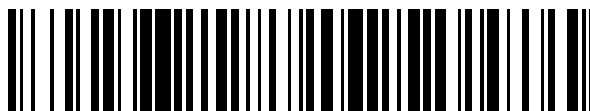


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 707 124**

51 Int. Cl.:

C07K 5/065 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 38/00 (2006.01)

A61P 5/00 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.08.2015 PCT/JP2015/003939**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.02.2016 WO16021191**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2015 E 15830440 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2018 EP 3131916**

54 Título: **Derivados de serina como agonistas del receptor de grelina**

30 Prioridad:

05.08.2014 US 201462033369 P

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

02.04.2019

73 Titular/es:

**RAQUALIA PHARMA INC. (100.0%)
1-21-19 Meieki Minami, Nakamura-ku, Nagoya-shi
Aichi 450-0003, JP**

72 Inventor/es:

**IWATA, YASUHIRO;
KAWAMURA, KIYOSHI;
SUDO, MASAKI;
SHIMADA, KAORU;
KOIZUMI, SHINICHI;
TAKAHASHI, NOBUYUKI;
OBATA, KEIKO y
KURODA, MAKIKO**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 707 124 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de serina como agonistas del receptor de grelina

Campo Técnico

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de serina, procesos para su preparación, intermedios utilizables en estos procesos, y composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos. La descripción también se refiere al uso de los derivados de serina en la terapia, por ejemplo como moduladores del receptor de secretagogos de la hormona del crecimiento (también denominado receptor de grelina o receptor gHSR1a) y/o para el tratamiento y/o la profilaxis de la anorexia/caquexia del cáncer; caquexia y anorexia por fármacos antineoplásicos; hiperalgia por fármacos antineoplásicos; EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica)/caquexia por EPOC; sarcopenia; 10 trastornos alimentarios y trastornos alimentarios neurológicos; inhibición de la pérdida de peso; recuperación postoperatoria temprana de pacientes de cáncer; infección crónica de las vías respiratorias; inflamación; EII (enfermedad inflamatoria intestinal); DF (dispepsia funcional); estreñimiento; gastroparesis diabética y gastroparesis; insuficiencia cardíaca; infarto de miocardio neuropatía diabética; enfermedad de Parkinson; esclerosis múltiple; diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de la hormona del crecimiento; mejora de la CDV (calidad de vida) del anciano; alteración del movimiento intestinal en pacientes con lesión de la médula espinal; íleo postoperatorio; e íleo 15 inducido por morfina.

Técnica Antecedente

La grelina es el ligando endógeno del receptor de secretagogos de la hormona del crecimiento (GH). En un principio se purificó a partir de tejido de estómago, y es una hormona peptídica de 28 aminoácidos en la que la serina de la 20 posición 3 está n-octanoilada. Tiene una actividad potente de liberación de GH, y por tanto se cree que desempeña un papel importante en el mantenimiento de la liberación de GH y la homeostasis energética (NPL 1). En particular, parece ejercer actividades estimuladoras potentes del apetito. Después se ha sabido que un agonista de grelina es útil para el tratamiento y/o la profilaxis de la anorexia/caquexia del cáncer (NPL 2, 3 y 4); caquexia y anorexia por fármacos antineoplásicos (NPL 4 y 5); hiperalgia por fármacos antineoplásicos (NPL 5); EPOC/caquexia por 25 fármacos (NPL 6 y 7); sarcopenia (NPL 8); trastornos alimentarios y trastornos alimentarios neurológicos (NPL 9); inhibición de la pérdida de peso (NPL 10); recuperación postoperatoria temprana de pacientes de cáncer (NPL 11); infección crónica de las vías respiratorias (NPL 7); inflamación (NPL 12); EII (NPL 12); DF (NPL 4); estreñimiento (NPL 9); gastroparesis diabética y gastroparesis (NPL 4 y 13); insuficiencia cardíaca (NPL 14, 15 y 16); infarto de miocardio (NPL 14, 15 y 16); neuropatía diabética (NPL 17); enfermedad de Parkinson (NPL 18); esclerosis múltiple 30 (NPL 19); diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de la hormona del crecimiento (NPL 20); mejora de la CDV del anciano (NPL 20); alteración del movimiento intestinal en pacientes con lesión de la médula (NPL 21); íleo postoperatorio (NPL 4 y 22); e íleo inducido por morfina (NPL 22).

Lista de Referencias

Bibliografía distinta de patentes

- 35 NPL 1 Scientifica 2013, Artículo ID 518909 (<http://dx.doi.org/10.1155/2013/518909>), 25 páginas, 2013
- NPL 2 The Oncologist 12, 594-600, 2007.
- NPL 3 Support Care Cancer 21, 2409-2415, 2013
- NPL 4 Neurogastroenterol Motil 20, 177-184, 2008
- NPL 5 Endocrinology 149, 455-460, 2008
- 40 NPL 6 BMC Pulmonary Medicine 13, 37-46, 2013
- NPL 7 Methods in Enzymology 514, 399-407, 2012
- NPL 8 Arch Med Sci 9, 166-171, 2013
- NPL 9 Frontiers in Endocrinology 4, 1-27, 2013
- NPL 10 Ann intern Med 149, 601-611, 2008
- 45 NPL 11 Gastric Cancer 17, 200-205, 2014
- NPL 12 Mol Nutr Food Res 52, 855-866, 2008
- NPL 13 Neurogastroenterol Motil 25, e140-e150, 2013
- NPL 14 Journal of Cardiology 59, 8-13, 2012

NPL 15 Curr Opin Clin Nutr Metab Care 16, 619-624, 2013

NPL 16 Endocrinology 153, 2436-2443, 2012

NPL 17 Biochemical and Biophysical Research Communications 389, 405-408, 2009

NPL 18 Stereotact Funct Neurosurg 90, 104-112, 2012

5 NPL 19 Ir J neurol 12, 60-65, 2013

NPL 20 Drug Discovery Today 4, 497-506, 1999

NPL 21 Neurogastroenterol Motil 21, 71-77, 2009

NPL 22 Peptides 26, 1598-1601, 2005

Bibliografía de patentes

10 Documento EP 1 232 388 A2

Documento WO 97/243 69 A1

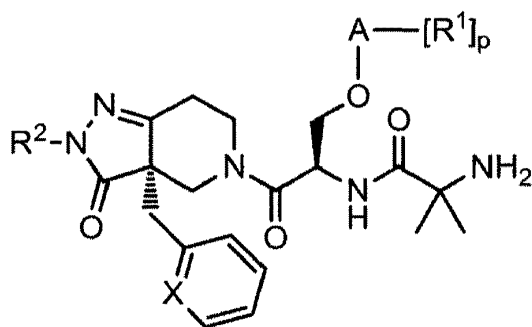
Sumario de la Invención

Problema Técnico

Por lo tanto, es deseable descubrir compuestos nuevos que modulen la actividad del receptor de grelina.

15 Solución al Problema

[1] Esta invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) siguiente:



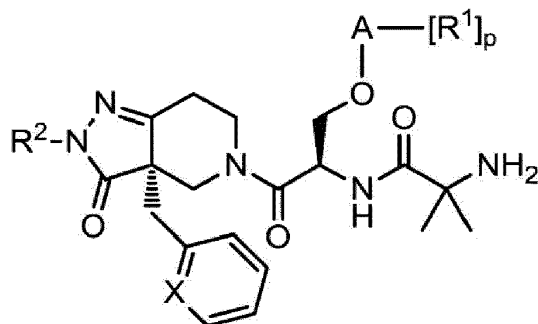
(I)

en el que:

20 A es arilo; el arilo preferible es fenilo, naftilo, o piridilo; el arilo más preferible es fenilo o piridilo; el A más preferible es fenilo, 2-piridilo o 3-piridilo;

X es CH o N;

R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en (1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) alquilo C₁₋₆, en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes



(I)

en el que:

A es arilo; el arilo preferible es fenilo, naftilo, o piridilo; el arilo más preferible es fenilo o piridilo; el A más preferible es fenilo, 2-piridilo o 3-piridilo;

X es CH o N;

5 R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en (1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) alquilo C₁₋₆, en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, -O-alquilo C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, y (alquil C₁₋₆)(alquil C₁₋₆)N-, (4) -O-alquilo C₁₋₆, en los que el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, -O-alquilo C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, y (alquil C₁₋₆)(alquil C₁₋₆)N-, (5) -CN y (6) -SO₂-alquilo C₁₋₆; el R¹ preferible se selecciona independientemente del grupo que consiste en; (1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) trifluorometilo, (4) trifluorometoxi, y (5) -CN; el R¹ más preferible se selecciona independientemente del grupo que consiste en; (1) hidrógeno, (2) -F, (3) -Cl, (4) trifluorometilo, (5) trifluorometoxi, y (6) -CN;

15 R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, -O-alquilo C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, y (alquil C₁₋₆)(alquil C₁₋₆)N-; el R² preferible es alquilo C₁₋₆, en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno; el R² más preferible es metilo o difluoroetilo; el R² más preferible es metilo o 2,2-difluoroetilo;

20 p es 1, 2, 3, o 4; cuando p es dos o más de dos, los R¹ pueden ser iguales o diferentes; el p preferible es 1 o 2; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Esta invención proporciona un compuesto representado mediante la fórmula (I) anterior según [1], en el que:

A es fenilo, naftilo, o piridilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Esta invención proporciona un compuesto representado mediante la fórmula (I) anterior según [1] o [2]

25 en el que:

A es fenilo, naftilo, o piridilo;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 Esta invención proporciona un compuesto representado mediante la fórmula (I) anterior según cualquiera de [1] a [3] en el que:

A es fenilo, naftilo, o piridilo;

R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en; (1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) trifluorometilo, (4) trifluorometoxi, (5) -CN y (6) -SO₂-alquilo C₁₋₆;

35 R² es alquilo C₁₋₆, en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[5] Esta invención proporciona un compuesto representado mediante la fórmula (I) anterior según cualquiera de [1] a [4]

40 en el que:

A es fenilo, naftilo, o piridilo;

R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en; (1) hidrógeno, (2) -F, (3) -Cl (4) trifluorometilo, (5) trifluorometoxi, (6) -CN y (7) -SO₂CH₃;

R² es metilo o difluoroetilo;

45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[6] El compuesto representado mediante la fórmula (I) anterior según cualquiera de [1] a [5] en el que:

A es fenilo, 2-piridilo o 3-piridilo;

R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en; (1) hidrógeno, (2) -F, (3) -Cl, (4) trifluorometilo, (5) trifluorometoxi y (6) -CN;

5 R² es metilo o 2,2-difluoroetilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[7] Los compuestos individuales adecuados de la invención son:

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(2,4-difluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

10 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-fenoxipropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(4-clorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

15 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-clorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3,5-diclorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-(2-(trifluorometil)fenoxi)propan-2-il)-2-metilpropanamida;

20 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3,4-difluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(2-clorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

25 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3,5-bis(trifluorometil)fenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-metoxifenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

30 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(2-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(naftalen-2-iloxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

35 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(naftalen-1-iloxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-cianofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

40 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-(piridin-2-iloxi)propan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

45 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(4-cianofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-fenoxipropan-2-il)-2-metilpropanamida;

5 2-amino-N-((R)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-fenoxipropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((R)-3-(2-clorofenoxi)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

10 2-amino-N-((R)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(2-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((R)-3-(3-clorofenoxi)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((R)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-metoxifenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

15 2-amino-N-((R)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida; y

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(4-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 [8] Los compuestos individuales más adecuados de la invención son:

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(2,4-difluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-fenoxipropan-2-il)-2-metilpropanamida;

25 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3,4-difluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

30 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-metoxifenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(2-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

35 [9] La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en cualquiera de [1] a [8], y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[10] La presente invención proporciona la composición farmacéutica como se describe en [9], que comprende además otro agente farmacológicamente activo.

40 [11] La presente descripción proporciona un método de tratamiento de un animal, que incluye un ser humano, que padece una afección o trastorno mediado por el receptor de grelina, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable según cualquiera de [1] a [8].

45 [12] La presente descripción proporciona el método como se describe en [11], en el que dicha afección o trastorno se selecciona del grupo que consiste en: anorexia/caquexia del cáncer; caquexia y anorexia por fármacos antineoplásicos; hiperalgia por fármacos antineoplásicos; EPOC/caquexia por EPOC; sarcopenia; trastornos alimentarios y trastornos alimentarios neurológicos; inhibición de la pérdida de peso; recuperación postoperatoria temprana de pacientes de cáncer; infección crónica de las vías respiratorias; inflamación; EII; DF; estreñimiento; gastroparesis diabética y gastroparesis; insuficiencia cardiaca; infarto de miocardio neuropatía diabética; enfermedad de Parkinson; esclerosis múltiple; diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de la hormona del crecimiento; mejora de la CDV del anciano; alteración del movimiento intestinal en pacientes con lesión de la médula espinal; íleo postoperatorio; e íleo inducido por morfina;

y combinaciones de los mismos.

[13] La presente invención proporciona el uso de un compuesto descrito en cualquiera de [1] a [8] o una sal farmacéuticamente aceptable, o una composición del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección o trastorno mediado por el receptor de grelina.

5 [14] La presente invención proporciona el uso como se describe en [13], en el que dicha afección o trastorno se selecciona del grupo que consiste en: anorexia/caquexia del cáncer; caquexia y anorexia por fármacos antineoplásicos; hiperalgesia por fármacos antineoplásicos; EPOC/caquexia por EPOC; sarcopenia; trastornos alimentarios y trastornos alimentarios neurológicos; inhibición de la pérdida de peso; recuperación postoperatoria temprana de pacientes de cáncer; infección crónica de las vías respiratorias; inflamación; EII; DF; estreñimiento; 10 gastroparesis diabética y gastroparesis; insuficiencia cardíaca; infarto de miocardio neuropatía diabética; enfermedad de Parkinson; esclerosis múltiple; diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de la hormona del crecimiento; mejora de la CDV del anciano; alteración del movimiento intestinal en pacientes con lesión de la médula espinal; íleo postoperatorio; e íleo inducido por morfina;

y combinaciones de los mismos.

15 [15] La presente invención proporciona un compuesto descrito en cualquiera de [1] a [8] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en el tratamiento de una afección o trastorno mediado por el receptor de grelina.

[16] La presente invención proporciona un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende 20 mezclar un compuesto descrito en cualquiera de [1] a [8] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[17] La presente invención proporciona un proceso de ensayo de la respuesta a la hormona del crecimiento (GH) en ratones en ayunas conscientes que comprende la administración oral del compuesto descrito en [1] a ratones BALB/c.

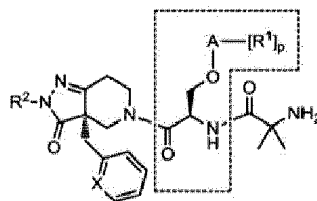
25 [18] La presente invención proporciona un proceso de ensayo de la caquexia/anorexia inducida por cisplatino en ratas que comprende la administración del compuesto descrito en [1] y cisplatino por la tarde a ratas bien manipuladas.

[19] La presente invención proporciona un proceso de ensayo de caquexia (pérdida de peso y atrofia muscular) en ratas que albergan células de AH-130, que comprende la administración oral del compuesto descrito en [1] a ratas macho inmaduras a las que se les inyectaron de manera intraperitoneal más de 1×10^8 células de hepatoma ascítico 30 AH-130.

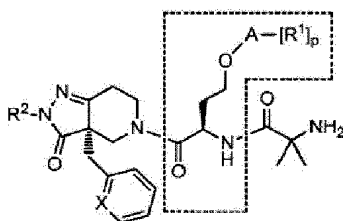
Efectos Ventajosos de la Invención

Los derivados de serina de la presente invención son agonistas del receptor de grelina y tienen varias aplicaciones terapéuticas, especialmente en el tratamiento de la anorexia/caquexia del cáncer; caquexia y anorexia por fármacos antineoplásicos; hiperalgesia por fármacos antineoplásicos; EPOC/caquexia por EPOC; sarcopenia; trastornos 35 alimentarios y trastornos alimentarios neurológicos; inhibición de la pérdida de peso; recuperación postoperatoria temprana de pacientes de cáncer; infección crónica de las vías respiratorias; inflamación; EII; DF; estreñimiento; gastroparesis diabética y gastroparesis; insuficiencia cardíaca; infarto de miocardio neuropatía diabética; enfermedad de Parkinson; esclerosis múltiple; diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de la hormona del crecimiento; mejora de la CDV del anciano; alteración del movimiento intestinal en pacientes con lesión de la médula espinal; íleo 40 postoperatorio; e íleo inducido por morfina.

Como se ilustra en el siguiente Esquema I, la presente invención se caracteriza por el resto de serina en la parte central de los derivados de serina. Pfizer Inc. describe un agonista del receptor de grelina en el documento WO97/24369, que se considera una técnica estructuralmente cercana. Se considera que el compuesto más cercano es un compuesto del ejemplo 183 del documento WO97/24369, que es un derivado de homoserina ilustrado en el 45 Esquema II. Los derivados de serina de la presente invención muestran actividades mucho mejores hacia el receptor de grelina en comparación con los ejemplos de homoserina. Como se muestra en la Tabla 7 del experimento de la presente memoria descriptiva, la delección de un carbono de un derivado de homoserina conduce sorprendentemente a un incremento drástico de la actividad.



Esquema I: derivado de serina



Esquema II: derivado de homoserina

- 5 Con respecto a otros compuestos descritos en la técnica, los compuestos de la presente invención pueden mostrar menos toxicidad, una buena absorción y distribución, buena solubilidad, menos unión a proteínas plasmáticas, menos interacción fármaco-fármaco, una buena estabilidad metabólica, una actividad inhibitoria reducida en el canal HERG, y/o una prolongación reducida de QT.

Descripción de las Realizaciones

- 10 Como apreciarán los expertos en la técnica, "halógeno" o "halo", tal como se usa en la presente memoria, pretende incluir fluoro, cloro, bromo y yodo. De forma similar, 1-6, como en C₁₋₆, se define para identificar que el número es 1, 2, 3, 4, 5 o 6. Según la definición, por ejemplo, C₁₋₆, como en alquilo C₁₋₆, se define para identificar que el grupo alquilo tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 carbonos. Un grupo que se indica que está sustituido independientemente con sustituyentes puede estar sustituido independientemente con un número diverso de tales sustituyentes.

- 15 El término "alquilo", tal como se usa en la presente memoria, significa un radical de hidrocarburo monovalente saturado lineal o un radical de hidrocarburo monovalente saturado ramificado, p.ej., metilo, etilo, propilo, 2-propilo, butilo (que incluye todas las formas isoméricas), pentilo (que incluye todas las formas isoméricas), y similares.

- 20 El término "arilo", tal como se usa en la presente memoria, significa un anillo mono- o bi-carbocíclico o mono- o bi-heterocíclico que puede contener de 0 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S, pero sin limitación, fenilo, naftilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, bencimidazonilo, benzoimidazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxazonilo, benzoxazolilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cinolinilo, 2,3-dioxoindolilo, furanilo, furazanilo, furopiridilo, furopirrolilo, imidazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridinilo, imidazopirimidinilo, imidazotiazolilo, indazolilo, indolazínilo, indolinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindolilo, isoquinolilo, isoxazolopiridilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, naftiridinilo, oxazolinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxetanilo, 2-oxoindolilo, ftalazilo, pirazolopiridilo, pirazolopirimidinilo, pirazolilo, pirazinilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, piridopirimidinilo, pirrolopiridilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrazolopiridilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tiofenilo, tienopirazinilo, tienopirazolilo, tienopiridilo, tienopirrolilo, triazolopirimidinilo, triazolilo, 4-oxo-1,4-dihidroquinolilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridilo, 4-oxo-1,4-dihidropirimidilo, 2-oxo-1,2-dihidroquinolilo, 4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidilo, 4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridilo, y N-óxidos de los mismos.

- 30 Tal como se usa en la presente memoria, el término "tratamiento" se refiere a aliviar la afección especificada, eliminar o reducir los síntomas de la afección, ralentizar o eliminar la progresión de la afección, y prevenir o retrasar la reparación de la afección en un paciente o sujeto previamente afectado.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "tarde" se refiere a una hora de alrededor de las 16:00 a las 24:00, preferiblemente alrededor de las 17:00 a las 20:00.

- 35 Tal como se usa en la presente memoria, el artículo "un/una" o "uno" se refiere tanto a la forma singular como a la plural del objeto al que se refiere, a menos que se indique de otra manera.

