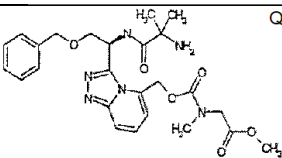
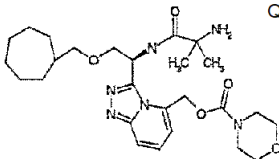
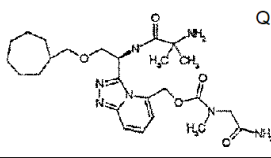
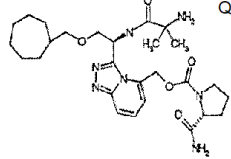
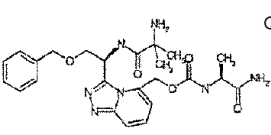
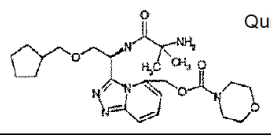
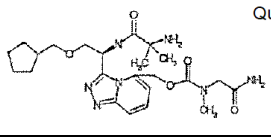
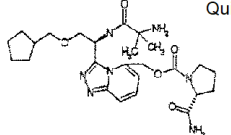
481		496	98	1,96
482		435	96	4,41
483		449	99	4,66
484		555	92	3,14
485		555	92	3,12
486		556	92	2,86
487		556	93	2,88
488		493	99	2,26
489		494	99	1,92
490		498	96	1,41

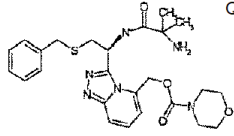
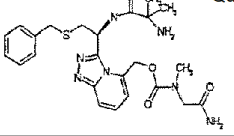
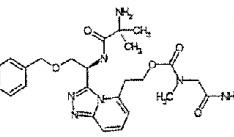
491	 Quiral	497	89	1,79
492		490	99	1,92
493		532	99	1,94
494	 Quiral	485	97	5,83
495	 Quiral	532	99	5,69
496	 Quiral	533	98	5,07
497	 Quiral	518	96	1,97
498	 Quiral	517	90	2,25
499		516	90	2,37
500		515	95	2,68

501		Quiral	484	95	1,69
502		Quiral	544	95	2,79
503		Quiral	543	92	3,01
504		Quiral	576	96	2,44
505		Quiral	577	88	2,13
506		Quiral	427	90	1,76
507		Quiral	460	100	2,56
508		Quiral	464	95	1,84
509		Quiral	525	91	1,59
510		Quiral	524	90	1,96

511	 Quiral	511	94	2,21
512	 Quiral	540	98	4,73
513	 Quiral	511	99	3,28
514	 Quiral	512	94	2,91
515	 Quiral	538	97	3,10
516	 Quiral	539	99	5,35
517	 Quiral	461	95	0,197/0,97
518	 Quiral	499	99	2,03
519	 Quiral	573	97	2,79
520	 Quiral	574	95	2,58

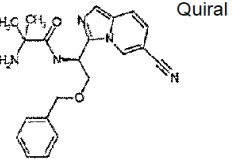
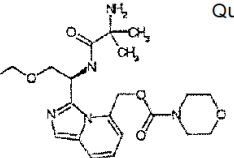
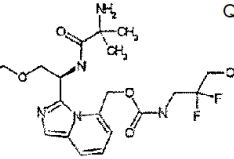
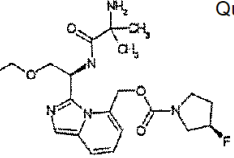
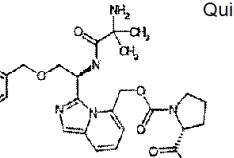
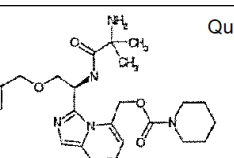
521	 Quiral	574	93	1,59
522	 Quiral	575	95	0,197/1,21
523	 Quiral	520	95	2,80
524	 Quiral	519	95	3,00
525	 Quiral	490	95	2,00
526	 Quiral	489	95	2,40
527	 Quiral	504	95	2,16
528	 Quiral	503	95	2,45
529	 Quiral	478	92	2,03
530	 Quiral	477	93	2,39

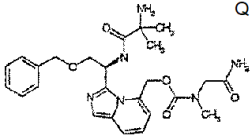
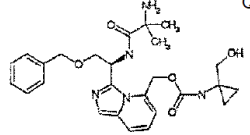
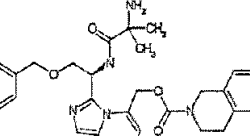
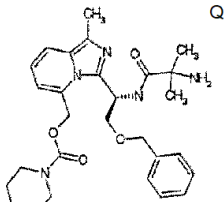
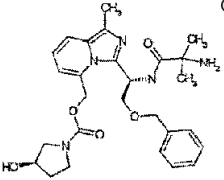
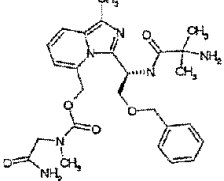
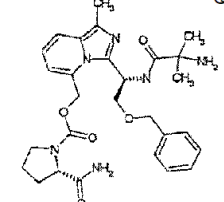
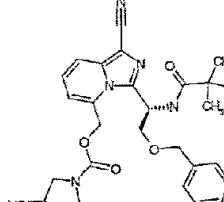
531	 Quiral	384	97	3,21
532	 Quiral	411	98	2,74
533	 Quiral	393	98	3,85
534	 Quiral	513	95	2,17
535	 Quiral	517	95	2,67
536	 Quiral	518	97	2,38
537	 Quiral	544	95	2,47
538	 Quiral	498	92	1,71
539	 Quiral	489	95	3,05
540	 Quiral	490	97	2,67
541	 Quiral	516	97	2,83

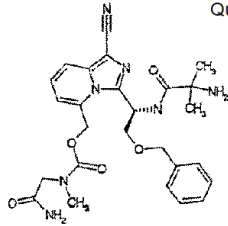
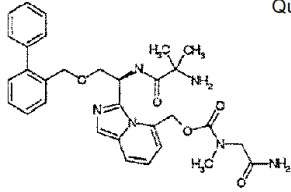
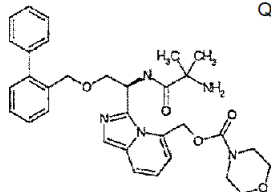
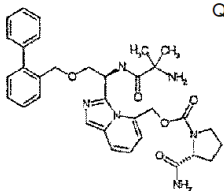
542	 Quiral	513	95	2,31
543	 Quiral	514	99	1,87
544	 Quiral	512	90	3,80

Los siguientes ejemplos se prepararon usando procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 90, así como los descritos en los esquemas de síntesis generales y en los ejemplos de trabajo anteriores, utilizando los materiales de partida adecuados tal como conoce el experto en la materia.