El término "animal," tal como se usa en la presente memoria, incluye un sujeto mamífero o un sujeto no mamífero. Los ejemplos de sujetos mamíferos adecuados pueden incluir, sin limitación, seres humanos, roedores, animales de

compañía, ganado, y primates. Los roedores adecuados pueden incluir, pero sin limitación, ratones, ratas, hámsteres, jerbos, y conejillos de Indias. Los animales de compañía adecuados pueden incluir, pero sin limitación, gatos, perros, conejos, y hurones. El ganado adecuado puede incluir, pero sin limitación, caballos, cabras, ovejas, cerdos, ganado vacuno, llamas, y alpacas. Los primates adecuados pueden incluir, pero sin limitación, chimpancés, lémures, macacos, títes, monos araña, monos ardilla, y monos vervet. Los ejemplos de sujetos no mamíferos adecuados pueden incluir, sin limitación, aves, reptiles, anfibios, y peces. Los ejemplos no limitantes de aves incluyen gallinas, pavos, patos, y gansos. El sujeto mamífero preferido es un ser humano.

También se incluyen en el alcance de la invención las sales de los compuestos de la presente invención. Debido a su uso potencial en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) son preferiblemente farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir las sales de adición de ácido. Se puede formar una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable mediante la reacción de un compuesto de fórmula (I) con un ácido inorgánico u orgánico adecuado (tal como ácido bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico o naftalenosulfónico), opcionalmente en un disolvente adecuado tal como un disolvente orgánico, para proporcionar la sal que se aísla normalmente, por ejemplo, mediante cristalización y filtración. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de un compuesto de fórmula (I) incluyen las sales de HCl, HBr, HI, sulfato o bisulfato, nitrato, fosfato o hidrogenofosfato, acetato, benzoato, succinato, sacarato, fumarato, maleato, lactato, citrato, tartrato, gluconato, camsilato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato. Para revisiones sobre las sales farmacéuticas adecuadas véase Berge et al, J. Pharm, Sci, 66, 1-19, 1977; P L Gould, International Journal of Pharmaceutics, 33 (1986), 201-217; y Bighley et al, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Marcel Dekker Inc, Nueva York 1996, Volumen 13, páginas 453-497. Otras sales, que no son farmacéuticamente aceptables, por ejemplo la sal de trifluoroacetato, pueden ser útiles en la preparación de los compuestos de esta invención, y estas forman un aspecto adicional de la invención. La invención incluye dentro de su alcance todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles de las sales de los compuestos de fórmula (I).

Los expertos en la técnica de química orgánica apreciarán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con los disolventes en los que se hacen reaccionar o en los que precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como "hidrato". Los solvatos del compuesto de la invención están dentro del alcance de la invención.

Las sales y solvatos que tienen contraiones o disolventes asociados que no son farmacéuticamente aceptables están dentro del alcance de la presente invención, por ejemplo, para el uso como intermedios en la preparación de otros compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I) pueden tener polimorfos en forma cristalina, que están dentro del alcance de la presente invención.

También se describen los denominados "profármacos" de los compuestos de fórmula (I). Así, ciertos derivados de los compuestos de fórmula (I) que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos se pueden convertir, cuando se administran en o sobre el cuerpo, en compuestos de fórmula (I) que tienen la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica o hidrólisis. Tales derivados se denominan "profármacos". Se puede hallar información adicional sobre el uso de profármacos en Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi y W Stella) y Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos se pueden producir, por ejemplo, sustituyendo funcionalidades adecuadas presentes en los compuestos de fórmula (I) con ciertos restos conocidos para los expertos en la técnica en forma de "pro-restos" como se describe, por ejemplo, en Design of Prodrugs de H. Bundgaard (Elsevier, 1985). Algunos ejemplos de profármacos incluyen:

(i) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo funcional alcohol (-OH), los compuestos en los que el grupo hidroxilo se sustituye con un resto convertible in vivo en el grupo hidroxilo. Dicho resto convertible in vivo en el grupo hidroxilo significa un resto transformable in vivo en un grupo hidroxilo, p.ej., mediante hidrólisis y/o mediante una enzima, p.ej. una esterasa. Los ejemplos de dicho resto incluyen, pero sin limitación, grupos éster y ter que se pueden hidrolizar fácilmente in vivo. Se prefieren los restos en los que se sustituye el hidrógeno del grupo hidroxilo con aciloxialquilo, 1-(alcoxicarboniloxi) alquilo, falidilo y aciloxialquilocarbonilo, como pivaloiloximetiloxicarbonilo; y

(ii) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo amino, un derivado de pirrolopiridinona preparado haciéndolo reaccionar con un haluro de ácido adecuado o un anhídrido de ácido adecuado se ejemplifica como profármaco. Un derivado de pirrolopiridinona especialmente preferido como profármaco es $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-\text{NHCOCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ o similares.

Los ejemplos adicionales de grupos de sustitución de acuerdo con los ejemplos anteriores y los ejemplos de otros tipos de profármacos se pueden hallar en las referencias anteriormente mencionadas.

Además, los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar en forma de profármacos. Tal como se usa en la

presente memoria, un "profármaco" de un compuesto de fórmula (I) es un derivado funcional del compuesto que, tras la administración a un paciente, libera finalmente el compuesto de fórmula (I) in vivo. La administración de un compuesto de fórmula (I) en forma de un profármaco puede permitir al técnico experto realizar uno o más de lo siguiente: (a) modificar el inicio de la acción del compuesto in vivo; (b) modificar la duración de la acción del compuesto in vivo; (c) modificar el transporte o la distribución del compuesto in vivo; (d) modificar la solubilidad del compuesto in vivo; y (e) superar un efecto secundario u otra dificultad encontrada con el compuesto. Los derivados funcionales típicos usados para preparar profármacos incluyen las modificaciones del compuesto que se escinden químicamente o enzimáticamente in vivo. Tales modificaciones, que incluyen la preparación de fosfatos, amidas, ésteres, tioésteres, carbonatos, y carbamatos, son muy conocidas para los expertos en la técnica.

En algunos de los compuestos de fórmula (I), puede haber uno o más átomos de carbono quirales. En tales casos, los compuestos de fórmula (I) existen en forma de estereoisómeros. La invención se extiende a todos los isómeros ópticos tales como las formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula (I) que incluyen los enantiómeros, diastereómeros y sus mezclas, tales como los racematos. Las diferentes formas estereoisoméricas se pueden separar o resolver unas de otras mediante métodos convencionales, o se puede obtener cualquier isómero concreto mediante síntesis convencionales estereoselectivas o asimétricas.

Algunos de los compuestos de la presente memoria pueden existir en diversas formas tautoméricas, y se debe entender que la invención abarca la totalidad de tales formas tautoméricas.

La invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención. Una variación isotópica de un compuesto de la invención se define como aquella en la que al menos un átomo se reemplaza por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Ciertas variaciones isotópicas de la invención, por ejemplo, aquellas en las que se incorpora un isótopo radiactivo, tal como ^3H o ^{14}C , son útiles en los estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Se prefieren en particular los isótopos tritiados, es decir ^3H , y de carbono-14, es decir, ^{14}C , por su facilidad de preparación y de detección. Además, la sustitución con isótopos tales como el deuterio, es decir, ^2H , puede producir ciertas ventajas terapéuticas que surgen de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor vida media in vivo o unos requerimientos de dosificación reducidos y, por tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención se pueden preparar, en general, mediante procedimientos convencionales, tales como los métodos ilustrativos, o mediante las preparaciones descritas en los Compuestos que se muestran a continuación, mediante el uso de las variaciones isotópicas apropiadas de los reactivos adecuados.

En una realización adicional, la presente invención también proporciona por tanto compuestos de fórmula (I) y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para el uso en la terapia médica, y especialmente en el tratamiento de trastornos mediados por el receptor de grelina.

También se describen métodos para modular la actividad del receptor de grelina para la prevención y/o el tratamiento de trastornos mediados por el receptor de grelina.

La descripción también proporciona un método de tratamiento de un animal, que incluye un ser humano, que padece un trastorno mediado por el receptor de grelina, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Tal tratamiento comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I), lo que incluye una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Tal tratamiento también puede comprender la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I), lo que incluye una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización adicional de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por el receptor de grelina.

Se ha demostrado que la acción del ligando endógeno grelina en el receptor de grelina da como resultado una potente actividad de liberación de hormona del crecimiento, la estimulación del apetito, la estimulación de la motilidad gástrica y la secreción de ácido, efectos cardiovasculares positivos y una acción directa sobre la formación de hueso. Así, un modulador del receptor de grelina puede conseguir un efecto beneficioso en el tratamiento de las deficiencias de la hormona del crecimiento, trastornos alimentarios, enfermedad gastrointestinal, enfermedades cardiovasculares, osteoporosis, envejecimiento y estados catabólicos o síndromes consuntivos crónicos (Kojima y Kangawa, Nature Clinical Practice, Feb de 2006, Vol. 2, Nº 2, 80-88). Un modulador del receptor de grelina también puede conseguir un efecto beneficioso en el tratamiento de los trastornos del sueño (Brain Research, 1088 (2006) 131-140).

Los trastornos particulares que están asociados al receptor de grelina y que por tanto pueden estar mediados por el receptor de grelina, de forma que un modulador del receptor de grelina puede conseguir un efecto beneficioso,

incluyen la obesidad y los factores de riesgo asociados a la obesidad, que incluyen, pero sin limitación, diabetes, complicaciones asociadas a la diabetes, síndrome metabólico, trastornos cardiovasculares (que incluyen aterosclerosis y dislipidemia).

5 Otras enfermedades y/o afecciones mediadas por el receptor de grelina incluyen las siguientes, tratar un estado deficiente de hormona del crecimiento, incrementar la masa muscular, incrementar la densidad ósea, tratar la disfunción sexual en hombres y mujeres, facilitar el aumento de peso, facilitar el mantenimiento del peso, facilitar el incremento del apetito (por ejemplo, facilitar el aumento del peso, mantener o incrementar el apetito es útil en un paciente que tiene un trastorno, o que experimenta un tratamiento, que va acompañado por la pérdida de peso). Los ejemplos de enfermedades o trastornos acompañados por la pérdida de peso incluyen la anorexia, bulimia, caquexia del cáncer, SIDA, atrofia, caquexia y atrofia en ancianos débiles. Los ejemplos de tratamientos acompañados por pérdida de peso incluyen la quimioterapia, radioterapia, inmovilización temporal o permanente, y diálisis.

Las enfermedades o afecciones adicionales incluyen los trastornos del sueño, insuficiencia cardíaca congestiva, trastorno metabólico, mejoras en la función de la memoria, cáncer de mama, cáncer de tiroides, mejora de la lesión isquémica nerviosa o muscular.

15 Los compuestos de la invención funcionan modulando la actividad del receptor de grelina. Pueden activar/inactivar el receptor actuando como un agonista, agonista parcial, agonista inverso, antagonista o antagonista parcial.

Los trastornos alimentarios incluyen la anorexia nerviosa (307.1), que incluye los subtipos de restricción y de atracón/purga; bulimia nerviosa (307.51), que incluye los subtipos con purga y sin purga; obesidad; trastorno alimentario compulsivo; trastorno por atracón; y el trastorno alimentario no especificado (307.50) [los números entre paréntesis tras las enfermedades enumeradas anteriormente se refieren al código de clasificación en el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, 4ª edición, publicado por la Asociación Psiquiátrica Americana (DSM-IV) y/o la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª edición (ICD-10)].

20 En una realización adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno alimentario.

La descripción también proporciona un método de tratamiento de un animal, que incluye un ser humano, que padece un trastorno alimentario, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 Las enfermedades gastrointestinales incluyen íleo gástrico, úlcera gástrica y enfermedades inflamatorias intestinales tales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en tratamientos para aliviar los síntomas asociados al reflujo gastroesofágico y/o a la dispepsia, con o sin caquexia relacionada con el apetito/metabolismo, y en el tratamiento del íleo paralítico o la pseudo-obstrucción, y de afecciones asociadas al estreñimiento, tales como el síndrome de intestino irritable con predominio de estreñimiento.

Las enfermedades cardiovasculares incluyen la insuficiencia cardíaca y la cardiomiopatía dilatada.

35 Se pueden observar estados catabólicos o síndromes consuntivos crónicos en los pacientes postoperatorios, y también incluyen síndromes consuntivos asociados al SIDA y al cáncer, tales como la caquexia del cáncer.

Aunque es posible que, para el uso en la terapia, se pueda administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en forma del producto químico bruto, es posible presentar el ingrediente activo en forma de una composición farmacéutica. Por lo tanto, en una realización adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. El/los vehículo(s), diluyente(s) o excipiente(s) deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no nocivos para su receptor. En una realización adicional, la invención también proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden formular para la administración mediante cualquier vía adecuada, por ejemplo mediante vía oral (que incluye bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (que incluye bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden formular, por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pastillas, cremas o preparaciones líquidas, tales como soluciones o suspensiones orales o parenterales estériles. Tales formulaciones farmacéuticas se pueden preparar mediante cualquier método conocido en la técnica farmacéutica, por ejemplo combinando el ingrediente activo con el/los vehículo(s) o excipiente(s).

55 Los comprimidos y las cápsulas para administración oral pueden estar en una forma farmacéutica de dosis unitaria, y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo jarabe, goma arábiga,

5 gelatina, sorbitol, tragacanto, o polivinilpirrolidona; rellenos, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato cálcico, sorbitol o glicina; lubricantes para la preparación de comprimidos, por ejemplo estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; disgregantes, por ejemplo almidón de patata; o agentes humectantes aceptables tales como lauril sulfato sódico. Los comprimidos se pueden revestir según métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma, por ejemplo, de suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o se pueden presentar en forma de un producto seco para la reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión, por ejemplo sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa, 10 gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas hidrogenadas comestibles, agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábica; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendras, ésteres oleosos tales como glicerina, propilenglicol, o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo o de propilo o ácido sórbico, y, si se desea, agentes aromatizantes o colorantes convencionales.

15 Las formulaciones tópicas de la presente invención se pueden presentar, por ejemplo, como pomadas, cremas o lociones, pomadas oculares y colirios o gotas óticas, apósitos impregnados y aerosoles, y pueden contener aditivos convencionales adecuados tales como conservantes, disolventes para ayudar en la penetración del fármaco y emolientes en las pomadas y cremas. Las formulaciones también pueden contener vehículos convencionales compatibles, tales como bases de crema o pomada y etanol o alcohol oleílico para las lociones. Tales vehículos pueden estar presentes en cantidades de alrededor del 1% a alrededor del 98% de la formulación. Más normalmente 20 constituirán hasta alrededor del 80% de la formulación.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del paciente para el que están destinadas; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones se 25 pueden presentar en recipientes de unidosis o de multidosis, por ejemplo ampollas selladas y viales, y se pueden almacenar en un estado liofilizado que requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Se pueden preparar soluciones y suspensiones para inyección improvisada a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal se pueden presentar como supositorios o como enemas.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las que el vehículo es un sólido pueden incluir un polvo grueso que tiene un tamaño de partículas, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micras, que se administra de la manera en la que se toma el rapé, es decir, mediante la inhalación rápida a través de las fosas nasales desde un recipiente del polvo cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas en las que el vehículo es un 35 líquido, para administración en forma de aerosol nasal o gotas nasales, incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración mediante inhalación incluyen vahos o polvos de partículas finas, que se pueden generar por medio de diversos tipos de aerosoles, nebulizadores o insufladores presurizados con dosis medidas.

40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal se pueden presentar como formulaciones de óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosoles.

Se debería entender que, además de los ingredientes mencionados en particular anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión.

45 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, dependerá de varios factores, que incluyen, por ejemplo, la edad y el peso del ser humano u otro animal, la afección precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación, y la vía de administración, y finalmente estará a discreción del médico o veterinario que aplica el tratamiento. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de los trastornos mediados por el receptor de 50 grelina estarán en general en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (animal) al día, y más normalmente en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal al día. Así, para un animal adulto de 70 kg, la cantidad real al día sería normalmente de 70 a 700 mg, y esta cantidad se puede proporcionar en una única dosis al día o más normalmente en varias sub-dosis (tales como dos, tres, cuatro, cinco o seis) al día, de forma que la dosis diaria total sea la misma. Se puede determinar una cantidad eficaz de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) por sí mismo.

55 Se puede usar un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en la presente invención, en combinación con otro u otros agentes terapéuticos. La invención proporciona así en una realización adicional una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un agente terapéutico adicional, que puede ser, por ejemplo, un

agente anti-obesidad adicional. En otra realización adicional, la invención también proporciona el uso de una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, con un agente terapéutico adicional en el tratamiento de trastornos mediados por el receptor de grelina.

5 Cuando un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa en combinación con otro u otros agentes terapéuticos, los compuestos se pueden administrar de manera secuencial o simultánea mediante cualquier vía adecuada.

10 Las combinaciones mencionadas anteriormente se pueden presentar de manera conveniente para el uso en forma de una formulación farmacéutica, y por tanto las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se definió anteriormente, de manera óptima junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, constituyen una realización adicional de la invención. Los componentes individuales de tales combinaciones se pueden administrar de manera secuencial o simultánea en formulaciones farmacéuticas distintas o combinadas.

15 Cuando se combinan en la misma formulación, se apreciará que los dos compuestos deben ser estables y compatibles entre sí y con los demás componentes de la formulación, y se pueden formular para la administración. Cuando se formulan por separado, se pueden proporcionar en cualquier formulación conveniente, de forma oportuna de una manera conocida en la técnica para tales compuestos.

Cuando se usa un compuesto en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra la misma enfermedad, la dosis de cada compuesto puede diferir de la empleada cuando se usa el compuesto solo. Los expertos en la técnica apreciarán fácilmente las dosis apropiadas.

20 Un compuesto de la presente invención se puede combinar de manera provechosa con otro compuesto farmacológicamente activo, o con dos o más compuestos farmacológicamente activos diferentes, especialmente en el tratamiento de enfermedades o trastornos inflamatorios, dolorosos y urológicos. Por ejemplo, se puede administrar un agonista del receptor de grelina, en particular un compuesto de fórmula (I), o un profármaco del mismo o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de manera simultánea, secuencial o por separado en combinación con uno o más agentes seleccionados de:

- 25 - un analgésico opioide, p.ej. morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levalorfano, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxycodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmeveno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina o pentazocina;
- 30 - un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), p.ej. aspirina, diclofenac, diflunisal, etodolac, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, ceterolac, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindac, tolmetina o zomepirac;
- un sedante de barbiturato, p.ej. amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, tiamilal o tiopental;
- 35 - una benzodiazepina que tiene acción sedante, p.ej. clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam;
- un antagonista de H1 que tiene acción sedante, p.ej. difenhidramina, pirlamina, prometazina, clorfeniramina o clorcicizina;
- un sedante tal como glutetimida, meprobamato, metacualona o dicloralfenazona;
- 40 - un relajante del músculo esquelético, p.ej. baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol u orfenadrina;
- un antagonista de receptores de NMDA, p.ej. dextrometorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano) o su metabolito dextrorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano), ketamina, memantina, pirroloquinolina, quinina, ácido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidincarboxílico, budipina, EN-3231 (MorphiDex (marca comercial), una formulación de combinación de morfina y dextrometorfano), topiramato, neramexano o perzinfotel que incluye un antagonista de NR2B, p.ej. ifenprodil, traxoprodil o (-)-(R)-6-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-1-hidroxi-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona};
- 45 - un α -adrenérgico, p.ej. doxazosina, tamsulosina, clonidina, guanfacina, dexmedetomidina, modafinil, o 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metano-sulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil) quinazolina;
- un antidepresivo tricíclico, p.ej. desipramina, imipramina, amitriptilina o nortriptilina;
- 50 - un anticonvulsivo, p.ej. carbamazepina, lamotrigina, topiramato o valproato;
- un antagonista de taquiquinina (NK), especialmente un antagonista de NK-3, NK-2 o NK-1, p.ej. (α R,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]-naftiridin-6,13-

- diona (TAK-637), 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]-metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant o 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]-metilamino]-2-fenilpiperidina (2S,3S);
- 5 - un antagonista muscarínico, p.ej. oxibutinina, tolterodina, propiverina, cloruro de trospio, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratropio;
- un inhibidor selectivo de COX-2, p.ej. celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, o lumiracoxib;
- un analgésico derivado de anilina, en particular paracetamol;
- 10 - un neuroléptico tal como droperidol, clorpromazina, haloperidol, perfenazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, flufenazina, clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, quetiapina, sertindol, aripiprazol, soneniprazol, blonanserina, iloperidona, perospirona, racloprida, zotepina, bifeprunox, asenapina, lurasidona, amisulprida, balaperidona, palindore, eplivanserina, osanetant, rimonabant, meclinetant, Miraxion (marca comercial) o sarizotan;
- un agonista (p.ej. resiniferatoxina) o antagonista (p.ej. capsazepina) de receptores vanilloides;
- 15 - un agonista o antagonista del subtipo de canal catiónico de potencial receptor transitorio (V1, V2, V3, V4, M8, M2, A1);
- un beta-adrenérgico tal como propranolol;
- un anestésico local tal como mexiletina;
- un corticosteroide tal como dexametasona;
- 20 - un agonista o antagonista del receptor de 5-HT, en particular un agonista de 5-HT1B/1D tal como eletriptán, sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán o rizatriptán;
- un antagonista del receptor de 5-HT2A tal como R(+)- α -(2,3-dimetoxi-fenil)-1-[2-(4-fluorofeniletíl)]-4-piperidinmetanol (MDL-100907);
- 25 - un analgésico colinérgico (nicotínico), tal como isproniclina (TC-1734), (E)-N-metil-4-(3-piridinil)-3-buten-1-amina (RJR-2403), (R)-5-(2-azetidilmetoxi)-2-cloropiridina (ABT-594) o nicotina;
- Tramadol (marca comercial);
- un inhibidor de PDEV, tal como
- 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil),
- 30 (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351 o tadalafil),
- 2-[2-etoxi-5-(4-etil-piperazin-1-il-sulfonil)fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafil),
- 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona,
- 5-(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona,
- 35 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona,
- 4-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidin-5-carboxamida,
- 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-propoxibencenosulfonamida;
- 40 - un ligando alfa-2-delta tal como gabapentina, pregabalina, 3-metilgabapentina, ácido (3-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-3-il)acético,
- ácido (3S,5R)-3-(aminometil)-5-metilheptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilheptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metiloctanoico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)prolina, (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)prolina,
- 45 ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético, 3-((1-(aminometil)ciclohexil)metil)-4H-[1,2,4]

ES 2 707 124 T3

- oxadiazol-5-ona, C-[1-((1H-tetrazol-5-il)metil)cicloheptil]metilamina,
- ácido (3S,4S)-(1-(aminometil)-3,4-dimetilciclopentil)acético, ácido (3S,5R)-3-(aminometil)-5-metiloctanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilnonanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metiloctanoico, ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetilheptanoico, y ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetiloctanoico;
- 5 - un cannabinoide;
- un antagonista de receptor de glutamato metabotrópico de subtipo 1 (mGluR1);
- un inhibidor de la reabsorción de serotonina tal como sertralina, el metabolito de sertralina desmetilsertralina, fluoxetina, norfluoxetina (metabolito desmetilado de fluoxetina), fluvoxamina, paroxetina, citalopram, el metabolito de citalopram desmetilcitalopram, escitalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina,
- 10 cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina y trazodona;
- un inhibidor de la reabsorción de noradrenalina (norepinefrina), tal como maprotilina, lofepramina, mirtazapina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropiona, el metabolito de bupropiona hidroxibupropiona, nomifensina y viloxazina (Vivalan (marca comercial)), especialmente un inhibidor de la reabsorción de noradrenalina selectivo tal como reboxetina, en particular (S,S)-reboxetina;
- 15 - una inhibidor doble de la reabsorción de serotonina-noradrenalina, tal como venlafaxina, el metabolito de venlafaxina O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, el metabolito de clomipramina desmetilclomipramina, duloxetina, milnaciprán e imipramina;
- un inhibidor de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) tal como
- S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-L-homocisteína,
- 20 S-[2-[(1-iminoetil)-amino]etil]-4,4-dioxo-L-cisteína,
- S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-2-metil-L-cisteína,
- ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico,
- 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)-butil]tio]-5-cloro-3-piridincarbonitrilo];
- 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-4-clorobenzonitrilo,
- 25 (2S,4R)-2-amino-4-[[2-cloro-5-(trifluoro-metil)fenil]tio]-5-tiazolbutanol,
- 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-6-(trifluorometil)-3-piridincarbonitrilo,
- 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-clorobenzonitrilo,
- N-[4-[2-(3-clorobencilamino)etil]fenil] tiofen-2-carboxamidina, o disulfuro de guanidinoetil;
- un inhibidor de la acetilcolinesterasa tal como donepezilo;
- 30 - una antagonista de prostaglandina E2 subtipo 4 (EP4) tal como
- N-[[{2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenil]etil}amino)-carbonil]-4-metilbencenosulfonamida o
- ácido 4-[(1S)-1-[[5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonilo]amino]etil]benzoico;
- un antagonista de leucotrieno B4; tal como
- ácido 1-(3-bifenil-4-ilmetil-4-hidroxi-croman-7-il)-ciclopentanocarboxílico (CP-105696),
- 35 ácido 5-[2-(2-carboxietil)-3-[6-(4-metoxifenil)-5E-hexenil]oxifenoxi]-valérico (ONO-4057) o DPC-11870,
- un inhibidor de 5-lipoxigenasa, tal como zileutón,
- 6-[(3-fluoro-5-[4-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-il])fenoxi-metil]-1-metil-2-quinolona (ZD-2138), o 2,3,5-trimetil-6-(3-piridilmetil)-1,4-benzoquinona (CV-6504);
- un bloqueante de canales de sodio, tal como lidocaína;
- 40 - un bloqueante de canales de calcio, tal como ziconotida, zonisamida, mibefradil;
- un antagonista de 5-HT3, tal como ondansetrón;

- un antagonista del péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP);
- un antagonista de bradiquinina (BK1 y BK2);
- un bloqueante de canales de sodio dependientes del voltaje ($Na_{v1.3}$, $Na_{v1.7}$, $Na_{v1.8}$);
- un bloqueante de canales de calcio dependientes del voltaje (tipo N, tipo T);
- 5 - un antagonista de P2X (receptor de ATP de tipo canal iónico);
- un antagonista de canales iónicos sensibles a ácidos (ASIC1a, ASIC3);
- un antagonista de Angiotensina AT2;
- un antagonista de receptores de Quimiocina CCR2B;
- un inhibidor de Catepsina (B, S, K);
- 10 - un agonista o antagonista de receptores sigma-1;

y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En particular, el agente terapéutico o profiláctico de la presente invención se puede usar preferiblemente en combinación con agentes quimioterápicos, agentes inmunoterápicos, agentes diuréticos y similares.

15 Los ejemplos de los agentes quimioterápicos incluyen agentes alquilantes tales como ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, busulfán, nimustina, ranimustina, temozolomida y similares; antimetabolitos del metabolismo de ácidos nucleicos tales como metotrexato, fluorouracilo, tegafur, carmofur, doxifluridina, capecitabina, citarabina, ancitabina, enocitabina, ocfosfato de citarabina, gemcitabina, mercaptopurina, fludarabina y similares; antibióticos antitumorales tales como doxorubicina, daunorubicina, pirarubicina, epirubicina, idarrubicina, mitoxantrona, mitomicina C, bleomicina, peplomycin y similares; inhibidores de microtúbulos tales como vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel y similares; fármacos basados en platino tales como cisplatino, carboplatino, nedaplatino y similares; inhibidores de topoisomerasas tales como irinotecán, nogitecán, etopósido y similares; agentes terapéuticos selectivos moleculares tales como trastuzumab, rituximab, imanitib y similares; o similares.

25 Los ejemplos de los agentes inmunoterápicos incluyen derivados del dipéptido muramilo, lentinano, sizofirano, ubenimex, picibanil, krestin, interferón, interleucina, factor estimulante de colonias de granulocitos, eritropoyetina y similares.

30 Los ejemplos de los agentes diuréticos incluyen fármacos derivados de xantina tales como teobromina y salicilato sódico; fármacos de tiazida tales como etiazida, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, bencil hidroclorotiazida, penflutiazida, politiazida, meticlotiazida; fármacos anti-aldosterona tales como espironolactona, triamtereno y similares; inhibidores de la carbónico anhidrasa tales como acetazolamida y similares; fármacos de clorobenceno sulfonamida tales como clortalidona, mefrusida, indapamida, furosemida, azosemida y similares; isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida y similares.

Tales combinaciones ofrecen ventajas significativas, que incluyen una actividad sinérgica, en la terapia.

Síntesis General

A lo largo de la presente solicitud, las siguientes abreviaturas se usan con los siguientes significados:

35	DCM	Diclorometano
	DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
	DME	1,2-dimetoxietano
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO	Sulfóxido de dimetilo
40	EDC	Hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida
	EtOAc	Acetato de etilo
	EtOH	Etanol
	ESI	Ionización por electronebulización
	HOBT	1-Hidroxibenzotriazol

	HBTU	Hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
	HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
	LC	Cromatografía líquida
	LG	Grupo saliente
5	MeCN	Acetonitrilo
	MeOH	Metanol
	MHz	Megahercio
	MS	Espectrometría de masas
	RMN	Resonancia magnética nuclear
10	PG	Grupo protector
	T3P	2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfinano
	TBME	Metil terc-butil éter
	TFA	Ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
15	TLC	Cromatografía en capa fina
	tR	Tiempo de retención
	UV	Ultravioleta

El término "base", de forma similar, no tiene una limitación particular sobre la naturaleza de las bases usadas, y en la presente memoria se puede usar igualmente cualquier base usada habitualmente en las reacciones de este tipo. Los ejemplos de tales bases incluyen: hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, fosfato potásico, e hidróxido de bario; hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro de litio, hidruro sódico, e hidruro potásico; alcóxidos de metales alcalinos, tales como metóxido sódico, etóxido sódico, y t-butóxido potásico; carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato potásico, y carbonato de cesio; hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, tales como hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato sódico, e hidrogenocarbonato potásico; aminas, tales como *N*-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, *N*-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, picolina, 2,6-di(*t*-butil)-4-metilpiridina, quinolina, *N,N*-dimetilnilina, *N,N*-dietilnilina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), lutidina, y colidina; amidas de metales alcalinos, tales como amida de litio, amida de sodio, amida de potasio, diisopropil amida de litio, diisopropil amida de potasio, diisopropil amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio y bis(trimetilsilil)amida de potasio. De estas, se prefieren trietilamina, diisopropiletilamina, DBU, DBN, DABCO, piridina, lutidina, colidina, carbonato sódico, hidrogenocarbonato sódico, hidróxido sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato potásico, hidróxido potásico, fosfato potásico, hidróxido de bario, y carbonato de cesio.

Las reacciones se llevan a cabo normalmente y preferiblemente en presencia de un disolvente inerte. No existe una limitación particular sobre la naturaleza del disolvente a emplear, con tal de que no tenga un efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados, y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta cierto punto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación: hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, y dicloroetano; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, THF, y dioxano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y nitrobenzeno; amidas, tales como DMF, *N,N*-dimetilacetamida (DMA), y triamida de ácido hexametilfosfórico; aminas, tales como *N*-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, *N*-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, *N,N*-dimetilnilina, y *N,N*-dietilnilina; alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, y butanol; nitrilos, tales como acetonitrilo y benzonitrilo; sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo (DMSO) y sulfolano; cetonas, tales como acetona y dietilcetona. De estos disolventes, se prefieren, pero sin limitación, DMF, DMA, DMSO, THF, dietiléter, diisopropiléter, dimetoxietano, acetonitrilo, diclorometano, dicloroetano y cloroformo.

Ejemplos

La invención se ilustra en los siguientes ejemplos no limitantes, en los que, a menos que se indique de otro modo: todos los reactivos están disponibles comercialmente, todas las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir, en el intervalo de alrededor de 18-25 °C; la evaporación del disolvente se llevó a cabo mediante el uso de un rotavapor a presión reducida con una temperatura del baño de hasta alrededor de 60 °C; las reacciones

se monitorizaron mediante cromatografía en capa fina (TLC) o LC-MS (espectro de masas de baja resolución), y los tiempos de reacción se proporcionan con fines ilustrativos solamente; la estructura y pureza de todos los compuestos aislados se aseguró mediante al menos una de las siguientes técnicas: TLC (placas de TLC prerrevestidas de gel de sílice 60 F₂₅₄ de Merck o placas de HPTLC prerrevestidas de NH₂ F₂₅₄ de Merck), espectrometría de masas o RMN. Los rendimientos se proporcionan con fines ilustrativos solamente. La cromatografía rápida en columna se llevó a cabo mediante el uso de C-300HGT de Wakogel (marca comercial registrada) o DM2035 de Fuji Silysia Chromatorex (marca comercial registrada) (tipo amino, 30-50 micrómetros) o sílice de Biotage (32-63 mm, KP-Sil) o sílice unida a amino de Biotage (35-75 mm, KP-NH). Los datos espectrales de masas de baja resolución (ESI) se obtuvieron mediante el siguiente aparato:

10 Aparato; Sistema de HPLC Waters Alliance 2695 con detector UV2487 y espectrómetro de masas ZQ2000

La purificación de los compuestos mediante el uso de HPLC (LC-MS preparativa) se llevó a cabo con el siguiente aparato y condiciones.

15 Aparato; Columna Waters con sistema de autopurificación activado por MS; XBridge Waters C18, 19 x 50 mm, tamaño de partículas de 5 micrómetros. Condición A: Metanol o Acetonitrilo / 0,05% (v/v) disolución acuosa de amoniaco. Condición B: Metanol o Acetonitrilo / 0,05% (v/v) disolución acuosa de ácido fórmico. Condiciones para determinar el tiempo de retención de HPLC:

Método QC1

Aparato: Waters ACQUITY Ultra Performance LC con detector TUV y espectrómetro de masas ZQ2000

20 Columna: Waters ACQUITY C18, 2,1 x 100 mm, tamaño de partículas de 1,7 micrómetros. Temperatura de la columna: 60 °C

Caudal: 0,7 mL/min

Tiempo de funcionamiento: 3 min

Detección UV: 210 nm

Detección MS: ESI modo positivo/negativo

25 Fases móviles:

A1: Acetato amónico 10 mM

B1: Acetonitrilo

Tabla 1. Programa de gradiente:

Tabla 1

Tiempo (min)	A1(%)	B1(%)
0	95	5
0,1	95	5
1,8	5	95
2,3	95	5

30

Método QC2

Aparato: Sistema de HPLC Waters Alliance 2795 con detector 2996PDA y espectrómetro de masas ZQ2000

Columna: XBridge C18, 4,6 x 50 mm, tamaño de partículas de 3,5 micrómetros.

Temperatura de la columna: 45 °C

35 Caudal: 1,2 mL/min

Tiempo de funcionamiento: 4,5 min

Detección UV: 210-400 nm (intervalo de barrido)

Detección MS: ESI modo positivo/negativo

Fases móviles:

A: Agua

B: Acetonitrilo

C: Disolución acuosa de ácido fórmico al 1%

5 D: Disolución acuosa de amoniaco al 1%

Tabla 2. Programa de gradiente:

Tabla 2

Tiempo (min)	A (%)	B (%)	C (%)	D (%)
0	85	10	2,5	2,5
0,2	85	10	2,5	2,5
3,2	0	95	2,5	2,5
3,7	0	95	2,5	2,5
3,71	85	10	2,5	2,5
4,5	85	10	2,5	2,5

La determinación de la pureza óptica se llevó a cabo mediante el siguiente aparato y condiciones:

10 Aparato: Sistema de HPLC Waters Alliance 2695 con detector 2996PDA

Columna: DAICEL CHIRALCEL OD-H, 4,6 x 250 mm, tamaño de partículas de 5 micrómetros

Temperatura de la columna: 25 °C (temperatura ambiente)

Fase móvil: n-Hexano / 2-Propanol / Dietilamina = 90/10/0,1 (v/v/v)

Caudal: 1 ml/min

15 Tiempo de funcionamiento: 30 min

Temperatura del automuestreador: 5 °C

Detección UV: 259 nm

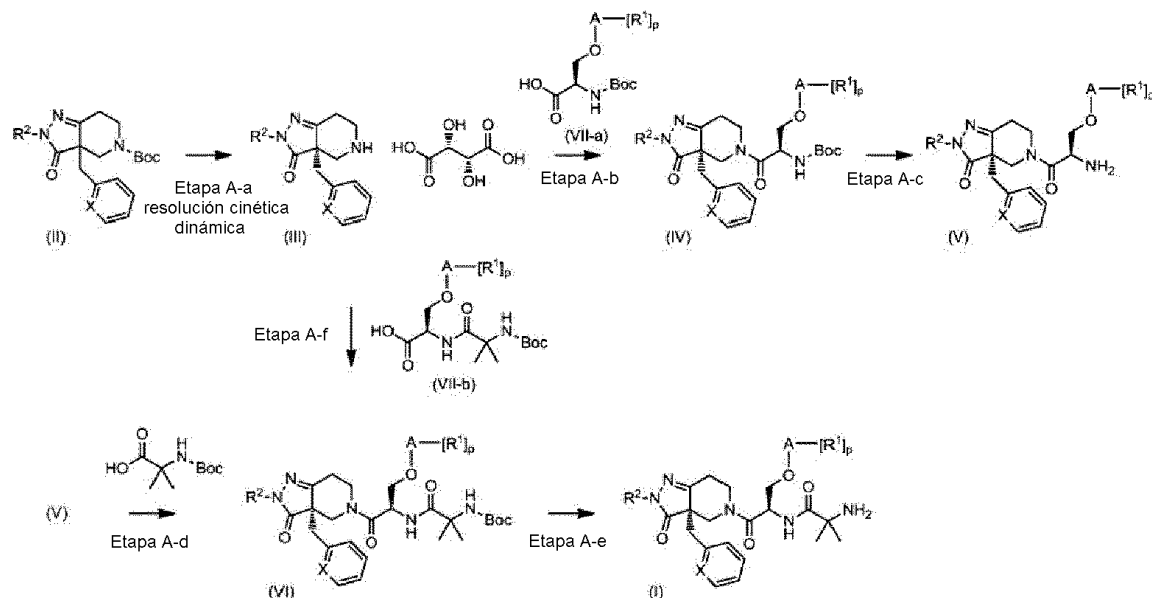
20 Los datos de RMN se determinaron a 270 MHz (espectrómetro JEOL JNM-LA 270) o 300 MHz (JEOL JNM-LA300) mediante el uso de cloroformo deuterado (99,8% D) o sulfóxido de dimetilo (99,9% D) como disolvente, a menos que se indique de otra manera, respecto de tetrametilsilano (TMS) como patrón interno en partes por millón (ppm); las abreviaturas convencionales usadas son: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, m = multiplete, br = ancho, etc. Los símbolos químicos tienen su significado habitual; M (mol(es) por litro), L (litro(s)), mL (mililitro(s)), g (gramo(s)), mg (miligramo(s)), mol (moles), mmol (milimoles).

25 En general se nombra cada compuesto preparado mediante el programa informático ChemBioDraw (Ultra, versión 12.0, CambridgeSoft).

30 Todos los derivados de serina de fórmula (I) se pueden preparar mediante los procedimientos descritos en los métodos generales presentados más adelante o mediante los métodos específicos descritos en la sección de Ejemplos y la sección de Preparaciones, o mediante modificaciones rutinarias de los mismos. La presente invención también abarca uno o más de estos procesos para preparar los derivados de serina de fórmula (I), además de cualquier intermedio nuevo usado para ello.

En los siguientes métodos generales, los descriptores son como se definieron previamente para los derivados de serina de fórmula (I), a menos que se indique de otra manera.

<Esquema A>



En la Etapa A-a, se puede preparar un compuesto de fórmula (III) a partir de un compuesto de fórmula (II) mediante desprotección seguido de resolución cinética dinámica de la sal correspondiente. La desprotección se puede llevar a cabo mediante los métodos convencionales conocidos para los expertos en la técnica (se describen grupos protectores de amino típicos en "Protective Groups in Organic Synthesis Forth Edition", editado por T. W. Greene et al. (John Wiley & Sons, 2007)). Además, el compuesto desprotegido se puede convertir en una sal enantioméricamente pura mediante resolución cinética dinámica con un ácido enantioméricamente puro tal como, pero sin limitación, ácido D-tartárico mediante el uso de un disolvente adecuado. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen disolventes tales como DCM (diclorometano), acetona, EtOAc, THF, y agua. La resolución cinética dinámica se puede llevar a cabo a una temperatura de alrededor de 0 a 150 °C, más preferiblemente de alrededor de 20 a 100 °C. La resolución cinética dinámica se puede llevar a cabo en un tiempo, en general, de alrededor de 1 hr a 48 hrs.