5

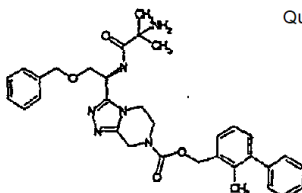
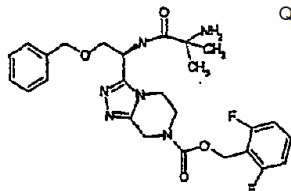
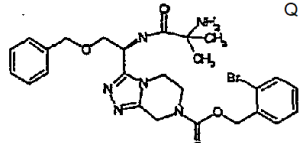
Número de compuesto	Estructura	Masa M+H	Pureza HPLC (%)	Retención HPLC (min)
545	 Quiral	378	97	3,03
546	 Quiral	496	94	5,67
547	 Quiral	520	94	5,08
548	 Quiral	498	99	5,88
549	 Quiral	523	96	4,10
550	 Quiral	494	98	6,78

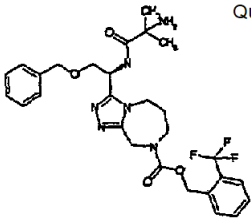
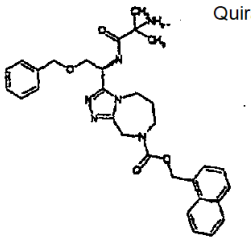
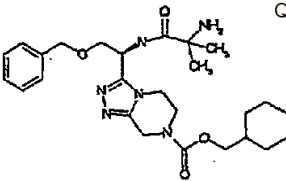
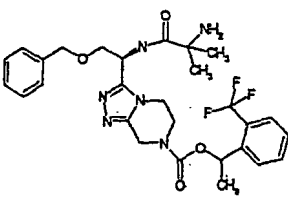
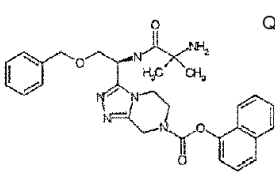
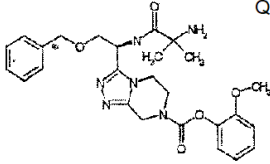
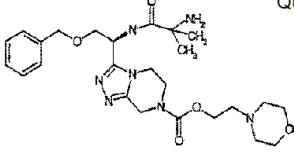
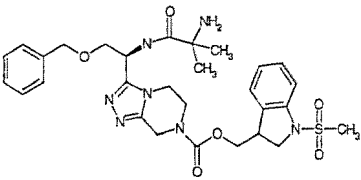
551		497	91	4,73
552		496	95	5,19
553		542	96	7,27
554		510	97	3,10
555		510	96	2,85
556		511	98	2,84
557		537	98	2,84
558		521	98	3,56

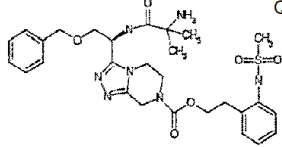
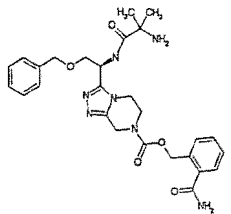
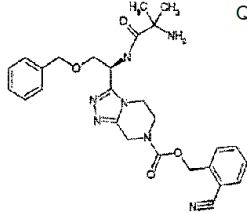
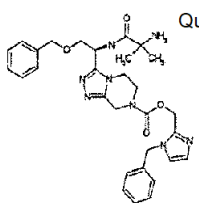
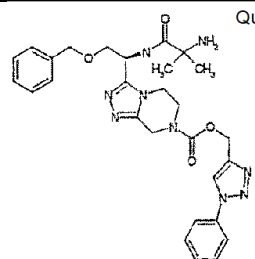
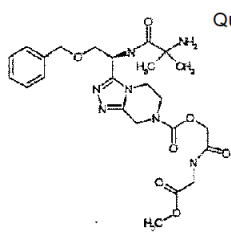
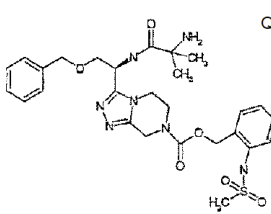
559	 <p>Quiral</p>	522	97	3,38
560	 <p>Quiral</p>	573	98	2,75
561	 <p>Quiral</p>	572	98	2,97
562	 <p>Quiral</p>	599	97	2,80

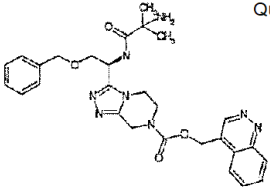
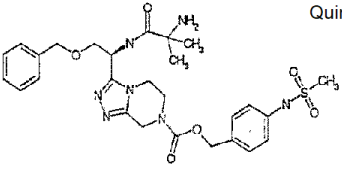
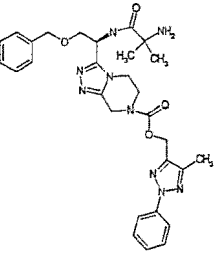
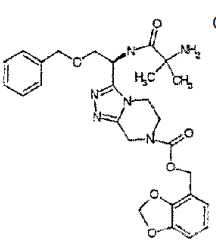
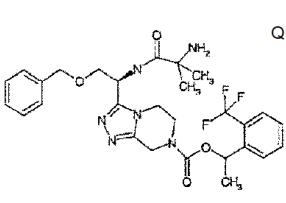
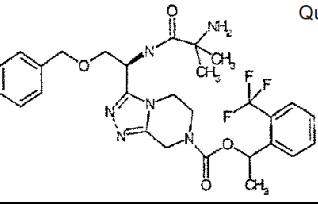
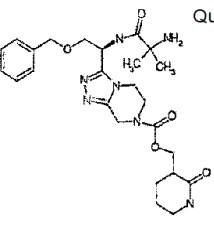
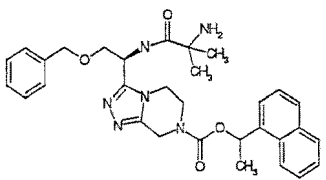
Los siguientes ejemplos se prepararon usando procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 92 y en el Ejemplo 93 anteriores, y como se ha descrito en los esquemas de síntesis generales y en los ejemplos de trabajo anteriores, utilizando los materiales de partida adecuados tal como conoce el experto en la materia.