En la Etapa A-b, se puede preparar un compuesto de fórmula (IV) a partir de un compuesto de fórmula (III) mediante amidación con un compuesto de fórmula (VII-a) con el uso de un reactivo de condensación adecuado tal como, pero sin limitación, T3P, HBTU y EDC-HOBT. La condensación se puede llevar a cabo preferiblemente en presencia de una base tal como trietilamina y N,N-diisopropiletilamina en un disolvente adecuado tal como EtOAc, THF, DMF, DMA y DCM a una temperatura de alrededor de -70 a 60 °C durante alrededor de 1-24 horas.

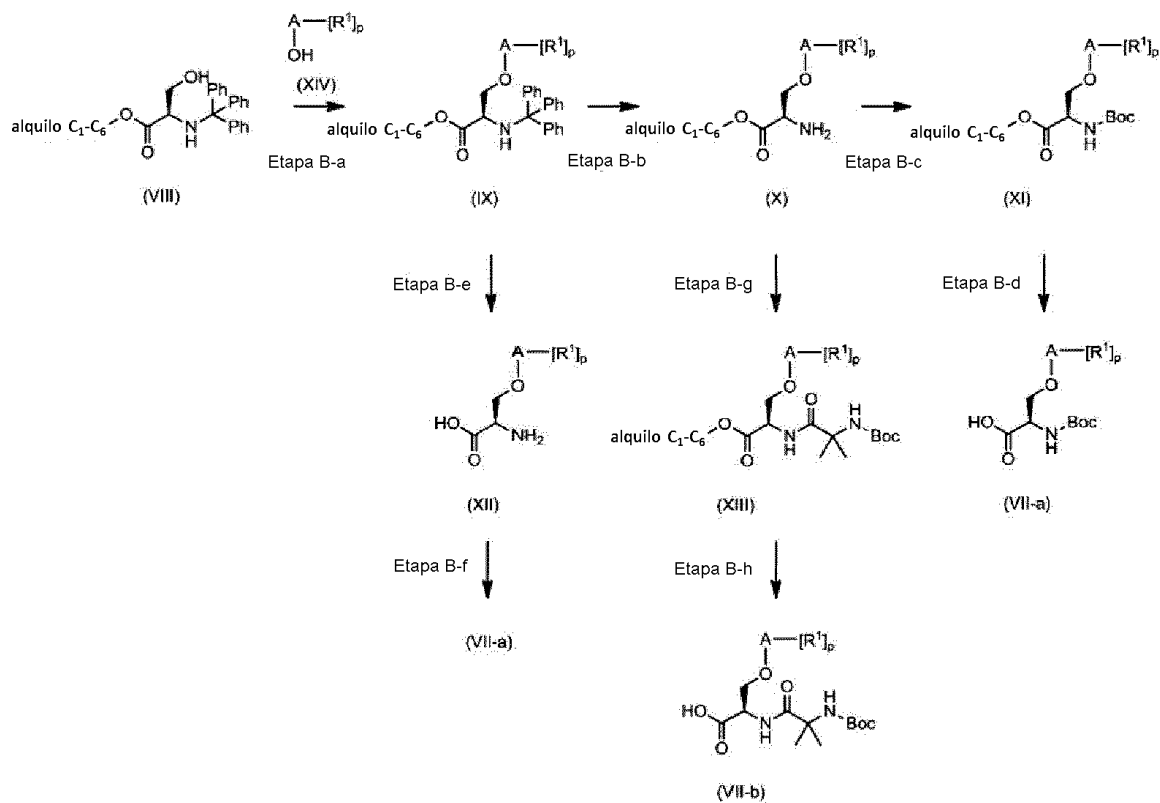
En la Etapa A-c, se puede preparar un compuesto de fórmula (V) a partir de un compuesto de fórmula (IV) mediante desprotección. La desprotección se puede llevar a cabo mediante los métodos convencionales conocidos para los expertos en la técnica (se describen grupos protectores de amino típicos en "Protective Groups in Organic Synthesis Forth Edition", editado por T. W. Greene et al. (John Wiley & Sons, 2007)).

En la Etapa A-d, se puede preparar un compuesto de fórmula (VI) a partir de un compuesto de fórmula (V) mediante amidación con ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoico mediante el uso de un reactivo de condensación adecuado tal como, pero sin limitación, T3P, HBTU y EDC-HOBT. La condensación se puede llevar a cabo preferiblemente en presencia de una base tal como trietilamina y N,N-diisopropiletilamina en un disolvente adecuado tal como EtOAc, THF, DMF, DMA y DCM a una temperatura de alrededor de 0 a 60 °C durante alrededor de 1-24 horas.

En la Etapa A-e, se puede preparar un compuesto de fórmula (I) a partir de un compuesto de fórmula (VI) mediante desprotección. La desprotección se puede llevar a cabo mediante los métodos convencionales conocidos para los expertos en la técnica (se describen grupos protectores de amino típicos en "Protective Groups in Organic Synthesis Forth Edition", editado por T. W. Greene et al. (John Wiley & Sons, 2007)).

En la Etapa A-f, se puede preparar un compuesto de fórmula (VI) a partir de un compuesto de fórmula (III) mediante amidación con un compuesto de fórmula (VII-b) con el uso de un reactivo de condensación adecuado tal como, pero sin limitación, T3P, HBTU y EDC-HOBT. La condensación se puede llevar a cabo preferiblemente en presencia de una base tal como trietilamina y N,N-diisopropiletilamina en un disolvente adecuado tal como EtOAc, THF, DMF, DMA y DCM a una temperatura de alrededor de -40 a 60 °C durante alrededor de 1-24 horas.

<Esquema B>



En la Etapa B-a, se puede preparar un compuesto de fórmula (IX) a partir de un compuesto de fórmula (VIII) mediante una reacción de Mitsunobu con un compuesto de fórmula (XIV). La reacción de Mitsunobu se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico en presencia de un azo-dicarboxilato que incluye, pero sin limitación, azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo, azodicarboxilato de di-terc-butilo y azodicarboxilato de bis(2-metoxietilo) como reactivo de acoplamiento, y también en presencia de un agente reductor adecuado tal como, pero sin limitación, trifenilfosfina en un disolvente orgánico inerte. Los ejemplos de disolventes orgánicos inertes adecuados incluyen THF, 1,4-dioxano, MeCN, TBME, y tolueno. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de alrededor de -20 a 150 °C, más preferiblemente de alrededor de 0 a 60 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de alrededor de 30 minutos a 48 horas, más preferiblemente de alrededor de 30 minutos a 24 horas.

En la Etapa B-b, se puede preparar un compuesto de fórmula (X) a partir de un compuesto de fórmula (IX) mediante desprotección. La desprotección se puede llevar a cabo mediante los métodos convencionales conocidos para los expertos en la técnica (se describen grupos protectores de amino típicos en "Protective Groups in Organic Synthesis Forth Edition", editado por T. W. Greene et al. (John Wiley & Sons, 2007)).

En la Etapa B-c, se puede preparar un compuesto de fórmula (XI) a partir de un compuesto de fórmula (X) mediante la protección del resto amino. La protección se puede llevar a cabo mediante los métodos convencionales conocidos para los expertos en la técnica (se describen grupos protectores de amino típicos en "Protective Groups in Organic Synthesis Forth Edition", editado por T. W. Greene et al. (John Wiley & Sons, 2007)).

En la Etapa B-d, se puede preparar un compuesto de fórmula (VII-a) mediante la hidrólisis del compuesto de éster de fórmula (XI). La hidrólisis se puede llevar a cabo mediante los procedimientos convencionales. En un procedimiento típico, la hidrólisis se lleva a cabo en condiciones básicas, p.ej. en presencia de hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de litio. Los disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, agua, metanol, etanol, propanol, butanol, 2-metoxietanol, etilen glicol, THF, DME, 1,4-dioxano, DMF, y DMA. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de alrededor de 20 a 100 °C durante alrededor de 10 min a 24 hrs.

En la Etapa B-e, se puede preparar un compuesto de fórmula (XII) mediante tratamiento en condiciones ácidas. En un procedimiento típico, la reacción se puede llevar a cabo en condiciones ácidas, p.ej. en presencia de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico. Los disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, agua, 1,4-dioxano, THF, MeCN. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de alrededor de 50 a 120 °C durante alrededor de 1 hr a 24 hrs.

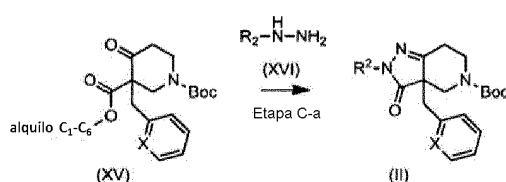
En la Etapa B-f, se puede preparar un compuesto de fórmula (VII-a) a partir de un compuesto de fórmula (XII)

mediante la protección del resto amino. La protección se puede llevar a cabo mediante los métodos convencionales conocidos para los expertos en la técnica (se describen grupos protectores de amino típicos en "Protective Groups in Organic Synthesis Forth Edition", editado por T. W. Greene et al. (John Wiley & Sons, 2007)).

5 En la Etapa B-g, se puede preparar un compuesto de fórmula (XIII) a partir de un compuesto de fórmula (X) mediante la protección del resto amino. La protección se puede llevar a cabo mediante los métodos convencionales conocidos para los expertos en la técnica (se describen grupos protectores de amino típicos en "Protective Groups in Organic Synthesis Forth Edition", editado por T. W. Greene et al. (John Wiley & Sons, 2007)).

10 En la Etapa B-h, se puede preparar un compuesto de fórmula (VII-b) mediante la hidrólisis del compuesto de éster de fórmula (XIII). La hidrólisis se puede llevar a cabo mediante los procedimientos convencionales. En un procedimiento típico, la hidrólisis se lleva a cabo en condiciones básicas, p.ej. en presencia de hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de litio. Los disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, agua, metanol, etanol, propanol, butanol, 2-metoxietanol, etilen glicol, THF, DME, 1,4-dioxano, DMF, y DMA. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de alrededor de 20 a 100 °C durante alrededor de 10 min a 24 hrs.

<Esquema C>



15 En la Etapa C-a, se puede preparar un compuesto de fórmula (II) a partir de un compuesto de fórmula (XV) mediante la formación de hidrazona in situ con un compuesto de fórmula (XVI), seguido de cierre del anillo. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un acetato metálico que incluye, pero sin limitación, acetato sódico, acetato potásico, y acetato de litio. Los disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, metanol, etanol, propanol, butanol, 2-metoxietanol, etilen glicol, THF, DME, y 1,4-dioxano. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de alrededor de 50 a 150 °C durante alrededor de 1 hr a 48 hrs.

20 Todos los materiales de partida de las siguientes síntesis generales pueden estar disponibles comercialmente o se pueden obtener mediante los métodos convencionales conocidos para los expertos en la técnica, que se indican de otra manera en la parte de síntesis de intermedios.

Parte de Síntesis de Núcleos

25 Los compuestos de los núcleos se preparan como sigue. Los nombres y las estructuras de los compuestos de los núcleos se muestran en la Tabla 3.

Núcleo 1:

2,2,2-trifluoroacetato de 3a-bencil-2-(2,2-difluoroetil)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona

30 Etapa 1: 3a-bencil-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahydro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-carboxilato de terc-butilo

35 Una mezcla de 3-bencil-4-oxopiperidin-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo 3-metilo (2,4 g, 7,0 mmol), hidrocloreuro de (2,2-difluoroetil)hidrazina (930 mg, 7,0 mmol), y acetato sódico (2,3 g, 28 mmol) en EtOH (40 mL) se agitó durante 24 hrs a temperatura de reflujo. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (80 ml). La mezcla diluida se lavó con agua, y se secó sobre Na₂SO₄. Tras la filtración, se concentró el filtrado a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con 25% de EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,8 g, rendimiento del 65%).

MS (ESI) m/z: 394 (M+H)⁺

Etapa 2:

40 2,2,2-trifluoroacetato de 3a-bencil-2-(2,2-difluoroetil)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona

A una disolución de 3a-bencil-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahydro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,25 mmol) en DCM (3 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (2 mL) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 1 hr a la misma temperatura. La mezcla se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma amarilla pálida (104 mg, rendimiento >99%).

45 MS (ESI) m/z: 294 (M+H)⁺, 292 (M-H)⁻

Núcleo 2:

(2S,3S)-2,3-dihidroxisuccinato de (R)-2-(2,2-difluoroetil)-3a-(piridin-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona

5 Etapa 1: 2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-carboxilato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 87 % (3600 mg, goma púrpura pálida) a partir de 4-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butil 3-metilo (3700 mg, 11 mmol) de una manera similar a la Etapa 1 del Núcleo 1.

10 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 8,38 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,58-7,50 (1H, m), 7,13-7,05 (2H, m), 5,94-5,30 (1H, m), 4,75-4,40 (2H, ancho), 4,10-3,76 (2H, m), 3,42-3,26 (2H, m), 2,93-2,50 (4H, m), 1,53 (9H, s).

MS (ESI) m/z: 395 (M+H)⁺.

Etapa 2:

(R)-2-(2,2-difluoroetil)-3a-(piridin-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona

15 Una disolución de 2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-carboxilato de terc-butilo (4,9 g, 13 mmol, racémico) en DCM (50 mL) se enfrió a 0 °C, y se añadió ácido trifluoroacético (4,1 mL) lentamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 hrs, y después se enfrió a 0 °C. A la suspensión resultante se le añadió trietilamina (9,6 mL, 69 mmol) a la misma temperatura. La disolución amarilla clara resultante se diluyó con DCM (50 mL), se lavó con salmuera (30 mL x3), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (3,8 g, rendimiento del 100%).

20 MS (ESI) m/z: 295 (M+H)⁺.

$^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 8,41 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,58-7,51 (1H, m), 7,14-7,06 (2H, m), 5,76 (1H, tt, J = 55,7 Hz, 4,6 Hz), 4,16-3,72 (2H, m), 3,53-3,32 (4H, m), 2,74-2,52 (4H, m). No se observó NH.

MS (ESI) m/z: 295 (M+H)⁺.

25 Etapa 3:

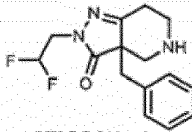
(2S,3S)-2,3-dihidroxisuccinato de (R)-2-(2,2-difluoroetil)-3a-(piridin-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona

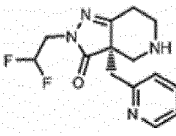
30 Una disolución de (R)-2-(2,2-difluoroetil)-3a-(piridin-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (aprox. 12,5 mmol) se disolvió en DCM (6 mL) y acetona (20 mL). A la mezcla se le añadió una disolución de ácido D-tartárico (2,07 g, 13,8 mmol) en acetona-agua (7:3, 10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla cambió inmediatamente a una suspensión espesa blanca. Se añadió acetona (10 mL) de nuevo para facilitar la agitación de la mezcla. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se filtró y el sólido se lavó con acetona fría (10 mL) y se secó a presión reducida a 40 °C durante 3 horas para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4,68 g, 84%).

35 $^1\text{H RMN}$ (DMSO-d_6 , 270 MHz) δ 8,33 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,66-7,60 (1H, m), 7,19-7,08 (2H, m), 5,96 (1H, tt, J = 55,3 Hz, 4,0 Hz), 4,28 (2H, s), 4,03-3,74 (2H, m), 3,62 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,41-3,18 (4H, m), 3,14 (1H, d, J=14,1 Hz), 2,50-2,33 (2H, m).

MS (ESI) m/z: 295 (M+H)⁺.

Tabla 3

Núcleo	Nombre	Estructura
1	2,2,2-trifluoroacetato de 3a-bencil-2-(2,2-difluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona	 <p>Sal de CF_3COOH</p>

Núcleo	Nombre	Estructura
2	(2S,3S)-2,3-dihidroxisuccinato de (R)-2-(2,2-difluoroetil)-3a-(piridin-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona	 <p>Sal de ácido D-tartárico</p>

Parte de Síntesis de Intermedios

Los compuestos intermedios se preparan como sigue. Los nombres y las estructuras de los compuestos intermedios se muestran en la Tabla 4.

5 Intermedio 1: ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2,4-difluorofenoxi)propanoico

Etapa 1: 3-(2,4-difluorofenoxi)-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo

10 A una disolución agitada de 3-hidroxi-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo (800 mg, 2,2 mmol), 2,4-difluorofenol (370 mg, 2,9 mmol), y trifetilfosfina (760 mg, 2,9 mmol) en THF (15 mL) se le añadió gota a gota una disolución de azodicarboxilato de bis(2-metoxietilo) (670 mg, 2,9 mmol) en THF (2 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. La mezcla se concentró, y el residuo se diluyó con EtOAc (50 mL). La mezcla diluida se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y después con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Tras la filtración, se concentró el filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con 3% a 13% de EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma incolora (771 mg, rendimiento del 74%).

15 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 7,52 (6H, d, J = 7,3 Hz), 7,30-7,16 (9H, m), 6,99-6,72 (3H, m), 4,29 (1H, d, J = 9,5, 5,2 Hz), 4,02 (1H, dd, J = 9,5, 6,9 Hz), 3,78-3,71 (1H, m), 3,24 (3H, s), 2,88 (1H, d, J = 10,3 Hz).

MS (ESI) m/z: se observó una señal de fragmento de 243 (ión positivo).

Etapa 2: 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2,4-difluorofenoxi)propanoato de (R)-metilo

20 A una disolución agitada de 3-(2,4-difluorofenoxi)-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo (760 mg, 1,6 mmol) en DCM (10 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (3,7 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 hrs a la misma temperatura. A la mezcla se le añadió MeOH (25 mL), y la mezcla resultante se agitó durante 5 min, y después se concentró a vacío. El residuo se disolvió en DCM (20 mL), y después se añadió sucesivamente trietilamina (0,67 mL, 4,8 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (530 mg, 2,4 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 hrs a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con 5% a 14% de EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (470 mg, rendimiento del 88%).

25 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) delta 6,96-6,75 (3H, m), 5,53 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,66-4,63 (1H, m), 4,42 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 4,25 (1H, dd, J = 9,2, 3,3 Hz), 3,79 (3H, s), 1,46 (9H, s).

MS (ESI) m/z: 232 (M-Boc+H)⁺.

30 Etapa 3: ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2,4-difluorofenoxi)propanoico

35 A una disolución agitada de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2,4-difluorofenoxi)propanoato de (R)-metilo (470 mg, 1,4 mmol) en THF (10 mL) se le añadió LiOH monohidrato (65 mg, 1,6 mmol), y después se añadió agua (2 mL) a la mezcla. La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió ácido clorhídrico 0,5 N (2 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). El extracto se secó sobre Na₂SO₄. Tras la filtración, se concentró el filtrado a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con un 9% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma incolora (200 mg, rendimiento del 45%).

MS (ESI) m/z: 318 (M+H)⁺, 316 (M-H)⁻.

Intermedio 2: ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-fenoxipropanoico

40 Etapa 1: 3-fenoxi-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 23 % (390 mg, goma incolora) a partir de 3-hidroxi-2-

(tritolamino)propanoato de (R)-metilo (1,4 g, 3,9 mmol) y fenol (0,73 g, 7,8 mmol) de una manera similar a la Etapa 1 del Intermedio 1.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,54-7,49 (6H, m), 7,30-7,16 (11H, m), 6,96 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 6,88 (2H, d, $J = 8,0$ Hz) 4,26 (1H, dd, $J = 9,2, 4,8$ Hz), 4,03-4,00 (1H, m), 3,76-3,72 (1H, m), 3,22 (3H, s), 2,88 (1H, s ancho).

5 MS (ESI) m/z: se observó una señal de fragmento de 243 (ión positivo).

Etapa 2: 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-fenoxipropanoato de (R)-metilo

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 87 % (230 mg, goma incolora) a partir de 3-fenoxi-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo (390 mg, 0,89 mmol) de una manera similar a la Etapa 2 del Intermedio 1.

10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,28 (2H, t, $J = 7,7$ Hz), 6,98 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 6,88 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 5,52 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 4,67 (1H, dt, $J = 8,8, 2,6$ Hz), 4,40 (1H, dd, $J = 9,2, 2,7$ Hz), 4,20 (1H, dd, $J = 9,5, 2,9$ Hz), 3,77 (3H, s), 1,49 (9H, s).

MS (ESI) m/z: 232 (M-Boc+H)⁺.

Etapa 3: ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-fenoxipropanoico

15 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 73 % (150 mg, goma incolora) a partir de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-fenoxipropanoato de (R)-metilo (220 mg, 0,75 mmol) de una manera similar a la Etapa 3 del Intermedio 1.

MS (ESI) m/z: 282 (M+H)⁺, 280 (M-H)⁻.