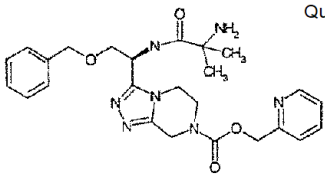
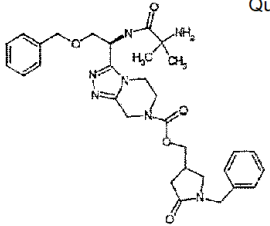
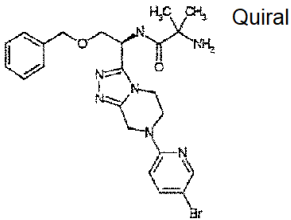
5

Número de compuesto	Estructura	Masa M+H	Pureza HPLC (%)	Retención HPLC (min)
563	 <p>Quiral</p>	583	95	3,09
564	 <p>Quiral</p>	529	95	3,10
565	 <p>Quiral</p>	572	95	3,20

566	 <p>Quiral</p>	575	90	2,61
567	 <p>Quiral</p>	557	84	3,42
568	 <p>Quiral</p>	499	95	2,77
569	 <p>Quiral</p>	575	95	3,40
570	 <p>Quiral</p>	529	97	3,21
571	 <p>Quiral</p>	509	98	2,89
572	 <p>Quiral</p>	516	93	0,19
573	 <p>Quiral</p>	612	95	2,89

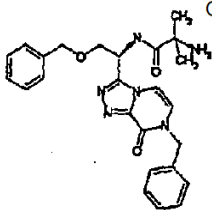
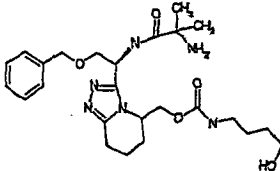
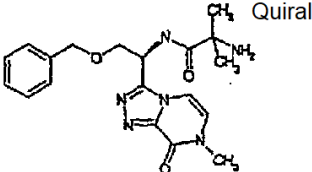
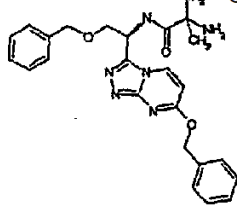
574	<p>Quiral</p> 	600	95	2,70
575		536	95	2,60
576	<p>Quiral</p> 	518	95	2,93
577	<p>Quiral</p> 	573	99	2,62
578	<p>Quiral</p> 	560	98	3,43
579	<p>Quiral</p> 	532	95	2,64
580	<p>Quiral</p> 	586	97	3,20

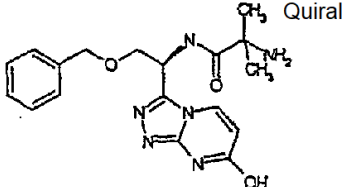
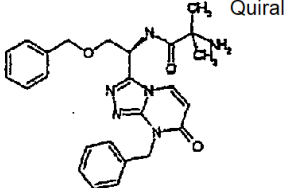
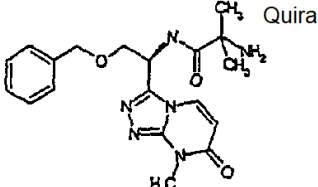
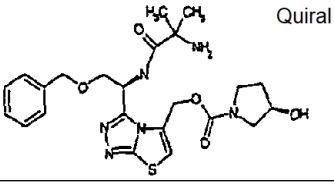
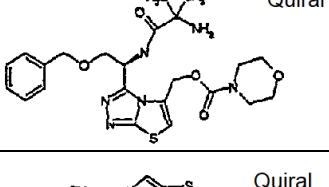
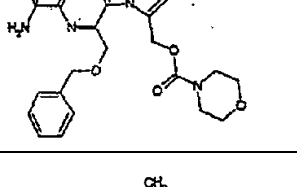
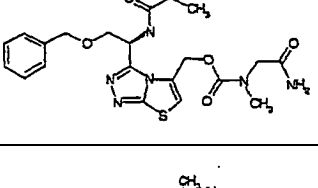
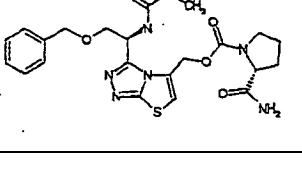
581	 Quiral	545	98	
582	 Quiral	586	95	1,99
583		574	99	
584	 Quiral	537	90	3,64
585	 Quiral	575	95	2,79
586	 Quiral	575	95	2,80
587	 Quiral	514	97	1,84
588		557	95	2,84

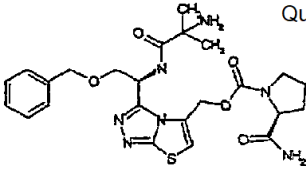
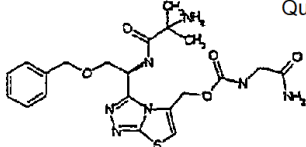
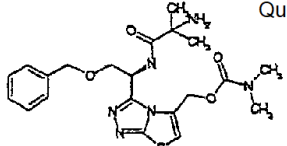
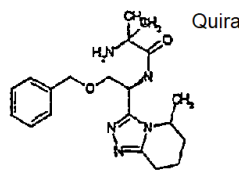
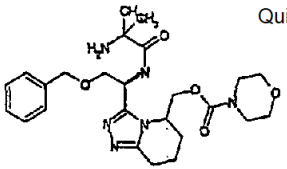
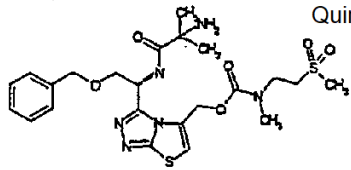
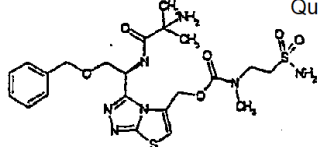
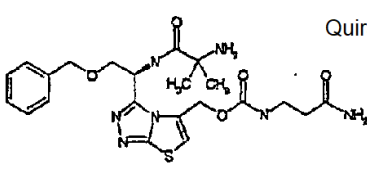
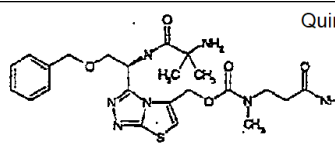
589	 Quiral	494	97	2,85
590	 Quiral	590	98	2,37
591	 Quiral	515	90	2,68

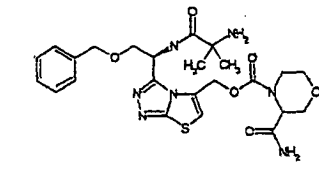
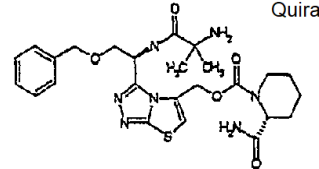
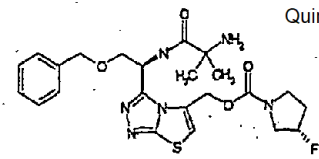
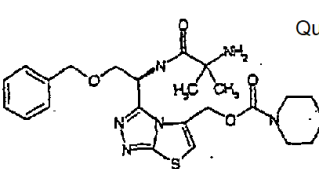
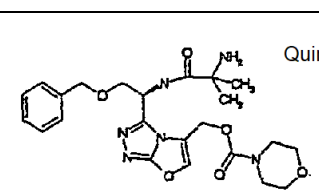
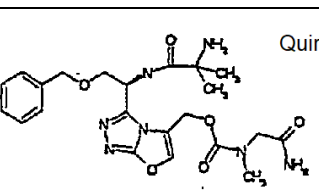
Los siguientes ejemplos se prepararon usando procedimientos que se han descrito en los esquemas de síntesis generales y en los ejemplos de trabajo anteriores, utilizando los materiales de partida adecuados tal como conoce el experto en la materia.

5

Número de compuesto	Estructura	Masa M+H	Pureza HPLC (%)	Retención HPLC (min)
592	 Quiral	461	94	3,01
593		503	95	2,39
594	 Quiral	385	95	1,26
595	 Quiral	461	96	2,52

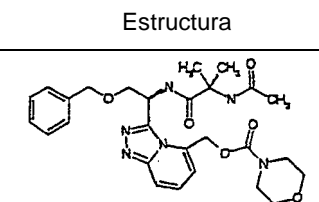
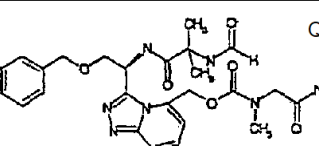
596	 <p>Quiral</p>	371	90	1,26
597	 <p>Quiral</p>	461	97	2,43
598	 <p>Quiral</p>	385	90	1,47
599	 <p>Quiral</p>	503	97	2,00
600	 <p>Quiral</p>	503	98	2,21
601	 <p>Quiral</p>	502	96	2,66
602		504	91	
603		530	95	

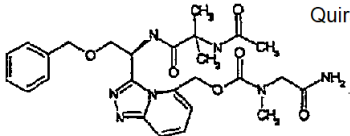
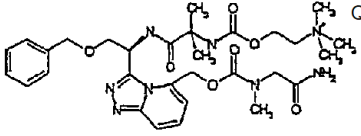
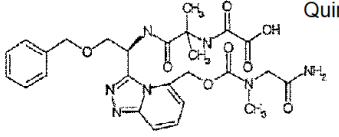
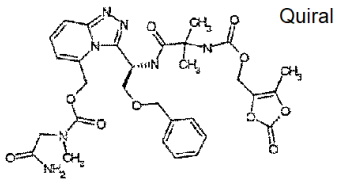
604	 <p>Quiral</p>	530	91	
605	 <p>Quiral</p>	490	90	
606	 <p>Quiral</p>	461	91	
607	 <p>Quiral</p>	372	97	3,03
608	 <p>Quiral</p>	501	98	3,28
609	 <p>Quiral</p>	553	95	
610	 <p>Quiral</p>	554	90	
611	 <p>Quiral</p>	504	96	1,77
612	 <p>Quiral</p>	518	96	1,85

613		546	90	1,87
614	 Quiral	544	96	2,20
615	 Quiral	505	95	2,26
616	 Quiral	519	95	2,54
617	 Quiral	487	95	
618	 Quiral	488	90	

Los siguientes ejemplos de profármacos se prepararon usando procedimientos que se han descrito en los esquemas de síntesis generales y en los ejemplos de trabajo anteriores, utilizando los materiales de partida adecuados tal como conoce el experto en la materia.

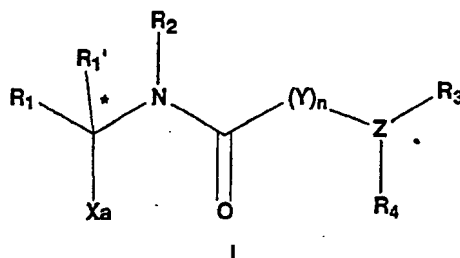
5

Número de compuesto	Estructura	Masa M+H	Pureza HPLC (%)	Retención HPLC (min)
619		539	99	3,27
620	 Quiral	526	92	2,11

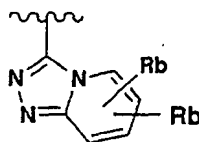
621	 <p>Quiral</p>	540	92	2,12
622	 <p>Quiral</p>	628	94	1,81
623	 <p>Quiral</p>	570	94	2,08
624	 <p>Quiral</p>	654	99	3,46

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



en la que
Xa es



- 15 R_1 es un grupo funcional sustituido o no sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterociclo, alcoxilalquilo, arilalquioxialquilo, ariloxialquilo, heteroarilo, cicloalquilalcoxilalquilo, heteroarilalcoxi, heteroarilalquilo y heterocicloalquilo;
 R_2 , R_3 y R_4 son hidrógeno;
 R_1' es un grupo funcional sustituido o no sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo;
 20 Y es $C(CH_3)_2$;
 R_5 y R_5' en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo y arilo, en donde R_5 y R_5' en cada aparición pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más Rb;
 25 Rb en cada aparición se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, ciano, carbonilo, -CN, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, cicloalquilo, alcoxi, alcoxilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, heterociclo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -OR₂, -NR₅R_{5'}, -CF₃, -SO₂R₆, -OC(O)R₅, -SO₂NR₆R_{6'}, -(CH₂)_mR₈ y R₉;
 R_6 y R_6' en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilalquilo, alcoxilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y cicloalquilo, en donde R_6 y R_6' en cada aparición pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, OR₂, alcoxi, heterocicloalquilo, -NR₅C(O)NR₅R_{5'}, -C(O)NR₅R_{5'}, -NR₅C(O)R_{5'}, -CN, -NR₅SO₂R_{5'}, -OC(O)R₅, -SO₂NR₅R_{5'}, -SOR₇, -COOH y -C(O)OR₇, o R_6 y R_6' tomados conjuntamente se pueden ciclar para formar -(CH₂)_qX(CH₂)_s-;
 30 R₇ en cada aparición se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁ a C₆, arilo y heteroarilo, en donde R₇ puede estar opcionalmente sustituido con -(CH₂)_wOH;
 R_8 se selecciona entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxycarbonilo, C(O)NR₆R_{6'}, -NR₅R_{5'}, -C(O)R₆, -NR₅C(O)NR₅R_{5'} y -N-heteroarilo;
 R_9 se selecciona entre el grupo que consiste en heterocicloalquilo, heteroarilo, -CN, -(CH₂)_pN(R₆)C(O)R_{6'}, -(CH₂)_pCN, -(CH₂)_pN(R₆)C(O)OR_{6'}, -(CH₂)_pN(R₆)C(O)NR₆R_{6'}, -(CH₂)_pN(R₆)SO₂R₆, -(CH₂)_pC(O)NR₆R_{6'}, -(CH₂)_pC(O)OR₆, -(CH₂)_pOC(O)OR₆, -(CH₂)_pOC(O)R₆, -(CH₂)_pOC(O)NR₆R_{6'}, -(CH₂)_pN(R₆)SO₂NR₆R_{6'}, -(CH₂)_pOR₆, -(CH₂)_pOC(O)N(R₆)(CH₂)_mOH, -(CH₂)_pSOR₆ y -(CH₂)_pOCH₂C(O)N(R₆)(CH₂)_mOH;
 35 X se selecciona entre el grupo que consiste en -CR₅R_{5'}-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NC(O)OR₇-, -NC(O)NR₅- y -NR₅-;
 Z es nitrógeno;
 45 m es un número entero entre 1 y 6;
 n es 1;
 p es un número entero de 0 a 5;
 w es un número entero entre 0 y 5; y
 q y s son, cada uno de ellos independientemente, un número entero entre 1 y 3,
 50 con la condición de que R₅, R_{5'}, R₆ o R_{6'} no pueden ser hidrógeno cuando están unidos bien a un grupo carbonilo o a un grupo sulfona; o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. El compuesto que se ha definido en la reivindicación 1 en el que cuando Rb es R₉, R₆ es heterociclo o alquilo,