Intermedio 3: ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(4-clorofenoxi)propanoico

Etapa 1: 3-(4-clorofenoxi)-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo

20 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 56 % (730 mg, goma incolora) a partir de 3-hidroxi-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo (1,0 g, 2,8 mmol) y 4-clorofenol (0,46 g, 3,6 mmol) de una manera similar a la Etapa 1 del Intermedio 1.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,53-7,49 (6H, m), 7,28-7,16 (11H, m), 6,82-6,77 (2H, m), 4,20 (1H, dd, $J = 9,2, 4,8$ Hz), 4,00-3,95 (1H, m), 3,80-3,67 (1H, m), 3,23 (3H, s), 2,87 (1H, d, $J = 10,3$ Hz).

25 MS (ESI) m/z: se observó una señal de fragmento de 243 (ión positivo).

Etapa 2: 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(4-clorofenoxi)propanoato de (R)-metilo

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 95 % (480 mg, goma incolora) a partir de 3-(4-clorofenoxi)-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo (720 mg, 1,5 mmol) de una manera similar a la Etapa 2 del Intermedio 1.

30 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,23 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,81 (2H, d, $J = 9,5$ Hz), 5,49 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 4,74-4,61 (1H, m), 4,37 (1H, dd, $J = 9,2, 2,7$ Hz), 4,18 (1H, dd, $J = 9,5, 2,9$ Hz), 3,72 (3H, s), 1,46 (9H, s).

MS (ESI) m/z: 230 (M-Boc+H)⁺.

Etapa 3: ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(4-clorofenoxi)propanoico

35 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 58 % (260 mg, goma incolora) a partir de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(4-clorofenoxi)propanoato de (R)-metilo (480 mg, 1,4 mmol) de una manera similar a la Etapa 3 del Intermedio 1.

MS (ESI) m/z: 316 (M+H)⁺, 314 (M-H)⁻.

Intermedio 4: ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3-clorofenoxi)propanoico

Etapa 1: 3-(3-clorofenoxi)-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo

40 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 76 % (890 mg, goma incolora) a partir de 3-hidroxi-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo (900 mg, 2,5 mmol) y 3-clorofenol (420 mg, 3,2 mmol) de una manera similar a la Etapa 1 del Intermedio 1.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,53-7,13 (16H, m), 6,95-6,70 (3H, m), 4,23 (1H, dd, $J = 9,2, 4,7$ Hz), 3,99 (1H, dd, $J = 9,5, 6,6$ Hz), 3,77-3,68 (1H, m), 3,23 (3H, s), 2,88 (1H, d, $J = 10,3$ Hz).

MS (ESI) m/z: se observó una señal de fragmento de 243 (ión positivo).

Etapa 2: 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3-clorofenoxi)propanoato de (R)-metilo

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 73 % (450 mg, aceite incoloro) a partir de 3-(3-clorofenoxi)-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo (880 mg, 1,8 mmol) de una manera similar a la Etapa 2 del Intermedio 1.

5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,20 (1H, t, J = 8,1 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,89 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,77 (1H, dd, J = 8,4, 2,6 Hz), 5,49 (1H, d, J = 4,4 Hz), 4,69-4,65 (1H, m), 4,38 (1H, dd, J = 9,2, 2,6 Hz), 4,20 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 3,78 (3H, s), 1,46 (9H, s). MS (ESI) m/z: 230 (M-Boc+H)⁺.

Etapa 3: ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3-clorofenoxi)propanoico

10 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 57 % (240 mg, goma incolora) a partir de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3-clorofenoxi)propanoato de (R)-metilo (440 mg, 1,3 mmol) de una manera similar a la Etapa 3 del Intermedio 1.

MS (ESI) m/z: 316 (M+H)⁺, 314 (M-H)⁻.

Intermedio 5: ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-diclorofenoxi)propanoico

Etapa 1: 3-(3,5-diclorofenoxi)-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo

15 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 42 % (530 mg, sólido incoloro) a partir de 3-hidroxi-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo (900 mg, 2,5 mmol) y 3,5-diclorofenol (530 mg, 3,2 mmol) de una manera similar a la Etapa 1 del Intermedio 1.

20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,51 (6H, d, J = 7,3 Hz), 7,35-7,17 (9H, m), 6,98-6,95 (1H, s ancho), 6,78 (2H, d, J = 1,5 Hz), 4,21 (1H, dd, J = 9,2, 4,8 Hz), 3,97 (1H, dd, J = 8,8, 6,6 Hz), 3,74-3,67 (1H, m), 3,25 (3H, s), 2,88 (1H, d, J = 10,3 Hz).

MS (ESI) m/z: se observó una señal de fragmento de 243 (ión positivo).

Etapa 2: 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-diclorofenoxi)propanoato de (R)-metilo

25 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 85 % (320 mg, goma incolora) a partir de 3-(3,5-diclorofenoxi)-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo (520 mg, 1,0 mmol) de una manera similar a la Etapa 2 del Intermedio 1.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6,98 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,79 (2H, d, J = 1,5 Hz), 5,45 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,68-4,65 (1H, m), 4,37 (1H, dd, J = 8,8, 1,5 Hz), 4,20 (1H, dd, J = 9,2, 2,6 Hz), 3,79 (3H, s), 1,46 (9H, s).

MS (ESI) m/z: 264 (M-Boc+H)⁺.

Etapa 3: ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-diclorofenoxi)propanoico

30 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 48 % (140 mg, goma incolora) a partir de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-diclorofenoxi)propanoato de (R)-metilo (310 mg, 0,85 mmol) de una manera similar a la Etapa 3 del Intermedio 1.

MS (ESI) m/z: 250 (M-Boc+H)⁺, 348 (M-H)⁻.

Intermedio 6: ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-(trifluorometil)fenoxi)propanoico

35 Etapa 1: 3-(2-(trifluorometil)fenoxi)-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 55 % (690 mg, goma incolora) a partir de 3-hidroxi-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo (900 mg, 2,5 mmol) y 2-(trifluorometil)fenol (530 mg, 3,2 mmol) de una manera similar a la Etapa 1 del Intermedio 1.

40 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,56-7,46 (7H, m), 7,30-7,17 (10H, m), 7,04-6,96 (2H, m), 4,36 (1H, dd, J = 8,8, 3,6 Hz), 4,07-4,02 (1H, m), 3,82-3,74 (1H, m), 3,22 (3H, s), 2,92 (1H, d, J = 10,3 Hz).

MS (ESI) m/z: se observó una señal de fragmento de 243 (ión positivo).

Etapa 2: 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-(trifluorometil)fenoxi)propanoato de (R)-metilo

45 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 86 % (420 mg, aceite incoloro) a partir de 3-(2-(trifluorometil)fenoxi)-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo (680 mg, 1,3 mmol) de una manera similar a la Etapa 2 del Intermedio 1.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,56 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,49 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,05 (1H, t, J = 7,3 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,1 Hz), 5,51 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,72 (1H, dt, J = 8,8, 2,6 Hz), 4,48 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 4,30 (1H, dd, J = 9,2, 2,6 Hz), 3,78 (3H, s), 1,46 (9H, s).

MS (ESI) m/z: 364 (M+H)⁺.

5 Etapa 3: ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-(trifluorometil)fenoxi)propanoico

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 55 % (220 mg, goma incolora) a partir de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-(trifluorometil)fenoxi)propanoato de (R)-metilo (410 mg, 1,1 mmol) de una manera similar a la Etapa 3 del Intermedio 1.

MS (ESI) m/z: 250 (M-Boc+H)⁺, 348 (M-H)⁻.

10 Intermedio 7: ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3,4-difluorofenoxi)propanoico

Etapa 1: 3-(3,4-difluorofenoxi)-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 56 % (660 mg, goma incolora) a partir de 3-hidroxi-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo (900 mg, 2,5 mmol) y 3,4-difluorofenol (420 mg, 3,2 mmol) de una manera similar a la Etapa 1 del Intermedio 1.

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,52-7,49 (6H, m), 7,30-7,17 (9H, m), 7,05 (1H, q, J = 9,3 Hz), 6,73-6,65 (1H, m), 6,59-6,53 (1H, m), 4,17 (1H, dd, J = 9,5, 5,1 Hz), 3,94 (1H, dd, J = 9,5, 6,6 Hz), 3,73-3,66 (1H, m), 3,24 (3H, s), 2,87 (1H, d, J = 10,3 Hz).

MS (ESI) m/z: se observó una señal de fragmento de 243 (ión positivo).

Etapa 2: 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3,4-difluorofenoxi)propanoato de (R)-metilo

20 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 81 % (370 mg, aceite incoloro) a partir de 3-(3,4-difluorofenoxi)-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo (650 mg, 1,4 mmol) de una manera similar a la Etapa 2 del Intermedio 1.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,06 (1H, q, J = 9,3 Hz), 6,75-6,67 (1H, m), 6,61-6,55 (1H, m), 5,46 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,70-4,61 (1H, m), 4,34 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 4,16 (1H, dd, J = 9,5, 2,9 Hz), 3,78 (3H, s), 1,46 (9H, s).

25 MS (ESI) m/z: 332 (M+H)⁺.

Etapa 3: ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3,4-difluorofenoxi)propanoico

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 57 % (200 mg, goma marrón pálida) a partir de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3,4-difluorofenoxi)propanoato de (R)-metilo (360 mg, 1,1 mmol) de una manera similar a la Etapa 3 del Intermedio 1.

30 MS (ESI) m/z: 318 (M-Boc+H)⁺, 316 (M-H)⁻.

Intermedio 8: ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-clorofenoxi)propanoico

Etapa 1: 3-(2-clorofenoxi)-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo

35 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 68 % (880 mg, sólido incoloro) a partir de 3-hidroxi-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo (1000 mg, 2,8 mmol) y 2-clorofenol (460 mg, 3,2 mmol) de una manera similar a la Etapa 1 del Intermedio 1.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,53 (6H, d, J = 7,3 Hz), 7,36-6,92 (11H, m), 6,93-6,88 (2H, m), 4,35 (1H, dd, J = 8,8, 5,1 Hz), 4,05-3,99 (1H, m), 3,85-3,78 (1H, m), 3,24 (3H, s), 2,91 (1H, d, J = 10,3 Hz).

MS (ESI) m/z: 494 (M+Na+H)⁺.

Etapa 2: 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-clorofenoxi)propanoato de (R)-metilo

40 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 90 % (550 mg, aceite incoloro) a partir de 3-(2-clorofenoxi)-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo (870 mg, 1,8 mmol) de una manera similar a la Etapa 2 del Intermedio 1.

45 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,35 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 7,21 (1H, td, J = 7,7, 1,5 Hz), 6,96-6,90 (2H, m), 5,60 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,76-4,66 (1H, m), 4,45 (1H, dd, J = 9,2, 2,6 Hz), 4,27 (1H, dd, J = 9,5, 2,9 Hz), 3,80 (3H, s), 1,46 (9H, s).

MS (ESI) m/z: 330 (M+H)⁺.

Etapa 3: ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-clorofenoxi)propanoico

5 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 51 % (260 mg, goma incolora) a partir de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-clorofenoxi)propanoato de (R)-metilo (540 mg, 1,6 mmol) de una manera similar a la Etapa 3 del Intermedio 1.

MS (ESI) m/z: 216 (M-Boc+H)⁺, 314 (M-H)⁻.

Intermedio 9: ácido (R)-3-(3,5-bis(trifluorometil)fenoxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico

Etapa 1: 3-(3,5-bis(trifluorometil)fenoxi)-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo

10 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 35 % (550 mg, goma incolora) a partir de 3-hidroxi-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo (1000 mg, 2,8 mmol) y 3,5-bis(trifluorometil)fenol (830 mg, 3,6 mmol) de una manera similar a la Etapa 1 del Intermedio 1.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (6H, d, J = 7,3 Hz), 7,34-7,18 (12H, m), 4,28 (1H, dd, J = 9,5, 4,4 Hz), 4,03 (1H, dd, J = 9,5, 6,6 Hz), 3,81-3,70 (1H, m), 3,28 (3H, s), 2,93 (1H, d, J = 9,5 Hz).

MS (ESI) m/z: se observó una señal de fragmento de 243 (ión positivo).

15 Etapa 2: 3-(3,5-bis(trifluorometil)fenoxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoato de (R)-metilo

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 96 % (390 mg, aceite incoloro) a partir de 3-(3,5-bis(trifluorometil)fenoxi)-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo (540 mg, 0,94 mmol) de una manera similar a la Etapa 2 del Intermedio 1.

20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,50 (1H, s), 7,31 (2H, s), 5,50 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,79-4,69 (1H, m), 4,49 (1H, dd, J = 9,1, 2,6 Hz), 4,33 (1H, 8,8, 2,9 Hz), 3,81 (3H, s), 1,46 (9H, s).

MS (ESI) m/z: 432 (M+H)⁺.

Etapa 3: ácido (R)-3-(3,5-bis(trifluorometil)fenoxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico

25 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 30 % (110 mg, goma incolora) a partir de 3-(3,5-bis(trifluorometil)fenoxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoato de (R)-metilo (380 mg, 0,88 mmol) de una manera similar a la Etapa 3 del Intermedio 1.

MS (ESI) m/z: 418 (M+H)⁺, 416 (M-H)⁻.

Intermedio 10: ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3-fluorofenoxi)propanoico

Etapa 1: 3-(3-fluorofenoxi)-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo

30 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 74 % (1400 mg, goma incolora) a partir de 3-hidroxi-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo (1500 mg, 4,2 mmol) y 3-fluorofenol (610 mg, 5,4 mmol) de una manera similar a la Etapa 1 del Intermedio 1.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,60-7,48 (6H, m), 7,31-7,15 (10H, m), 6,70-6,55 (3H, m), 4,22 (1H, dd, J=9,9, 5,3 Hz), 3,99 (1H, dd, J=9,2, 6,6 Hz), 3,76-3,68 (1H, m), 3,23 (3H, s), 2,88 (1H, d, J=10,5 Hz).

MS (ESI) m/z: 478 (M+Na)⁺.

35 Etapa 2: 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3-fluorofenoxi)propanoato de (R)-metilo

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 77 % (290 mg, aceite incoloro) a partir de 3-(3-fluorofenoxi)-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo (550 mg, 1,2 mmol) de una manera similar a la Etapa 2 del Intermedio 1.

40 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,26-7,18 (1H, m), 6,72-6,57 (3H, m), 5,48 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,72-4,62 (1H, m), 4,38 (1H, dd, J = 9,2, 2,6 Hz), 4,20 (1H, dd, J = 9,2, 3,3 Hz), 3,78 (3H, s), 1,46 (9H, s).

MS (ESI) m/z: 314 (M+H)⁺.

Etapa 3: ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3-fluorofenoxi)propanoico

45 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 29 % (80 mg, goma incolora) a partir de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3-fluorofenoxi)propanoato de (R)-metilo (290 mg, 0,93 mmol) de una manera similar a la Etapa 3 del Intermedio 1.

MS (ESI) m/z: 300 (M+H)⁺, 298 (M-H)⁻.

Intermedio 11: ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3-metoxifenoxi)propanoico

Etapas 1: 3-(3-metoxifenoxi)-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo

5 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 43 % (830 mg, goma incolora) a partir de 3-hidroxi-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo (1500 mg, 4,2 mmol) y 3-metoxifenol (670 mg, 5,4 mmol) de una manera similar a la Etapa 1 del Intermedio 1.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,60-7,50 (6H, m), 7,30-7,13 (10H, m), 6,54-6,40 (3H, m), 4,24 (1H, dd, J=9,2, 5,3 Hz), 4,01 (1H, dd, J=9,2, 6,6 Hz), 3,82 (3H, s), 3,80-3,70 (1H, m), 3,23 (3H, s), 2,88 (1H, d, J=10,5 Hz).

MS (ESI) m/z: se observó una señal de fragmento de 243 (ión positivo).

10 Etapas 2: 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3-metoxifenoxi)propanoato de (R)-metilo

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 93 % (530 mg, aceite marrón pálido) a partir de 3-(3-metoxifenoxi)-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo (820 mg, 1,8 mmol) de una manera similar a la Etapa 2 del Intermedio 1.

15 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,17 (1H, t, J = 8,2 Hz), 6,55-6,44 (3H, m), 5,49 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,68-4,62 (1H, m), 4,38 (1H, dd, J = 9,6, 2,3 Hz), 4,18 (1H, dd, J = 9,2, 2,6 Hz), 3,78 (3H, s), 3,77 (3H, s), 1,46 (9H, s).

MS (ESI) m/z: 326 (M+H)⁺.

Etapas 3: ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3-metoxifenoxi)propanoico

20 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 43 % (220 mg, goma incolora) a partir de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3-metoxifenoxi)propanoato de (R)-metilo (530 mg, 1,6 mmol) de una manera similar a la Etapa 3 del Intermedio 1.

MS (ESI) m/z: 312 (M+H)⁺, 310 (M-H)⁻.

Intermedio 12: ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-fluorofenoxi)propanoico

Etapas 1: 3-(2-fluorofenoxi)-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo

25 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 71 % (890 mg, goma incolora) a partir de 3-hidroxi-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo (1000 mg, 2,8 mmol) y 2-fluorofenol (400 mg, 3,6 mmol) de una manera similar a la Etapa 1 del Intermedio 1.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (6H, d, J = 7,2 Hz), 7,28-7,15 (9H, m), 6,97-6,87 (4H, m), 4,32 (1H, dd, J = 9,2, 5,3 Hz), 4,06 (1H, dd, J = 9,9, 6,6 Hz), 3,78 (1H, s ancho), 3,23 (3H, s), 2,89 (1H, s ancho).

MS (ESI) m/z: se observó una señal de fragmento de 243 (ión positivo).

30 Etapas 2: 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-fluorofenoxi)propanoato de (R)-metilo

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 89 % (550 mg, aceite incoloro) a partir de 3-(2-fluorofenoxi)-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo (890 mg, 2,0 mmol) de una manera similar a la Etapa 2 del Intermedio 1.

35 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,10-7,02 (2H, m), 6,98-6,90 (2H, m), 5,54 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,71-4,61 (1H, m), 4,46 (1H, dd, J = 9,2, 2,6 Hz), 4,27 (1H, dd, J = 9,6, 3,0 Hz), 3,78 (3H, s), 1,46 (9H, s).

MS (ESI) m/z: 314 (M+H)⁺.

Etapas 3: ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-fluorofenoxi)propanoico

40 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 50 % (260 mg, jarabe incoloro) a partir de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-fluorofenoxi)propanoato de (R)-metilo (550 mg, 1,7 mmol) de una manera similar a la Etapa 3 del Intermedio 1.

MS (ESI) m/z: 300 (M+H)⁺, 298 (M-H)⁻.

Intermedio 13: ácido (R)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanamido)-3-(4-cianofenoxi)propanoico

Etapas 1: 3-(4-cianofenoxi)-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 49 % (630 mg, sólido blanco) a partir de 3-hidroxi-2-

(tritolamino)propanoato de (R)-metilo (1000 mg, 2,8 mmol) y 4-hidroxibenzonitrilo (660 mg, 5,5 mmol) de una manera similar a la Etapa 1 del Intermedio 1.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,58 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,56-7,48 (6H, m), 7,30-7,15 (9H, m), 6,91 (2H, d, J = 8,6 Hz), 4,25 (1H, dd, J = 9,2, 4,6 Hz), 4,03 (1H, dd, J = 9,2, 5,9 Hz), 3,74 (1H, m), 3,25 (3H, s), 2,90 (1H, d, J = 9,9 Hz).

5 MS (ESI) m/z: se observó una señal de fragmento de 243 (ión positivo).

Etapa 2: 2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanamido)-3-(4-cianofenoxi)propanoato de (R)-metilo

10 A una disolución agitada de 3-(4-cianofenoxi)-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo (630 mg, 1,4 mmol) en DCM (8 mL) se le añadió lentamente ácido trifluoroacético (3 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 hrs a la misma temperatura. A la mezcla se le añadió MeOH (1 mL). La mezcla resultante se agitó durante 5 min, y después se concentró a vacío. El residuo se disolvió en DCM (5 mL), y después se añadió sucesivamente ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoico (280 mg, 1,4 mmol), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC, 390 mg, 2,0 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (HOBt, 210 mg, 1,4 mmol), y trietilamina (0,94 mL, 6,8 mmol) a la disolución a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 a la mezcla, y la mezcla se extrajo con DCM (30 mL x 2). El extracto se secó sobre Na_2SO_4 . Tras la filtración, se concentró el filtrado a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con 25% a 50% de EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (220 mg, rendimiento del 40%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,57 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,33 (1H, m), 6,93 (2H, d, J = 8,6 Hz), 4,97 (1H, m), 4,84 (1H, m), 4,43 (1H, dd, J = 9,2, 3,3 Hz), 4,29 (1H, dd, J = 9,2, 2,6 Hz), 3,78 (3H, s), 1,49 (3H, s), 1,47 (3H, s), 1,33 (9H, s).