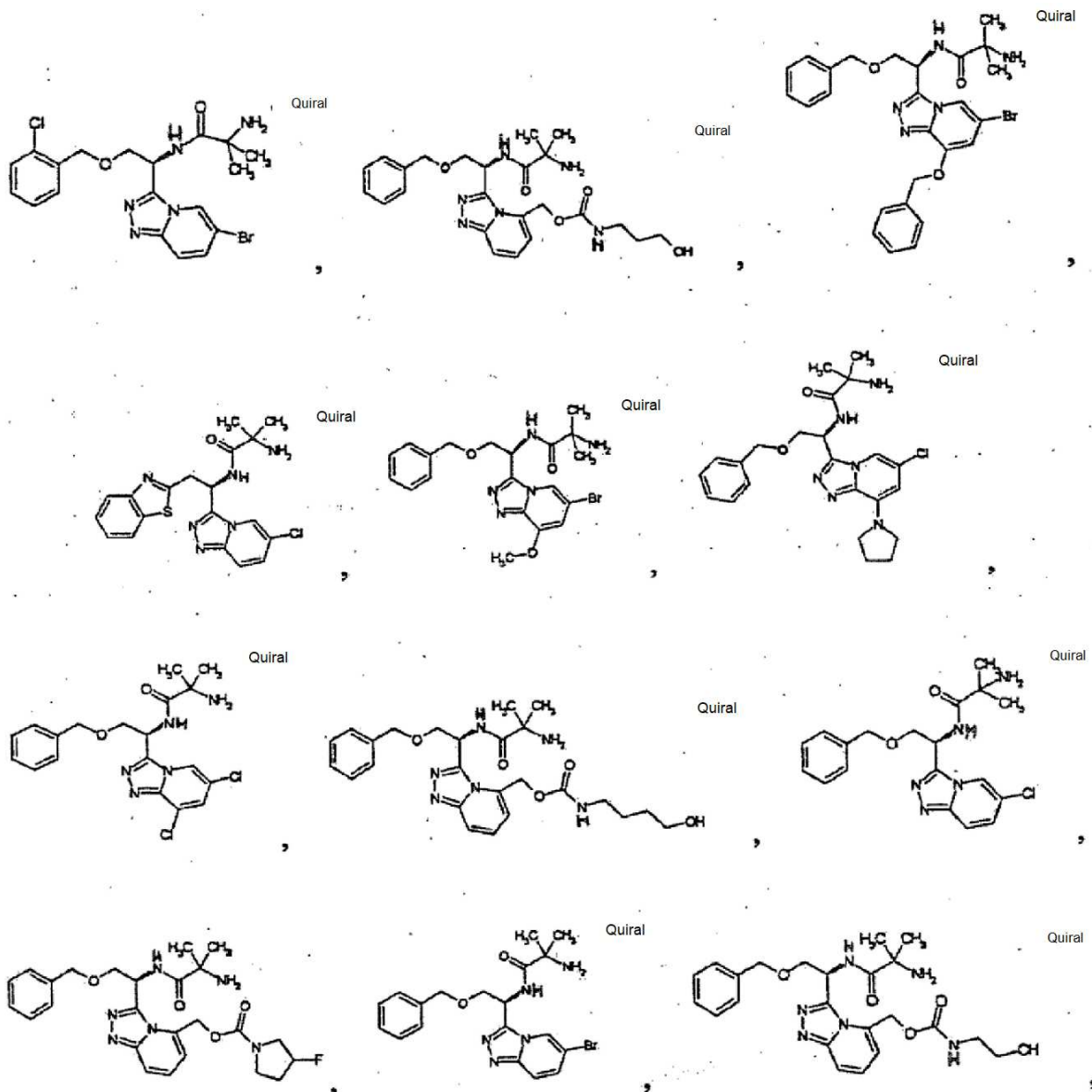
opcionalmente sustituido con hidroxilo o halógeno, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

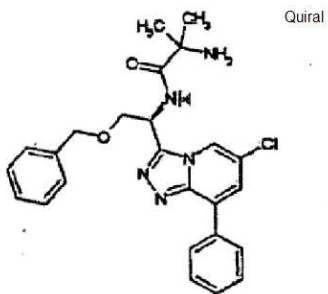
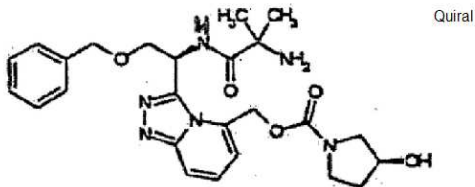
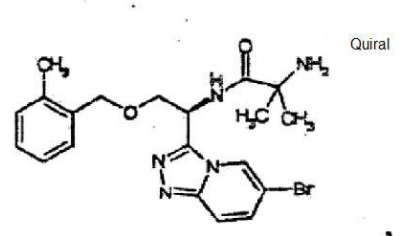
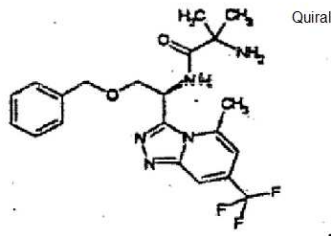
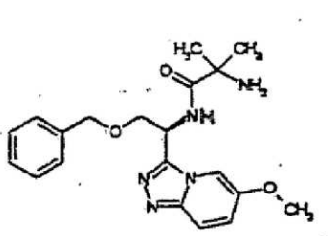
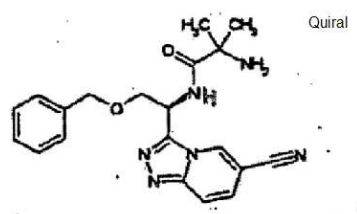
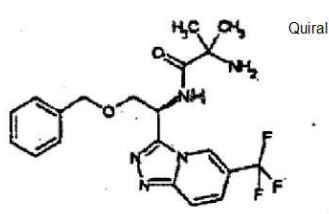
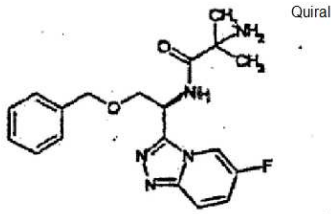
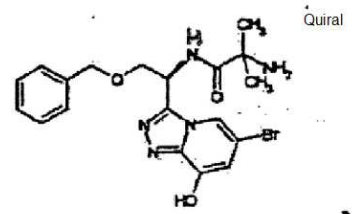
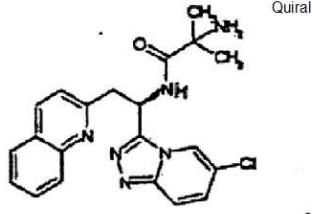
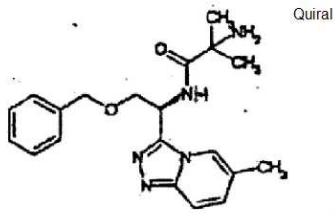
3. El compuesto que se ha definido en la reivindicación 2 en donde R_9 es $(CH_2)_pC(O)OR_6$, $(CH_2)_pOC(O)R_6$ o $(CH_2)_pOC(O)N(R_6)(CH_2)_mOH$, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

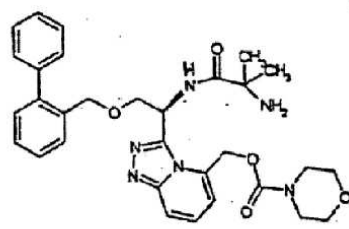
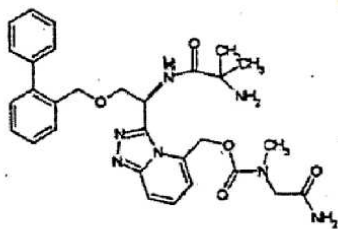
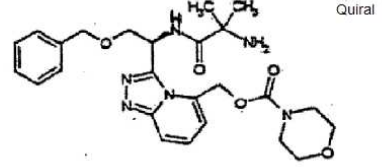
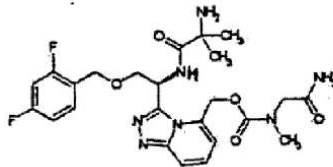
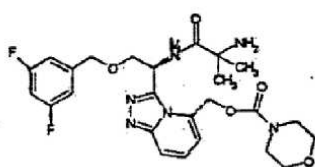
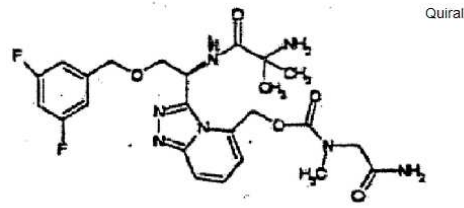
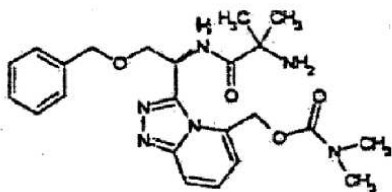
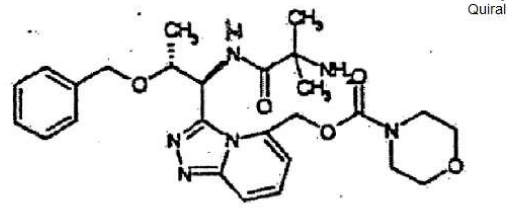
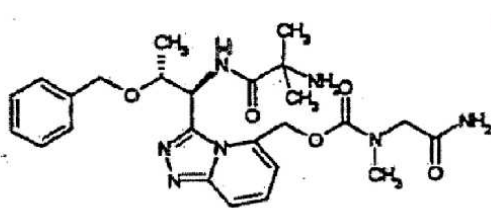
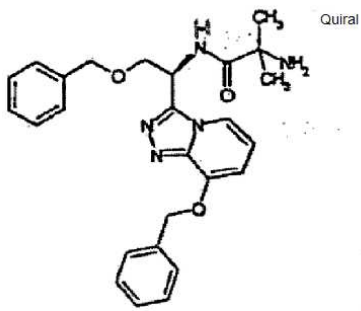
4. El compuesto que se ha definido en la reivindicación 1 en el que cuando R_b es R_9 , R_6 y R_6' son independientemente hidrógeno, alquilo o cicloalquilo, donde el alquilo o el cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con $-C(O)OR_7$ o $-C(O)NR_5R_5'$, o R_6 y R_6' tomados conjuntamente se pueden ciclar para formar $-(CH_2)_qX(CH_2)_s-$, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5. El compuesto que se ha definido en la reivindicación 4 en el que R_9 es $-(CH_2)_pN(R_6)C(O)OR_6$, $-(CH_2)_pN(R_6)C(O)NR_6R_6$ o $(CH_2)_pOC(O)NR_6R_6$, donde R_6 y R_6' son independientemente hidrógeno o alquilo, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con $-C(O)NR_5R_5'$, donde R_5 y R_5' son independientemente hidrógeno o alquilo, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