20 MS (ESI) m/z: 406 (M+H)⁺, 404 (M-H)⁻.

Etapa 3: ácido (R)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanamido)-3-(4-cianofenoxi)propanoico

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 24 % (51 mg, aceite incoloro) a partir de 2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanamido)-3-(4-cianofenoxi)propanoato de (R)-metilo (220 mg, 0,54 mmol) de una manera similar a la Etapa 3 del Intermedio 1.

25 MS (ESI) m/z: 392 (M+H)⁺.

Intermedio 14: ácido (R)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(naftalen-2-iloxi)propanoico

Etapa 1: 3-(naftalen-2-iloxi)-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo

30 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 32 % (430 mg, sólido blanco) a partir de 3-hidroxi-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo (1000 mg, 2,8 mmol) y naftalen-2-ol (520 mg, 3,6 mmol) de una manera similar a la Etapa 1 del Intermedio 1.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,77-7,70 (3H, m), 7,56-7,40 (7H, m), 7,40-7,10 (12H, m), 4,39 (1H, dd, J=9,2, 4,6 Hz), 4,17-4,08 (1H, m), 3,82-3,77 (1H, m), 3,24 (3H, s), 2,94 (1H, d, J=10,6 Hz)

MS (ESI) m/z: se observó una señal de fragmento de 243 (ión positivo).

Etapa 2: 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(naftalen-2-iloxi)propanoato de (R)-metilo

35 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 95 % (290 mg, aceite incoloro) a partir de 3-(naftalen-2-iloxi)-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo (430 mg, 0,88 mmol) de una manera similar a la Etapa 2 del Intermedio 1.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,78-7,64 (3H, m), 7,47-7,32 (2H, m), 7,15-7,09 (2H, m), 5,55 (1H, d, J=8,6 Hz), 4,75-4,68 (1H, m), 4,52 (1H, dd, J=9,2, 2,6 Hz), 4,33 (1H, dd, J=9,2, 3,3 Hz), 3,78 (3H, s), 1,47 (9H, s).

40 MS (ESI) m/z: 246 (M-Boc+H)⁺.

Etapa 3: ácido (R)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(naftalen-2-iloxi)propanoico

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 46 % (130 mg, jarabe incoloro) a partir de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(naftalen-2-iloxi)propanoato de (R)-metilo (290 mg, 0,84 mmol) de una manera similar a la Etapa 3 del Intermedio 1.

45 MS (ESI) m/z: 332 (M+H)⁺, 330 (M-H)⁻.

Intermedio 15: ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(naftalen-1-iloxi)propanoico

Etapa 1: 3-(naftalen-1-iloxi)-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo

5 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 46 % (920 mg, sólido blanco) a partir de 3-hidroxi-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo (1500 mg, 4,2 mmol) y naftalen-1-ol (780 mg, 5,4 mmol) de una manera similar a la Etapa 1 del Intermedio 1.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,16 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,78 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,56 (6H, d, J = 7,9 Hz), 7,50-7,33 (4H, m), 7,30-7,17 (9H, m), 6,81 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,46 (1H, dd, J = 8,9, 4,9 Hz), 4,26-4,20 (1H, m), 3,93-3,85 (1H, m), 3,25 (3H, s), 3,01 (1H, d, J = 10,5 Hz).

MS (ESI) m/z: se observó una señal de fragmento de 243 (ión positivo).

10 Etapa 2: 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(naftalen-1-iloxi)propanoato de (R)-metilo

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento >99 % (650 mg, aceite incoloro) a partir de 3-(naftalen-1-iloxi)-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo (910 mg, 1,9 mmol) de una manera similar a la Etapa 2 del Intermedio 1.

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,15-8,12 (1H, m), 7,81-7,78 (1H, m), 7,52-7,44 (3H, m), 7,36 (1H, t, J = 7,9 Hz), 6,78 (1H, d, J = 7,9 Hz), 5,63 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,87-4,77 (1H, m), 4,52 (1H, dd, J = 9,2, 2,7 Hz), 4,42 (1H, dd, J = 8,9, 2,3 Hz), 3,79 (3H, s), 1,46 (9H, s). MS (ESI) m/z: 246 (M-Boc+H)⁺.

Etapa 3: ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(naftalen-1-iloxi)propanoico

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 69 % (420 mg, jarabe incoloro) a partir de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(naftalen-1-iloxi)propanoato de (R)-metilo (640 mg, 1,9 mmol) de una manera similar a la Etapa 3 del Intermedio 1.

20 MS (ESI) m/z: 332 (M+H)⁺, 330 (M-H)⁻.

Intermedio 16: ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((5-cloropiridin-3-il)oxi)propanoico

Etapa 1: 3-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo

25 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 37 % (720 mg, sólido blanco) a partir de 3-hidroxi-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo (1500 mg, 4,2 mmol) y 5-cloropiridin-3-ol (700 mg, 5,4 mmol) de una manera similar a la Etapa 1 del Intermedio 1.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,20 (1H, d, J=1,3 Hz), 8,16 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,53-7,45 (6H, m), 7,34-7,15 (10H, m), 4,25 (1H, dd, J=9,2, 4,6 Hz), 4,02 (1H, dd, J=9,2, 6,6 Hz), 3,77-3,69 (1H, m), 3,27 (3H, s), 2,95 (1H, d, J=9,9 Hz).

MS (ESI) m/z: se observó una señal de fragmento de 243 (ión positivo).

Etapa 2: ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((5-cloropiridin-3-il)oxi)propanoico

30 A una disolución de 3-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo (600 mg, 1,3 mmol) en dioxano (10 mL) se le añadió ácido clorhídrico 6 N (3 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 4 hrs. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío para proporcionar un sólido blanco. El sólido blanco se suspendió en dioxano (5 mL), y se añadió sucesivamente una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (1 mL) y dicarbonato de di-terc-butilo (550 mg, 2,5 mmol) a la mezcla.

35 La mezcla se agitó durante 5 hrs a temperatura ambiente, y se diluyó con agua (40 mL). La mezcla se lavó con DCM (10 mL x 2), y la capa acuosa se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico 2 N (pH ~5). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (40 mL x 2), y el extracto se secó sobre Na_2SO_4 . Tras la filtración, el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma incolora (390 mg, rendimiento del 97%).

40 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,24 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,32-7,27 (1H, m), 5,59 (1H, d, J=7,2 Hz), 4,75-4,66 (1H, m), 4,53-4,45 (1H, m), 4,40-4,33 (1H, m), 1,47 (9H, s). No se observó COOH.

MS (ESI) m/z: 317 (M+H)⁺, 315 (M-H)⁻.

Intermedio 17: ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3-cianofenoxi)propanoico

Etapa 1: 3-(3-cianofenoxi)-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo

45 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 23 % (580 mg, sólido incoloro) a partir de 3-hidroxi-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo (2000 mg, 5,5 mmol) y 3-hidroxibenzonitrilo (1000 mg, 8,3 mmol) de una manera similar a la Etapa 1 del Intermedio 1.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (6H, d, J = 7,3 Hz), 7,50-7,16 (11H, m), 7,11-7,08 (2H, m), 4,26-4,21 (1H, m), 4,03-

3,97 (1H, m), 3,77-3,69 (1H, m), 3,25 (3H, s), 2,90 (1H, d, J = 9,9 Hz).

MS (ESI) m/z: se observó una señal de fragmento de 243 (ión positivo).

Etapa 2: 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3-cianofenoxi)propanoato de (R)-metilo

- 5 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 93% (370 mg, aceite amarillo pálido) a partir de 3-(3-cianofenoxi)-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo (570 mg, 1,2 mmol) de una manera similar a la Etapa 2 del Intermedio 1.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,41-7,36 (1H, m), 7,28 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,14-7,10 (2H, m), 5,48 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,69 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,41 (1H, dd, J = 9,2, 2,6 Hz), 4,25 (1H, dd, J = 9,2, 3,3 Hz), 3,79 (3H, s), 1,46, 1,49 (9H, s).

MS (ESI) m/z: 221 (M-Boc+H)⁺.

- 10 Etapa 3: ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3-cianofenoxi)propanoico

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 45 % (150 mg, goma incolora) a partir de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3-cianofenoxi)propanoato de (R)-metilo (360 mg, 1,1 mmol) de una manera similar a la Etapa 3 del Intermedio 1.

MS (ESI) m/z: 307 (M+H)⁺.

- 15 Intermedio 18: ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(piridin-2-iloxi)propanoico

Etapa 1: 3-(piridin-2-iloxi)-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo

- 20 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 15 % (887 mg, goma incolora) a partir de 3-hidroxi-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo (5000 mg, 14 mmol) y piridin-2-ol (2000 mg, 21 mmol) de una manera similar a la Etapa 1 del Intermedio 1 mediante el uso de (E)-diazeno-1,2-diilbis(piperidin-1-ilmetanona) (ADDP, 7000 mg, 28 mmol) y tributilfosfina (5600 mg, 28 mmol) en vez de azodicarboxilato de bis(2-metoxietilo) y trifenilfosfina, respectivamente.

MS (ESI) m/z: se observó una señal de fragmento de 243 (ión positivo).

Etapa 2: ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(piridin-2-iloxi)propanoico

- 25 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 38 % (210 mg, goma incolora) a partir de 3-(piridin-2-iloxi)-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo (860 mg, 2,0 mmol) de una manera similar a la Etapa 2 del Intermedio 16.

MS (ESI) m/z: 283 (M+H)⁺, 281 (M-H)⁻.

Intermedio 19: ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)propanoico

Etapa 1: 3-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo

- 30 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 40 % (760 mg, sólido blanco) a partir de 3-hidroxi-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo (1500 mg, 4,2 mmol) y 5-fluoropiridin-3-ol (560 mg, 5,0 mmol) de una manera similar a la Etapa 1 del Intermedio 1.

MS (ESI) m/z: se observó una señal de fragmento de 243 (ión positivo).

Etapa 2: ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)propanoico

- 35 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 46 % (230 mg, goma incolora) a partir de 3-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo (760 mg, 1,7 mmol) de una manera similar a la Etapa 2 del Intermedio 16.

MS (ESI) m/z: 301 (M+H)⁺, 299 (M-H)⁻.

Intermedio 20: ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico

Etapa 1: 3-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo

- 40 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 81 % (2300 mg, goma incolora) a partir de 3-hidroxi-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo (2000 mg, 5,5 mmol) y 6-(trifluorometil)piridin-2-ol (900 mg, 5,5 mmol) de una manera similar a la Etapa 1 del Intermedio 1.

- 45 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,51 (6H, d, J = 7,9 Hz), 7,28-7,14 (10H, m), 6,88 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,78 (1H, dd, J = 10,9, 4,9 Hz), 4,47 (1H, dd, J = 10,9, 6,9 Hz), 3,77 (1H, quint, J = 5,6 Hz), 3,16 (3H, s), 2,86 (1H, d, J = 10,5 Hz).

MS (ESI) m/z: se observó una señal de fragmento de 243 (ión positivo).

Etapa 2: ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 70 % (580 mg, sólido incoloro) a partir de 3-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo (1200 mg, 2,4 mmol) de una manera similar a la Etapa 2 del Intermedio 16.

MS (ESI) m/z: 251 (M-Boc+H)⁺, 349 (M-H)⁻.

Intermedio 21: ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(4-fluorofenoxi)propanoico

Etapa 1: 3-(4-fluorofenoxi)-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 15 % (95 mg, goma incolora) a partir de 3-hidroxi-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo (0,50 g, 1,4 mmol) y 4-fluorofenol (0,20 g, 1,8 mmol) de una manera similar a la Etapa 1 del Intermedio 1.

MS (ESI) m/z: 478 (M+Na)⁺, y se observó una señal de fragmento de 243 (ión positivo).

Etapa 2: ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(4-fluorofenoxi)propanoico

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 72 % (45 mg, aceite incoloro) a partir de 3-(4-fluorofenoxi)-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo (95 mg, 0,21 mmol) de una manera similar a la Etapa 2 del Intermedio 16.

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃): δ 7,00-6,93 (2H, m), 6,86-6,80 (2H, m), 5,49 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,68 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,40 (1H, dd, J = 9,2, 2,6 Hz), 4,19 (1H, dd, J = 9,2, 3,3 Hz). MS (ESI) m/z: 300 (M+H)⁺, 298 (M-H)⁻.

Tabla 4-1

Intermedio	Nombre	Estructura
1	ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2,4-difluorofenoxi)propanoico	
2	ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-fenoxipropanoico	
3	ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(4-clorofenoxi)propanoico	
4	ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3-clorofenoxi)propanoico	
5	3-(3,5-diclorofenoxi)-2-(tritolamino)propanoato de (R)-metilo	
6	ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-(trifluorometil)fenoxi)propanoico	
7	ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3,4-difluorofenoxi)propanoico	
8	ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-clorofenoxi)propanoico	

Intermedio	Nombre	Estructura
9	ácido (R)-3-(3,5-bis(trifluorometil)fenoxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico	
10	ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3-fluorofenoxi)propanoico	

Tabla 4-2

Intermedio	Nombre	Estructura
11	ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3-metoxifenoxi)propanoico	
12	ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-fluorofenoxi)propanoico	
13	ácido (R)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanamido)-3-(4-cianofenoxi)propanoico	
14	ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(naftalen-2-iloxi)propanoico	
15	ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(naftalen-1-iloxi)propanoico	
16	ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((5-cloropiridin-3-il)oxi)propanoico	
17	ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3-cianofenoxi)propanoico	
18	ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(piridin-2-iloxi)propanoico	
19	ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)propanoico	
20	ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico	
21	ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(4-fluorofenoxi)propanoico	

Ejemplo 1:

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(2,4-difluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida

5 Etapa 1: ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(2,4-difluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

Una suspensión de (2R,3R)-2,3-dihidroxisuccinato de (R)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (100 mg, 0,25 mmol) en EtOAc (3 mL) se enfrió a -5 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, y se añadió trietilamina (0,18 mL, 1,3 mmol) gota a gota a la suspensión a la misma temperatura. Después de agitar durante 20 min, se añadió sucesivamente a la mezcla una disolución de ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2,4-difluorofenoxi)propanoico (113 mg, 0,36 mmol, Etapa 3 del Intermedio 1) en EtOAc (2 mL), y 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfano (0,30 mL, 0,51 mmol; disolución 1,7 M en EtOAc) a la misma temperatura. Después de agitar durante 1 hr a -5 °C, la mezcla se paró mediante la adición de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 mL). La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y se secaron sobre Na₂SO₄. Tras la filtración, se concentró el filtrado a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con 50% de EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (72 mg, rendimiento del 52%).

MS (ESI) m/z: 543 (M+H)⁺

Etapa 2:

20 (R)-5-((R)-2-amino-3-(2,4-difluorofenoxi)propanoil)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona

A una disolución agitada de ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(2,4-difluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (70 mg, 0,13 mmol) en DCM (1 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (1 mL) en una porción a 0 °C, y la agitación continuó durante 1 hr a la misma temperatura. La mezcla se concentró a vacío, y el residuo se diluyó con DCM (5 mL). La disolución extraída se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y después con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Tras la filtración, el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma incolora (66 mg, rendimiento >99%).

MS (ESI) m/z: 443 (M+H)⁺

30 Etapa 3: (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(2,4-difluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

A una disolución de (R)-5-((R)-2-amino-3-(2,4-difluorofenoxi)propanoil)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (66 mg, 0,15 mmol), ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoico (38 mg, 0,19 mmol), y trietilamina (0,083 mL, 0,60 mmol) en DCM (1 mL) se le añadió hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU, 68 mg, 0,18 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hr, la mezcla se concentró a vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna corta (amino-gel, eluido con EtOAc) para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma incolora (60 mg, rendimiento del 87%). MS (ESI) m/z: 628 (M+H)⁺, 626 (M-H)⁻

Etapa 4:

40 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(2,4-difluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida

A una disolución agitada de (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(2,4-difluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (81 mg, 0,13 mmol) en DCM (1 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (1 mL) en una porción a 0 °C, y la agitación continuó durante 2 hrs a la misma temperatura. La mezcla se concentró a vacío, y el residuo se diluyó con DCM (5 mL). La disolución se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y después con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Tras la filtración, el disolvente y los componentes volátiles se eliminaron. El residuo se purificó mediante LC-MS preparativa para proporcionar 11 mg (rendimiento del 16%) del compuesto del título. Las condiciones para la LC-MS preparativa y el método de control de calidad (QC) se muestran en la Tabla 5.

Ejemplo 2:

50 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-fenoxipropan-2-il)-2-metilpropanamida

Etapa 1: ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-fenoxipropan-2-il)carbamato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 50 % (510 mg, sólido blanco) a partir de (2R,3R)-2,3-dihidroxisuccinato de (R)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (800 mg, 2,0 mmol) y ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-fenoxipropanoico (630 mg, 2,2 mmol, Etapa 3 del Intermedio 2) de una manera similar a la Etapa 1 del Ejemplo 1.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,31-7,15 (5H, m), 7,10-6,90 (3H, m), 6,87 (2H, d, J = 7,9 Hz), 5,52-5,42 (1H, m), 5,23-5,05 (2H, m), 4,61-4,50 (1H, m), 4,26-4,08 (2H, m), 3,23 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,09 (3H, s), 3,08-2,90 (2H, m), 2,66-2,50 (2H, m), 1,45 (9H, s). No se observó NHBoc.

MS (ESI) m/z: 507 (M+H)⁺, 505 (M-H)⁻.

Etapa 2:

(R)-5-((R)-2-amino-3-fenoxipropanoil)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 95 % (390 mg, sólido blanco) a partir de ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-fenoxipropan-2-il)carbamato de terc-butilo (800 mg, 2,0 mmol) de una manera similar a la Etapa 2 del Ejemplo 1.

MS (ESI) m/z: 407 (M+H)⁺.

Etapa 3: (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-fenoxipropan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 99 % (560 mg, sólido blanco) a partir de (R)-5-((R)-2-amino-3-fenoxipropanoil)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (390 mg, 0,96 mmol) y ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoico (230 mg, 1,2 mmol) de una manera similar a la Etapa 3 del Ejemplo 1.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,35-7,12 (5H, m), 7,10-7,04 (2H, m), 7,00-6,84 (3H, m), 5,52-5,42 (1H, m), 5,07 (1H, d, J = 12,5 Hz), 4,85 (1H, s ancho), 4,64-4,52 (1H, m), 4,30-4,22 (1H, m), 4,16-4,10 (1H, m), 3,19 (1H, d, J = 13,8 Hz), 3,07 (3H, s), 3,05-2,85 (2H, m), 2,64-2,50 (2H, m), 1,51 (3H, s), 1,49 (3H, s), 1,38 (9H, s). No se observó CONH ni NHBoc.

MS (ESI) m/z: 592 (M+H)⁺, 590 (M-H)⁻.

Etapa 4:

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-fenoxipropan-2-il)-2-metilpropanamida

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 86 % (395 mg, sólido blanco) a partir de (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-fenoxipropan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (550 mg, 0,93 mmol) de una manera similar a la Etapa 4 del Ejemplo 1. En este caso, se purificó el compuesto del título mediante cromatografía en columna (NH-gel, eluido con 0% a 80% de EtOAc en hexano).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,45 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,30-7,15 (5H, m), 7,12-6,85 (5H, m), 5,45-5,35 (1H, m), 5,09 (1H, d, J = 12,5 Hz), 4,61 (1H, d, J = 10,6 Hz), 4,24 (2H, d, J = 6,6 Hz), 3,22 (1H, d, J = 13,1 Hz), 3,08 (3H, s), 3,10-2,85 (3H, m), 2,65-2,48 (2H, m), 1,40 (3H, s), 1,35 (3H, s). No se observó NH₂.

MS (ESI) m/z: 492 (M+H)⁺, 490 (M-H)⁻.

Una parte del producto se purificó adicionalmente mediante LC-MS preparativa para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 3:

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(4-clorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida

Etapa 1: ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(4-clorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 53 % (73 mg, sólido blanco) a partir de (2R,3R)-2,3-dihidroxisuccinato de (R)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (100 mg, 0,25 mmol) y ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(4-clorofenoxi)propanoico (110 mg, 0,36 mmol, Etapa 3 del

Intermedio 3) de una manera similar a la Etapa 1 del Ejemplo 1. MS (ESI) m/z: 541 (M+H)⁺.

Etapa 2: (R)-5-((R)-2-amino-3-(4-clorofenoxi)propanoil)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona

5 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento >99 % (61 mg, goma incolora) a partir de ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(4-clorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (70 mg, 0,13 mmol) de una manera similar a la Etapa 2 del Ejemplo 1.