6. El compuesto que se ha definido en la reivindicación 1 en donde el compuesto tiene la estructura:

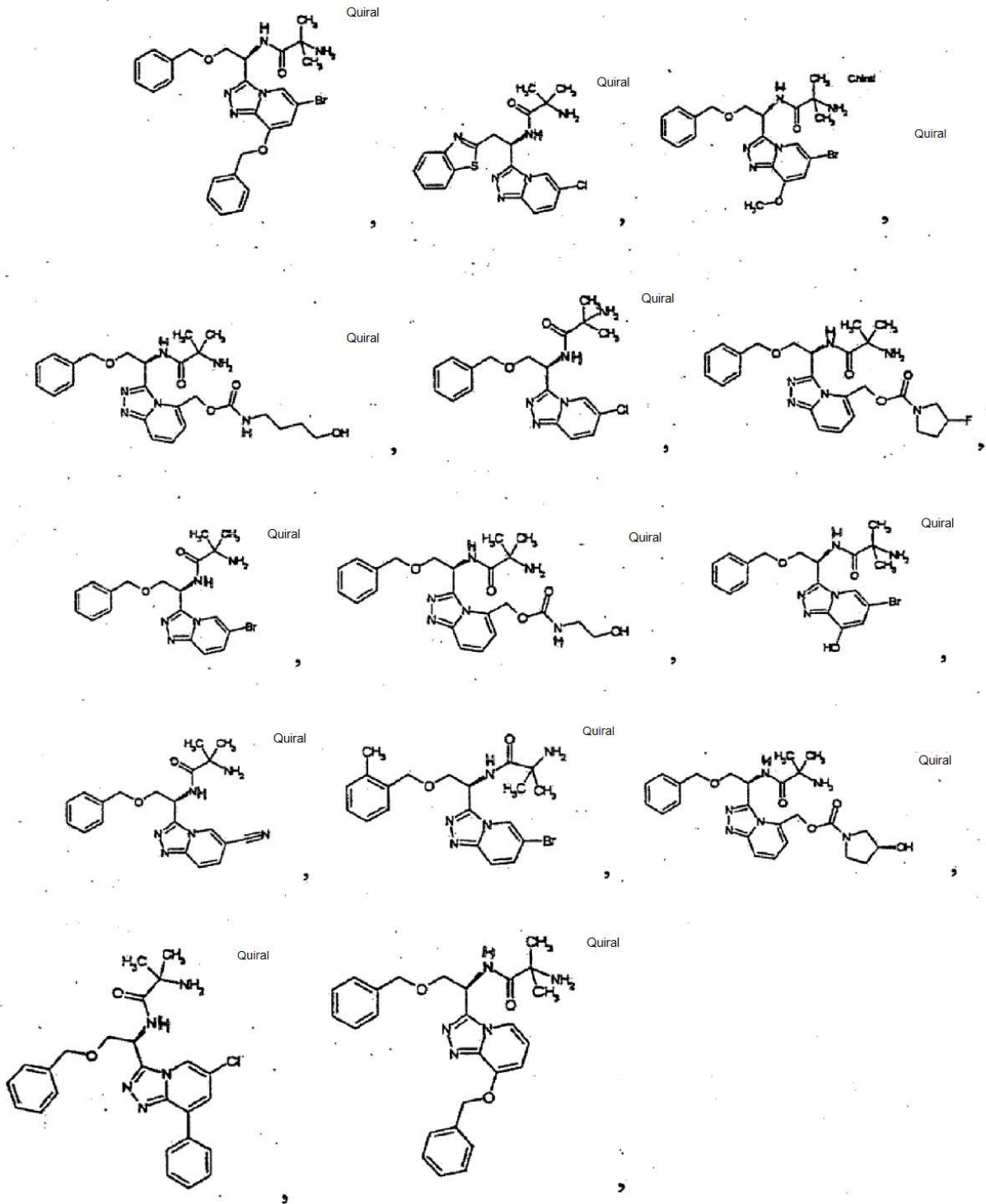


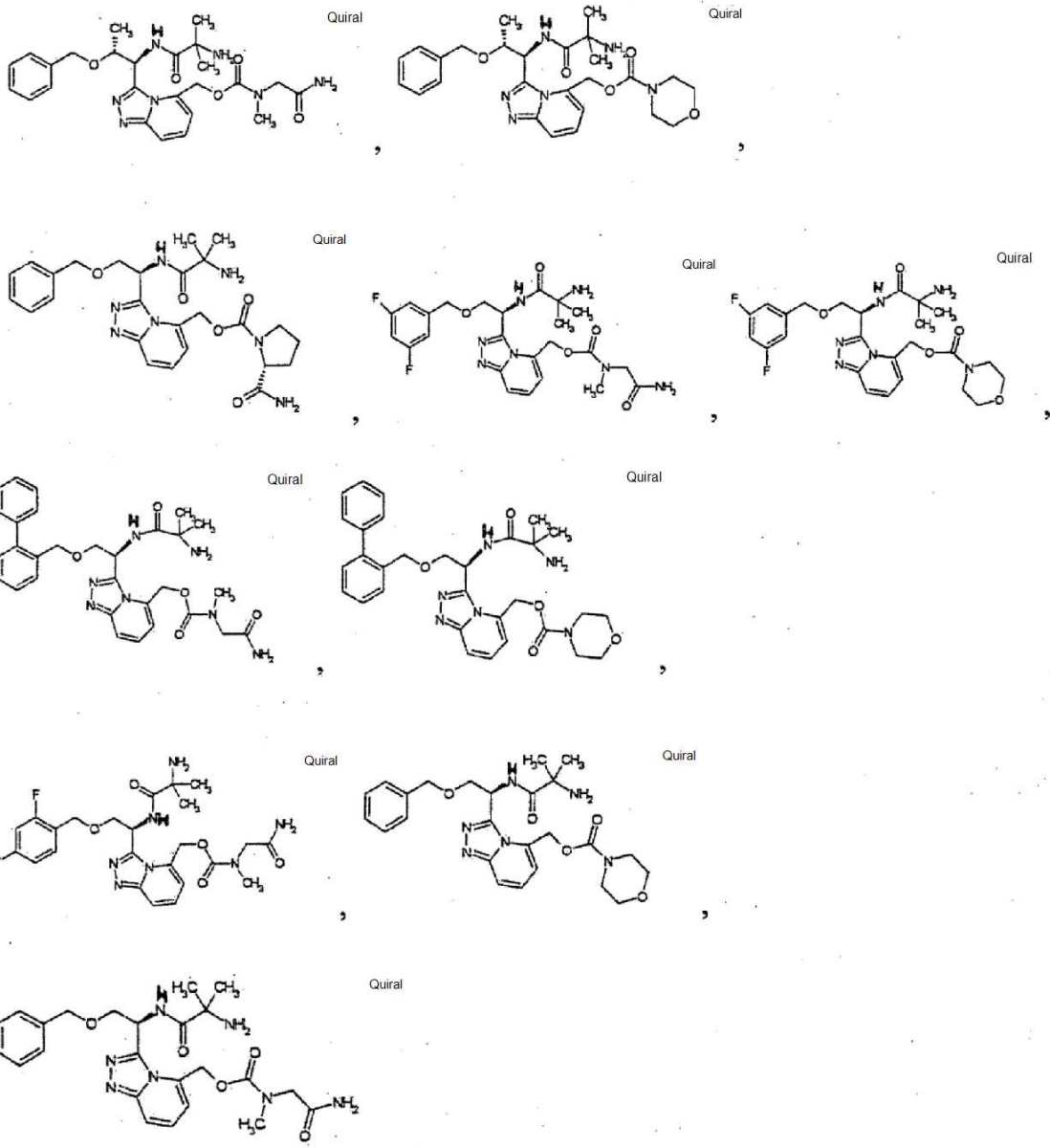




o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

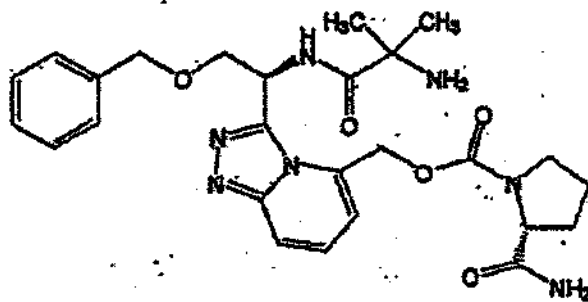
5 7. El compuesto que se ha definido en la reivindicación 1 en donde el compuesto tiene la estructura:





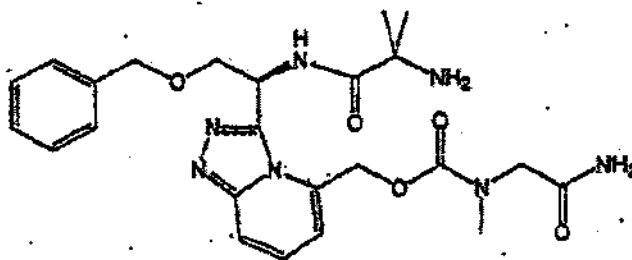
o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 8. El compuesto que se ha definido en la reivindicación 1 en donde el compuesto tiene la estructura:



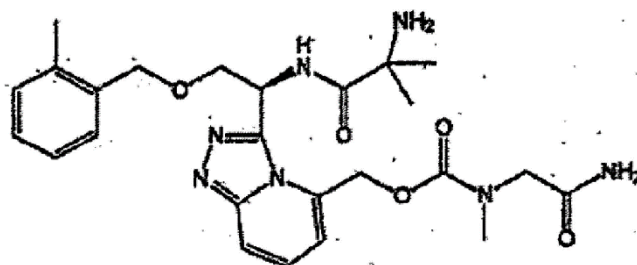
o sales farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto que se ha definido en la reivindicación 1 en donde el compuesto tiene la estructura:



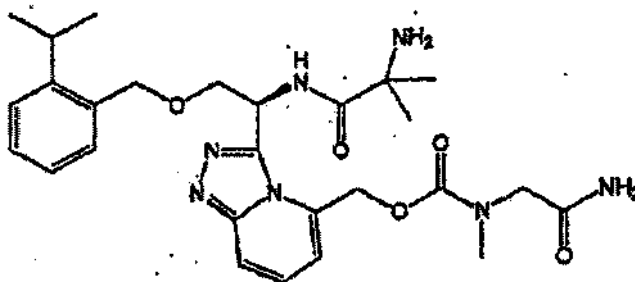
5 o sales farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto que se ha definido en la reivindicación 1 en donde el compuesto tiene la estructura:



10 o sales farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto que se ha definido en la reivindicación 1 en donde el compuesto tiene la estructura:



15 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

20 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12 que comprende además al menos un agente terapéutico adicional seleccionado entre el grupo que consiste en otros compuestos de fórmula I, hormona paratiroidea, bisfosfonatos, estrógeno, testosterona, moduladores selectivos del receptor de estrógenos, moduladores selectivos del receptor de andrógenos, agonistas del receptor de progestina, agentes antidiabéticos, agente antihipertensivos, agentes antiinflamatorios, agentes antiosteoporosis, agentes antiobesidad, glicósidos cardiacos, agentes que disminuyen el colesterol y miméticos del tiroides.

30 14. Uso de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para la fabricación de un medicamento para aumentar los niveles de hormona del crecimiento endógena, o para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o en el retraso de la progresión o el inicio del síndrome de consunción por VIH, atrofia muscular, lipodistrofia, enfermedad crítica a largo plazo, osteoporosis, sarcopenia, fragilidad o ARFD en los ancianos, obesidad, enfermedad renal, anorexia, trastornos del sueño, depresión, Síndrome X, diabetes, insuficiencia cardíaca congestiva, miopatía cardíaca, disfunción cardíaca asociada a enfermedad valvular y caquexia.

- 5 15. El uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el medicamento se usa en combinación, de manera simultánea o secuencial, con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional seleccionado entre el grupo que consiste en otros compuestos de fórmula I, hormona paratiroidea, bisfosfonatos, estrógeno, testosterona, moduladores selectivos del receptor de estrógenos, moduladores selectivos del receptor de andrógenos, agonistas del receptor de progestina, agentes antidiabéticos, agente antihipertensivos, agentes antiinflamatorios, agentes antiosteoporosis, agentes antiobesidad, glicósidos cardíacos, agentes que disminuyen el colesterol y miméticos del tiroides.
- 10 16. Uso de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la fabricación de un medicamento para la estimulación de la cicatrización de heridas y/o del sistema inmunitario, o para el aumento de la masa y/o la fuerza muscular o mantener la fuerza muscular y la función en los ancianos, o para aumentar la masa corporal magra, o para mejorar la función cognitiva, o para aumentar la respuesta inmunitaria a la vacunación, o para acelerar la recuperación de una fractura de cadera.
- 15 17. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en aumentar los niveles de hormona del crecimiento endógena, o para para uso en el tratamiento o en el retraso de la progresión o el inicio del síndrome de consunción por VIH, atrofia muscular, lipodistrofia, enfermedad crítica a largo plazo, osteoporosis, sarcopenia, fragilidad o ARFD en los ancianos, obesidad, enfermedad renal, anorexia, trastornos del sueño, depresión, Síndrome X, diabetes, insuficiencia cardíaca congestiva, miopatía cardíaca, disfunción cardíaca asociada a enfermedad valvular y caquexia.
- 20 18. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el medicamento se usa en combinación, de manera simultánea o secuencial, con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional seleccionado entre el grupo que consiste en otros compuestos de fórmula I, hormona paratiroidea, bisfosfonatos, estrógeno, testosterona, moduladores selectivos del receptor de estrógenos, moduladores selectivos del receptor de andrógenos, agonistas del receptor de progestina, agentes antidiabéticos, agentes antihipertensivos, agentes antiinflamatorios, agentes antiosteoporosis, agentes antiobesidad, glicósidos cardíacos, agentes que disminuyen el colesterol y miméticos del tiroides.
- 25 30 19. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en la estimulación de la cicatrización de heridas y/o del sistema inmunológico, o para aumentar la masa muscular y/o la fuerza o para mantener la fuerza y la función muscular en los ancianos, o para aumentar la masa corporal magra, o para mejorar la función cognitiva, o para mejorar la respuesta inmune a la vacunación, o para acelerar la recuperación de la fractura de la cadera.
- 35 20. La composición farmacéutica de la reivindicación 12 que comprende adicionalmente al menos un suplemento nutricional.