MS (ESI) m/z: 441 (M+H)⁺.

Etapa 3: (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(4-clorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

10 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 94 % (81 mg, goma incolora) a partir de (R)-5-((R)-2-amino-3-(4-clorofenoxi)propanoil)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (61 mg, 0,14 mmol) y ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoico (35 mg, 0,17 mmol) de una manera similar a la Etapa 3 del Ejemplo 1.

15 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,31-7,18 (5H, m), 7,09-7,08 (2H, m), 6,82 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,46 (1H, q, J = 7,1 Hz), 5,08 (1H, d, J = 12,5 Hz), 4,86 (1H, s), 4,62-4,51 (1H, m), 4,31-4,20 (1H, m), 4,16-4,03 (1H, m), 3,19 (1H, d, J = 13,9 Hz), 3,08-2,86 (7H, m), 2,65-2,53 (2H, m), 1,50 (3H, s), 1,49 (3H, s), 1,37 (9H, s).

MS (ESI) m/z: 626 (M+H)⁺, 624 (M-H)⁻.

Etapa 4:

20 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(4-clorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 16 % (11 mg) a partir de (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(4-clorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (81 mg, 0,13 mmol) de una manera similar a la Etapa 4 del Ejemplo 1.

Ejemplo 4:

25 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-clorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida

Etapa 1: ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-clorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

30 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 61 % (105 mg, goma incolora) a partir de (2R,3R)-2,3-dihidroisuccinato de (R)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (100 mg, 0,25 mmol) y ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3-clorofenoxi)propanoico (120 mg, 0,38 mmol, Etapa 3 del Intermedio 4) de una manera similar a la Etapa 1 del Ejemplo 1.

MS (ESI) m/z: 541 (M+H)⁺.

Etapa 2:

35 (R)-5-((R)-2-amino-3-(3-clorofenoxi)propanoil)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento >99 % (79 mg, sólido incoloro) a partir de ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-clorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (95 mg, 0,18 mmol) de una manera similar a la Etapa 2 del Ejemplo 1.

40 MS (ESI) m/z: 441 (M+H)⁺.

Etapa 3: (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-clorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

45 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento >99 % (100 mg, goma incolora) a partir de (R)-5-((R)-2-amino-3-(3-clorofenoxi)propanoil)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (68 mg, 0,15 mmol) y ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoico (39 mg, 0,19 mmol) de una manera similar a la Etapa 3 del Ejemplo 1.

MS (ESI) m/z: 626 (M+H)⁺, 624 (M-H)⁻.

Etapa 4:

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-clorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida

- 5 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 14 % (11 mg) a partir de (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-clorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (92 mg, 0,15 mmol) de una manera similar a la Etapa 4 del Ejemplo 1.

Ejemplo 5:

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3,5-diclorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida

- 10 Etapa 1: ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3,5-diclorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

- 15 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 47 % (86 mg, goma incolora) a partir de (2R,3R)-2,3-dihidroisuccinato de (R)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (130 mg, 0,32 mmol) y ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-diclorofenoxi)propanoico (130 mg, 0,38 mmol, Etapa 3 del Intermedio 5) de una manera similar a la Etapa 1 del Ejemplo 1.

MS (ESI) m/z: 575 (M+H)⁺.

Etapa 2:

(R)-5-((R)-2-amino-3-(3,5-diclorofenoxi)propanoil)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona

- 20 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento >99 % (70 mg, goma incolora) a partir de ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3,5-diclorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (76 mg, 0,13 mmol) de una manera similar a la Etapa 2 del Ejemplo 1.

MS (ESI) m/z: 475 (M+H)⁺.

- 25 Etapa 3: (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3,5-diclorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento >99 % (89 mg, goma incolora) a partir de (R)-5-((R)-2-amino-3-(3,5-diclorofenoxi)propanoil)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (61 mg, 0,13 mmol) y ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoico (33 mg, 0,16 mmol) de una manera similar a la Etapa 3 del Ejemplo 1.

- 30 MS (ESI) m/z: 660 (M+H)⁺, 658 (M-H)⁻.

Etapa 4:

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3,5-diclorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida

- 35 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 18 % (12 mg) a partir de (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3,5-diclorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (81 mg, 0,12 mmol) de una manera similar a la Etapa 4 del Ejemplo 1.

Ejemplo 6:

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-(2-(trifluorometil)fenoxi)propan-2-il)-2-metilpropanamida

- 40 Etapa 1: ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-(2-(trifluorometil)fenoxi)propan-2-il)carbamato de terc-butilo

- 45 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 66 % (77 mg, goma incolora) a partir de (2R,3R)-2,3-dihidroisuccinato de (R)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (130 mg, 0,32 mmol) y ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-(trifluorometil)fenoxi)propanoico (85 mg, 0,24 mmol, Etapa 3 del Intermedio 6) de una manera similar a la Etapa 1 del Ejemplo 1. MS (ESI) m/z: 575 (M+H)⁺, 573 (M-H)⁻.

Etapa 2:

(R)-5-((R)-2-amino-3-(2-(trifluorometil)fenoxi)propanoil)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-

3(3aH)-ona

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 86 % (45 mg) a partir de ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-(2-(trifluorometil)fenoxi)propan-2-il)carbamato de terc-butilo (64 mg, 0,11 mmol) de una manera similar a la Etapa 2 del Ejemplo 1.

- 5 Etapa 3: (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-(2-(trifluorometil)fenoxi)propan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento >99 % (79 mg, goma incolora) a partir de (R)-5-((R)-2-amino-3-(2-(trifluorometil)fenoxi)propanoil)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (45 mg, 0,095 mmol) y ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoico (23 mg, 0,11 mmol) de una manera similar a la Etapa 3 del Ejemplo 1.

MS (ESI) m/z: 660 (M+H)⁺, 658 (M-H)⁻.

Etapa 4:

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-(2-(trifluorometil)fenoxi)propan-2-il)-2-metilpropanamida

- 15 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 22 % (14 mg) a partir de (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-(2-(trifluorometil)fenoxi)propan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (75 mg, 0,11 mmol) de una manera similar a la Etapa 4 del Ejemplo 1.

Ejemplo 7:

- 20 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3,4-difluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida

Etapa 1: ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3,4-difluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

- 25 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 66 % (73 mg, goma incolora) a partir de (2R,3R)-2,3-dihidroisuccinato de (R)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (130 mg, 0,32 mmol) y ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3,4-difluorofenoxi)propanoico (77 mg, 0,24 mmol, Etapa 3 del Intermedio 7) de una manera similar a la Etapa 1 del Ejemplo 1.

MS (ESI) m/z: 543 (M+H)⁺, 541 (M-H)⁻.

Etapa 2:

- 30 (R)-5-((R)-2-amino-3-(3,4-difluorofenoxi)propanoil)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 92 % (54 mg) a partir de ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3,4-difluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (72 mg, 0,13 mmol) de una manera similar a la Etapa 2 del Ejemplo 1.

- 35 MS (ESI) m/z: 443 (M+H)⁺.

Etapa 3: (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3,4-difluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

- 40 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento >99 % (91 mg, goma incolora) a partir de (R)-5-((R)-2-amino-3-(3,4-difluorofenoxi)propanoil)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (54 mg, 0,12 mmol) y ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoico (23 mg, 0,11 mmol) de una manera similar a la Etapa 3 del Ejemplo 1.

MS (ESI) m/z: 628 (M+H)⁺, 626 (M-H)⁻.

Etapa 4:

- 45 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3,4-difluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 15 % (12 mg) a partir de (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3,4-difluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (91 mg, 0,15 mmol) de una manera similar a la Etapa 4 del Ejemplo 1.

Ejemplo 8:

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(2-clorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida

5 Etapa 1: ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(2-clorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 60 % (66 mg, sólido incoloro) a partir de (2R,3R)-2,3-dihidroxisuccinato de (R)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (80 mg, 0,20 mmol) y ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-clorofenoxi)propanoico (77 mg, 0,24 mmol, Etapa 3 del Intermedio 8) de una manera similar a la Etapa 1 del Ejemplo 1.

10 MS (ESI) m/z: 541 (M+H)⁺, 539 (M-H)⁻.

Etapa 2:

(R)-5-((R)-2-amino-3-(2-clorofenoxi)propanoil)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona

15 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento >99 % (58 mg) a partir de ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(2-clorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (61 mg, 0,11 mmol) de una manera similar a la Etapa 2 del Ejemplo 1.

MS (ESI) m/z: 441 (M+H)⁺.

Etapa 3: (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(2-clorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

20 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 96 % (79 mg, goma incolora) a partir de (R)-5-((R)-2-amino-3-(2-clorofenoxi)propanoil)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (58 mg, 0,13 mmol) y ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoico (32 mg, 0,16 mmol) de una manera similar a la Etapa 3 del Ejemplo 1.

MS (ESI) m/z: 626 (M+H)⁺, 624 (M-H)⁻.

25 Etapa 4:

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(2-clorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida

30 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 22 % (13 mg) a partir de (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(2-clorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (69 mg, 0,11 mmol) de una manera similar a la Etapa 4 del Ejemplo 1.

Ejemplo 9:

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3,5-bis(trifluorometil)fenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida

35 Etapa 1: ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3,5-bis(trifluorometil)fenoxi)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 43 % (54 mg, goma incolora) a partir de (2R,3R)-2,3-dihidroxisuccinato de (R)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (80 mg, 0,20 mmol) y ácido (R)-3-(3,5-bis(trifluorometil)fenoxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico (100 mg, 0,24 mmol, Etapa 3 del Intermedio 9) de una manera similar a la Etapa 1 del Ejemplo 1. MS (ESI) m/z: 643 (M+H)⁺, 641 (M-H)⁻.

40 Etapa 2:

(R)-5-((R)-2-amino-3-(3,5-bis(trifluorometil)fenoxi)propanoil)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona

45 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 91 % (40 mg) a partir de ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3,5-bis(trifluorometil)fenoxi)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (52 mg, 0,081 mmol) de una manera similar a la Etapa 2 del Ejemplo 1.

MS (ESI) m/z: 543 (M+H)⁺.

Etapa 3: (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3,5-bis(trifluorometil)fenoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

5 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento >99 % (55 mg, goma incolora) a partir de (R)-5-((R)-2-amino-3-(3,5-bis(trifluorometil)fenoxi)propanoil)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (40 mg, 0,074 mmol) y ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoico (32 mg, 0,16 mmol) de una manera similar a la Etapa 3 del Ejemplo 1.

MS (ESI) m/z: 728 (M+H)⁺, 726 (M-H)⁻.

Etapa 4:

10 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3,5-bis(trifluorometil)fenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 32 % (14 mg) a partir de (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3,5-bis(trifluorometil)fenoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (50 mg, 0,069 mmol) de una manera similar a la Etapa 4 del Ejemplo 1.

15 Ejemplo 10:

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida

Etapa 1: ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

20 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 45 % (48 mg, goma incolora) a partir de (2R,3R)-2,3-dihidroxisuccinato de (R)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (80 mg, 0,20 mmol) y ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3-fluorofenoxi)propanoico (79 mg, 0,26 mmol, Etapa 3 del Intermedio 10) de una manera similar a la Etapa 1 del Ejemplo 1.

MS (ESI) m/z: 525 (M+H)⁺, 523 (M-H)⁻.

25 Etapa 2: (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

30 A una disolución agitada de ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (30 mg, 0,057 mmol) en DCM (2 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (2 mL) en una porción a 0 °C, y la agitación continuó durante 2 hrs a la misma temperatura. La mezcla se concentró a vacío para proporcionar un jarabe amarillo. El residuo se disolvió en DCM (4 mL). A la mezcla se le añadió trietilamina (0,017 mL, 0,23 mmol), y hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU, 27 mg, 0,072 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hr, la mezcla se concentró a vacío. El residuo se sometió a una cromatografía en columna corta (amino-gel, eluido con EtOAc) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (51 mg, rendimiento >99%).

35 MS (ESI) m/z: 610 (M+H)⁺, 608 (M-H)⁻.

Etapa 3:

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida

40 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 32 % (13 mg) a partir de (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (48 mg, 0,079 mmol) de una manera similar a la Etapa 4 del Ejemplo 1.

Ejemplo 11:

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-metoxifenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida

45 Etapa 1: ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-metoxifenoxi)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

50 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 62 % (85 mg, goma incolora) a partir de (2R,3R)-2,3-dihidroxisuccinato de (R)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (80 mg, 0,20 mmol) y ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3-metoxifenoxi)propanoico (103 mg, 0,33 mmol, Etapa 3 del Intermedio 11) de una manera similar a la Etapa 1 del Ejemplo 1.

MS (ESI) m/z: 537 (M+H)⁺, 535 (M-H)⁻.

Etapa 2: (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-metoxifenoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

- 5 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 96 % (78 mg, sólido blanco) a partir de ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-metoxifenoxi)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (70 mg, 0,13 mmol) de una manera similar a la Etapa 2 del Ejemplo 10.

MS (ESI) m/z: 622 (M+H)⁺, 620 (M-H)⁻.

Etapa 3:

- 10 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-metoxifenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 18 % (9 mg) a partir de (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-metoxifenoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (60 mg, 0,097 mmol) de una manera similar a la Etapa 4 del Ejemplo 1.

Ejemplo 12:

- 15 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(2-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida

Etapa 1: ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(2-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

- 20 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 57 % (76 mg, goma incolora) a partir de (2R,3R)-2,3-dihidroxisuccinato de (R)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (100 mg, 0,25 mmol) y ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-fluorofenoxi)propanoico (114 mg, 0,38 mmol, Etapa 3 del Intermedio 12) de una manera similar a la Etapa 1 del Ejemplo 1.

MS (ESI) m/z: 525 (M+H)⁺, 523 (M-H)⁻.

- 25 Etapa 2: (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(2-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento >99 % (74 mg, goma incolora) a partir de ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(2-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (60 mg, 0,11 mmol) de una manera similar a la Etapa 2 del Ejemplo 10.

MS (ESI) m/z: 610 (M+H)⁺, 608 (M-H)⁻.

- 30 Etapa 3:

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(2-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida

- 35 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 22 % (11 mg) a partir de (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(2-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (60 mg, 0,098 mmol) de una manera similar a la Etapa 4 del Ejemplo 1.

Ejemplo 13:

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(naftalen-2-iloxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida

- 40 Etapa 1: ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(naftalen-2-iloxi)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 45 % (90 mg, sólido blanco) a partir de (2R,3R)-2,3-dihidroxisuccinato de (R)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (140 mg, 0,36 mmol) y ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(naftalen-2-iloxi)propanoico (130 mg, 0,39 mmol, Etapa 3 del Intermedio 14) de una manera similar a la Etapa 1 del Ejemplo 1.

- 45 MS (ESI) m/z: 557 (M+H)⁺, 555 (M-H)⁻.

Etapa 2: (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(naftalen-2-iloxi)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento >99 % (100 mg, goma incolora) a partir de ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(naftalen-2-iloxi)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (87 mg, 0,15 mmol) de una manera similar a la Etapa 2 del Ejemplo 10.

MS (ESI) m/z: 642 (M+H)⁺, 640 (M-H)⁻.

5 Etapa 3:

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(naftalen-2-iloxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida

10 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 14 % (13 mg) a partir de (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(naftalen-2-iloxi)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,16 mmol) de una manera similar a la Etapa 4 del Ejemplo 1.

Ejemplo 14:

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(naftalen-1-iloxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida

15 Etapa 1: ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(naftalen-1-iloxi)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 67 % (140 mg, goma incolora) a partir de (2R,3R)-2,3-dihidroxisuccinato de (R)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (150 mg, 0,38 mmol) y ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(naftalen-1-iloxi)propanoico (150 mg, 0,46 mmol, Etapa 3 del Intermedio 15) de una manera similar a la Etapa 1 del Ejemplo 1.

20 MS (ESI) m/z: 557 (M+H)⁺, 555 (M-H)⁻.

Etapa 2: (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(naftalen-1-iloxi)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

25 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 82 % (120 mg, goma incolora) a partir de ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(naftalen-1-iloxi)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (130 mg, 0,23 mmol) de una manera similar a la Etapa 2 del Ejemplo 10.

MS (ESI) m/z: 642 (M+H)⁺, 640 (M-H)⁻.

Etapa 3:

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(naftalen-1-iloxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida

30 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 14 % (13 mg) a partir de (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(naftalen-1-iloxi)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (110 mg, 0,17 mmol) de una manera similar a la Etapa 4 del Ejemplo 1.

Ejemplo 15:

35 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida

Etapa 1: ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

40 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 53 % (170 mg, goma incolora) a partir de (2R,3R)-2,3-dihidroxisuccinato de (R)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (250 mg, 0,64 mmol) y ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((5-cloropiridin-3-il)oxi)propanoico (180 mg, 0,58 mmol, Etapa 2 del Intermedio 16) de una manera similar a la Etapa 1 del Ejemplo 1.

MS (ESI) m/z: 542 (M+H)⁺, 540 (M-H)⁻.

Etapa 2: (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

45 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 86 % (170 mg, sólido blanco) a partir de ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (160 mg, 0,30 mmol) de una manera similar a la Etapa 1 del Ejemplo 10.

MS (ESI) m/z: 627 (M+H)⁺, 625 (M-H)⁻.

Etapas 3:

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida

- 5 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 11 % (16 mg) a partir de (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (170 mg, 0,27 mmol) de una manera similar a la Etapa 4 del Ejemplo 1.

Ejemplo 16:

- 10 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-cianofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida

Etapas 1: ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-cianofenoxi)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

- 15 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 42 % (110 mg, goma incolora) a partir de (2R,3R)-2,3-dihidroxisuccinato de (R)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (190 mg, 0,48 mmol) y ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3-cianofenoxi)propanoico (150 mg, 0,48 mmol, Etapa 3 del Intermedio 17) de una manera similar a la Etapa 1 del Ejemplo 1. MS (ESI) m/z: 532 (M+H)⁺, 530 (M-H)⁻.

Etapas 2: (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-cianofenoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

- 20 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento >99 % (113 mg, goma incolora) a partir de ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-cianofenoxi)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (86 mg, 0,16 mmol) de una manera similar a la Etapa 2 del Ejemplo 10.

MS (ESI) m/z: 617 (M+H)⁺, 615 (M-H)⁻.

Etapas 3:

- 25 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-cianofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 14 % (12 mg) a partir de (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-cianofenoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,17 mmol, Etapa X del Ejemplo X) de una manera similar a la Etapa 4 del Ejemplo 1.

- 30 Ejemplo 17:

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-(piridin-2-iloxi)propan-2-il)-2-metilpropanamida

Etapas 1: ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-(piridin-2-iloxi)propan-2-il)carbamato de terc-butilo

- 35 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 68 % (140 mg, goma incolora) a partir de (2R,3R)-2,3-dihidroxisuccinato de (R)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (160 mg, 0,41 mmol) y ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(piridin-2-iloxi)propanoico (140 mg, 0,49 mmol, Etapa 2 del Intermedio 18) de una manera similar a la Etapa 1 del Ejemplo 1.

MS (ESI) m/z: 508 (M+H)⁺, 506 (M-H)⁻.

- 40 Etapas 2: (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-(piridin-2-iloxi)propan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 86 % (130 mg, sólido incoloro) a partir de ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-(piridin-2-iloxi)propan-2-il)carbamato de terc-butilo (130 mg, 0,25 mmol) de una manera similar a la Etapa 2 del Ejemplo 10.

- 45 MS (ESI) m/z: 593 (M+H)⁺, 591 (M-H)⁻.

Etapas 3:

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-(piridin-2-

iloxi)propan-2-il)-2-metilpropanamida

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 12 % (12 mg) a partir de (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-(piridin-2-iloxi)propan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (120 mg, 0,20 mmol) de una manera similar a la Etapa 4 del Ejemplo 1.

5 Ejemplo 18:

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida

Etapa 1: ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

10 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 58 % (120 mg, sólido incoloro) a partir de (2R,3R)-2,3-dihidroxisuccinato de (R)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (150 mg, 0,38 mmol) y ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)propanoico (130 mg, 0,42 mmol, Etapa 2 del Intermedio 19) de una manera similar a la Etapa 1 del Ejemplo 1.

MS (ESI) m/z: 526 (M+H)⁺, 524 (M-H)⁻

15 Etapa 2: (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 95 % (120 mg, goma incolora) a partir de ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (110 mg, 0,20 mmol) de una manera similar a la Etapa 2 del Ejemplo 10.

20 MS (ESI) m/z: 611 (M+H)⁺, 609 (M-H)⁻.

Etapa 3:

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida

25 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 15 % (13 mg) a partir de (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (110 mg, 0,17 mmol) de una manera similar a la Etapa 4 del Ejemplo 1.

Ejemplo 19:

30 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propan-2-il)-2-metilpropanamida

Etapa 1: ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propan-2-il)carbamato de terc-butilo

35 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 78 % (170 mg, sólido incoloro) a partir de (2R,3R)-2,3-dihidroxisuccinato de (R)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (150 mg, 0,38 mmol) y ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propanoico (150 mg, 0,42 mmol, Etapa 2 del Intermedio 20) de una manera similar a la Etapa 1 del Ejemplo 1.

MS (ESI) m/z: 576 (M+H)⁺, 574 (M-H)⁻

Etapa 2: (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

40 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 98 % (180 mg, goma incolora) a partir de ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propan-2-il)carbamato de terc-butilo (160 mg, 0,28 mmol) de una manera similar a la Etapa 2 del Ejemplo 10.

MS (ESI) m/z: 661 (M+H)⁺, 659 (M-H)⁻.

Etapa 3:

45 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propan-2-il)-2-metilpropanamida

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 8 % (12 mg) a partir de (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-

oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (170 mg, 0,26 mmol) de una manera similar a la Etapa 4 del Ejemplo 1.

Ejemplo 20:

- 5 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(4-cianofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida

Etapa 1: (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(4-cianofenoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

- 10 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 36 % (29 mg, sólido blanco) a partir de (2R,3R)-2,3-dihidroxisuccinato de (R)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (51 mg, 0,13 mmol) y ácido (R)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanamido)-3-(4-cianofenoxi)propanoico (51 mg, 0,13 mmol, Etapa 3 del Intermedio 13) de una manera similar a la Etapa 1 del Ejemplo 1.

MS (ESI) m/z: 617 (M+H)⁺, 617 (M-H)⁻

Etapa 2:

- 15 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(4-cianofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 54 % (13 mg) a partir de (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(4-cianofenoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (29 mg, 0,047 mmol) de una manera similar a la Etapa 4 del Ejemplo 1.

- 20 Ejemplo 21:

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-fenoxipropan-2-il)-2-metilpropanamida

Etapa 1: ((2R)-1-(3a-bencil-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-fenoxipropan-2-il)carbamato de terc-butilo (mezcla de diastereómeros)

- 25 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 84 % (120 mg, goma incolora) a partir de 2,2,2-trifluoroacetato de 3a-bencil-2-(2,2-difluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (100 mg, 0,26 mmol, Etapa 2 del Núcleo 1) y ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-fenoxipropanoico (86 mg, 0,31 mmol, Etapa 3 del Intermedio 2) de una manera similar a la Etapa 1 del Ejemplo 1.

MS (ESI) m/z: 557 (M+H)⁺, 555 (M-H)⁻

- 30 Etapa 2: (1-(((2R)-1-(3a-bencil-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-fenoxipropan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (mezcla de diastereómeros)

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento >99 % (200 mg, sólido blanco) a partir de ((2R)-1-(3a-bencil-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-fenoxipropan-2-il)carbamato de terc-butilo (120 mg, 0,22 mmol) de una manera similar a la Etapa 2 del Ejemplo 10.

- 35 MS (ESI) m/z: 642 (M+H)⁺, 640 (M-H)⁻.

Etapa 3:

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-fenoxipropan-2-il)-2-metilpropanamida

- 40 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 6 % (10 mg) a partir de (1-(((2R)-1-(3a-bencil-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-fenoxipropan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (200 mg, 0,31 mmol) de una manera similar a la Etapa 4 del Ejemplo 1.

En este caso, se recogió el diastereómero deseado como el más polar en las condiciones de LC-MS preparativa.

Ejemplo 22:

- 45 2-amino-N-((R)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-fenoxipropan-2-il)-2-metilpropanamida

Etapa 1: ((R)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-fenoxipropan-2-il)carbamato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 40 % (50 mg, goma incolora) a partir de (2S,3S)-2,3-dihidroxisuccinato de (R)-2-(2,2-difluoroetil)-3a-(piridin-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (100 mg, 0,23 mmol, Etapa 3 del Núcleo 2) y ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-fenoxipropanoico (76 mg, 0,27 mmol, Etapa 3 del Intermedio 2) de una manera similar a la Etapa 1 del Ejemplo 1.

5 MS (ESI) m/z: 558 (M+H)⁺, 556 (M-H)⁻.

Etapa 2:

(R)-5-((R)-2-amino-3-fenoxipropanoil)-2-(2,2-difluoroetil)-3a-(piridin-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona

10 A una disolución agitada de ((R)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-fenoxipropan-2-il)carbamato de terc-butilo (50 mg, 0,090 mmol) en DCM (1 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (5 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 30 min a la misma temperatura. La mezcla se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante un cartucho de intercambio catiónico fuerte (Isolute (marca comercial registrada) SCX, 1 g/6 mL, Biotage) para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma incolora clara (35 mg, rendimiento del 84%).

15 MS (ESI) m/z: 458 (M+H)⁺.

Etapa 3:

2-amino-N-((R)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-fenoxipropan-2-il)-2-metilpropanamida

20 Una disolución de (R)-5-((R)-2-amino-3-fenoxipropanoil)-2-(2,2-difluoroetil)-3a-(piridin-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (34 mg, 0,074 mmol) y ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoico (18 mg, 0,089 mmol) en EtOAc (2 mL) se enfrió a 0 °C. A la mezcla se le añadió sucesivamente trietilamina (0,031 mL, 0,22 mmol) y 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfinano (0,087 mL, 0,15 mmol; disolución 1,7 M en EtOAc), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hr a la misma temperatura. La mezcla se concentró a vacío. Después se añadió ácido trifluoroacético (2 mL) al residuo y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante un cartucho de intercambio catiónico fuerte (BondElute (marca comercial registrada) SCX, 1 g/6 mL, Varian Inc.), y después se purificó adicionalmente mediante LC-MS preparativa para proporcionar 10 mg (rendimiento del 25%) del compuesto del título.

Ejemplo 23:

30 2-amino-N-((R)-3-(2-clorofenoxi)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida

Etapa 1: ((R)-3-(2-clorofenoxi)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

35 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 30 % (40 mg, goma incolora) a partir de (2S,3S)-2,3-dihidroxisuccinato de (R)-2-(2,2-difluoroetil)-3a-(piridin-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (100 mg, 0,23 mmol, Etapa 3 del Núcleo 2) y ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-clorofenoxi)propanoico (85 mg, 0,27 mmol, Etapa 3 del Intermedio 8) de una manera similar a la Etapa 1 del Ejemplo 1. MS (ESI) m/z: 592 (M+H)⁺, 590 (M-H)⁻.

Etapa 2:

40 (R)-5-((R)-2-amino-3-(2-clorofenoxi)propanoil)-2-(2,2-difluoroetil)-3a-(piridin-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 89 % (33 mg, aceite incoloro) a partir de ((R)-3-(2-clorofenoxi)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (40 mg, 0,068 mmol) de una manera similar a la Etapa 2 del Ejemplo 22.

MS (ESI) m/z: 492 (M+H)⁺.

45 Etapa 3:

2-amino-N-((R)-3-(2-clorofenoxi)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida

50 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 28 % (10 mg) a partir de (R)-5-((R)-2-amino-3-(2-clorofenoxi)propanoil)-2-(2,2-difluoroetil)-3a-(piridin-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (30 mg, 0,060 mmol) de una manera similar a la Etapa 3 del Ejemplo 22.

Ejemplo 24:

2-amino-N-((R)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(2-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida

5 Etapa 1: ((R)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(2-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

10 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 31 % (41 mg, goma incolora) a partir de (2S,3S)-2,3-dihidroxisuccinato de (R)-2-(2,2-difluoroetil)-3a-(piridin-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (100 mg, 0,23 mmol, Etapa 3 del Núcleo 2) y ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-fluorofenoxi)propanoico (81 mg, 0,27 mmol, Etapa 3 del Intermedio 12) de una manera similar a la Etapa 1 del Ejemplo 1.

MS (ESI) m/z: 576 (M+H)⁺, 574 (M-H)⁻.

Etapa 2:

(R)-5-((R)-2-amino-3-(2-fluorofenoxi)propanoil)-2-(2,2-difluoroetil)-3a-(piridin-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona

15 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 92 % (31 mg, aceite incoloro) a partir de ((R)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(2-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (41 mg, 0,071 mmol) de una manera similar a la Etapa 2 del Ejemplo 22.

MS (ESI) m/z: 476 (M+H)⁺.

Etapa 3:

20 2-amino-N-((R)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(2-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 30 % (11 mg) a partir de (R)-5-((R)-2-amino-3-(2-fluorofenoxi)propanoil)-2-(2,2-difluoroetil)-3a-(piridin-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (31 mg, 0,065 mmol) de una manera similar a la Etapa 3 del Ejemplo 22.

25 Ejemplo 25:

2-amino-N-((R)-3-(3-clorofenoxi)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida

Etapa 1: ((R)-3-(3-clorofenoxi)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

30 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 37 % (49 mg, goma incolora) a partir de (2S,3S)-2,3-dihidroxisuccinato de (R)-2-(2,2-difluoroetil)-3a-(piridin-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (100 mg, 0,23 mmol, Etapa 3 del Núcleo 2) y ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3-clorofenoxi)propanoico (85 mg, 0,27 mmol, Etapa 3 del Intermedio 4) de una manera similar a la Etapa 1 del Ejemplo 1.

35 MS (ESI) m/z: 592 (M+H)⁺, 590 (M-H)⁻.

Etapa 2:

(R)-5-((R)-2-amino-3-(3-clorofenoxi)propanoil)-2-(2,2-difluoroetil)-3a-(piridin-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona

40 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 87 % (36 mg, aceite incoloro) a partir de ((R)-3-(3-clorofenoxi)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (49 mg, 0,083 mmol) de una manera similar a la Etapa 2 del Ejemplo 22.

MS (ESI) m/z: 492 (M+H)⁺.

Etapa 3:

45 2-amino-N-((R)-3-(3-clorofenoxi)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 22 % (9 mg) a partir de (R)-5-((R)-2-amino-3-(3-clorofenoxi)propanoil)-2-(2,2-difluoroetil)-3a-(piridin-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona

(36 mg, 0,072 mmol, Etapa 3 del Ejemplo 22) de una manera similar a la Etapa 3 del Ejemplo 22.

Ejemplo 26:

2-amino-N-((R)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-metoxifenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida

- 5 Etapa 1: ((R)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-metoxifenoxi)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

10 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 48 % (64 mg, goma incolora) a partir de (2S,3S)-2,3-dihidroxisuccinato de (R)-2-(2,2-difluoroetil)-3a-(piridin-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (100 mg, 0,23 mmol, Etapa 3 del Núcleo 2) y ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3-metoxifenoxi)propanoico (84 mg, 0,27 mmol, Etapa 3 del Intermedio 11) de una manera similar a la Etapa 1 del Ejemplo 1. MS (ESI) m/z: 588 (M+H)⁺, 586 (M-H)⁻.

Etapa 2:

(R)-5-((R)-2-amino-3-(3-metoxifenoxi)propanoil)-2-(2,2-difluoroetil)-3a-(piridin-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona

- 15 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 82 % (43 mg, aceite incoloro) a partir de ((R)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-metoxifenoxi)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (64 mg, 0,11 mmol) de una manera similar a la Etapa 2 del Ejemplo 22.

MS (ESI) m/z: 488 (M+H)⁺.

Etapa 3:

- 20 2-amino-N-((R)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-metoxifenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 24 % (12 mg) a partir de (R)-5-((R)-2-amino-3-(3-metoxifenoxi)propanoil)-2-(2,2-difluoroetil)-3a-(piridin-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (43 mg, 0,089 mmol) de una manera similar a la Etapa 3 del Ejemplo 22.

- 25 Ejemplo 27:

2-amino-N-((R)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida

Etapa 1: ((R)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

- 30 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 36 % (47 mg, goma incolora) a partir de (2S,3S)-2,3-dihidroxisuccinato de (R)-2-(2,2-difluoroetil)-3a-(piridin-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (100 mg, 0,23 mmol, Etapa 3 del Núcleo 2) y ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3-fluorofenoxi)propanoico (100 mg, 0,34 mmol, Etapa 3 del Intermedio 10) de una manera similar a la Etapa 1 del Ejemplo 1.

- 35 MS (ESI) m/z: 576 (M+H)⁺, 574 (M-H)⁻.

Etapa 2:

(R)-5-((R)-2-amino-3-(3-fluorofenoxi)propanoil)-2-(2,2-difluoroetil)-3a-(piridin-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona

- 40 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 91 % (35 mg, aceite incoloro) a partir de ((R)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (47 mg, 0,082 mmol) de una manera similar a la Etapa 2 del Ejemplo 22.

MS (ESI) m/z: 476 (M+H)⁺.

Etapa 3:

- 45 2-amino-N-((R)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 36 % (15 mg) a partir de (R)-5-((R)-2-amino-3-(3-fluorofenoxi)propanoil)-2-(2,2-difluoroetil)-3a-(piridin-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona

(35 mg, 0,074 mmol) de una manera similar a la Etapa 3 del Ejemplo 22.

Ejemplo 28:

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(4-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida

- 5 Etapa 1: ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(4-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

10 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 56 % (45 mg, sólido blanco) a partir de (2R,3R)-2,3-dihidroisuccinato de (R)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (60 mg, 0,15 mmol) y ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(4-fluorofenoxi)propanoico (45 mg, 0,15 mmol, Etapa 2 del Intermedio 16) de una manera similar a la Etapa 1 del Ejemplo 1.

MS (ESI) m/z: 525 (M+H)⁺, 523 (M-H)⁻.

Etapa 2:

(R)-5-((R)-2-amino-3-(4-fluorofenoxi)propanoil)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona

- 15 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento cuantitativo (37 mg, aceite incoloro) a partir de ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(4-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (45 mg, 0,086 mmol) de una manera similar a la Etapa 2 del Ejemplo 1.

Etapa 3: (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(4-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

- 20 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 96 % (50 mg, aceite incoloro) a partir de (R)-5-((R)-2-amino-3-(4-fluorofenoxi)propanoil)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (37 mg, 0,86 mmol) y ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoico (26 mg, 1,3 mmol) de una manera similar a la Etapa 3 del Ejemplo 1.

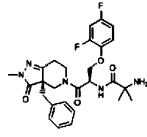
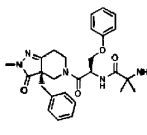
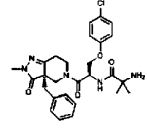
MS (ESI) m/z: 610 (M+H)⁺.

- 25 Etapa 4:

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(4-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida

- 30 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 22 % (11 mg) a partir de (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(4-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (45 mg, 0,074 mmol) de una manera similar a la Etapa 4 del Ejemplo 1. Las condiciones para la LC-MS preparativa y el método de control de calidad (QC) se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5-1

Ejemplo	Nombre	Estructura	tR (min)	m/z	Modo iónico	Condición	Método
1	2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(2,4-difluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida		1,49	528,3	(M+H) ⁺	A	QC1
2	2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-fenoxipropan-2-il)-2-metilpropanamida		1,44	492,3	(M+H) ⁺	A	QC1
3	2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(4-clorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida		1,55	526,3	(M+H) ⁺	A	QC1

Ejemplo	Nombre	Estructura	tR (min)	m/z	Modo iónico	Condición	Método
4	2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-clorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida		1,56	5262	(M+H) ⁺	A	QC1
5	2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3,5-diclorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida		1,69	560,2	(M+H) ⁺	A	QC1
6	2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-(2-(trifluorometil)fenoxi)propan-2-il)-2-metilpropanamida		2,16	5582	(M-H) ⁻	A	QC2
7	2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3,4-difluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida		2,04	526,1	(M-H) ⁺	A	QC2
8	2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(2-clorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida		2,08	524,2	(M-H) ⁻	A	QC2
9	2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3,5-bis(trifluorometil)fenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida		2,46	626,2	(M-H) ⁻	A	QC2

Tabla 5-2

10	2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida		1,46	508,3	(M-H) ⁻	A	QC1
11	2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-metoxifenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida		1,44	520,3	(M-H) ⁻	A	QC1
12	2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(2-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida		1,44	508,3	(M-H) ⁻	A	QC1
13	2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(naftalen-2-iloxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida		1,60	542,2	(M+H) ⁺	A	QC1

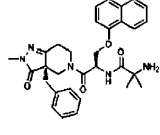
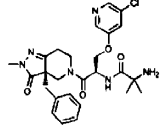
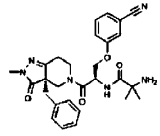
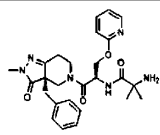
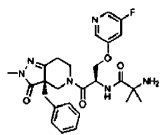
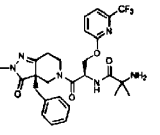
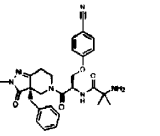
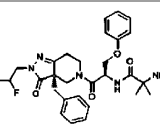
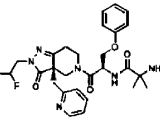
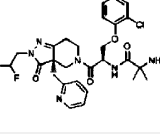
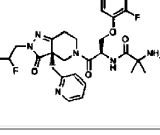
14	2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(naftalen-1-iloxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida		1,60	542,3	(M+H) ⁺	A	QC1
15	2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-((5-cloropiridin-3-iloxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida		1,35	527,1	(M+H) ⁺	A	QC1
16	2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-cianofenoksi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida		1,39	517,2	(M+H) ⁺	A	QC1
17	2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-(piridin-2-iloxi)propan-2-il)-2-metilpropanamida		1,31	493,2	(M+H) ⁺	A	QC1
18	2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida		1,26	511,2	(M+H) ⁺	A	QC1

Tabla 5-3

19	2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-metil)-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propan-2-il)-2-metilpropanamida		1,54	561,2	(M+H) ⁺	A	QC1
20	2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(4-cianofenoksi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida		1,37	517,2	(M+H) ⁺	A	QC1
21	2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-fenoxipropan-2-il)-2-metilpropanamida		1,54	542,3	(M+H) ⁺	A	QC1
22	2-amino-N-((R)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-1-oxo-3-fenoxipropan-2-il)-2-metilpropanamida		1,38	541,2	(M-H) ⁻	A	QC1
23	2-amino-N-((R)-3-(2-clorofenoksi)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida		1,46	577	(M+H) ⁺	A	QC1
24	2-amino-N-((R)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(2-fluorofenoksi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida		1,39	559,2	(M-H) ⁻	A	QC1

25	2-amino-N-((R)-3-(3-clorofenoxi)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida		1,50	577	(M+H) ⁺	A	QC1
26	2-amino-N-((R)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-metoxifenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida		1,39	573,1	(M+H) ⁺	A	QC1
27	2-amino-N-((R)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida		1,41	559,4	(M-H) ⁻	A	QC1
28	2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(4-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida		1,44	510,8	(M+H) ⁺	A	QC1

Ejemplo Comparativo 1:

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-4-fenoxibutan-2-il)-2-metilpropanamida

- 5 Etapa 1: ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-4-hidroxi-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo

Una suspensión de (2R,3R)-2,3-dihidroxisuccinato de (R)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (1500 mg, 3,81 mmol) en EtOAc (30 mL) se enfrió a -50 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, y se añadió trietilamina (1,06 mL, 7,62 mmol) gota a gota a la misma temperatura para permitir la liberación de la base de (2R,3R)-2,3-dihidroxisuccinato de (R)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona y la formación de la sal de tartrato de trietilamonio. Después de agitar la mezcla durante 15 min, se añadió gota a gota una cantidad adicional de trietilamina (1,59 mL, 11,4 mmol) a la mezcla, y se agitó la mezcla a -50 °C durante 10 min. Se añadió a la mezcla (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-hidroxi-1-oxobutanoato de trietilamonio disuelto en EtOAc (20 mL) a lo largo de un periodo de 15 min, y 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfano (4,49 mL, 7,63 mmol, disolución 1,7 M en EtOAc) a lo largo de un periodo de 10 min. Después de agitar la mezcla durante otras 2 hrs a -50 °C, la reacción se paró mediante la adición de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 mL) a la misma temperatura. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y se secaron sobre Na₂SO₄. Tras la filtración, se concentró el filtrado a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con 5% de MeOH en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1170 mg, rendimiento del 69%).

MS (ESI) m/z: 445 (M+H)⁺.

Etapa 2: ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-4-fenoxibutan-2-il)carbamato de terc-butilo

25 A una disolución de ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-4-hidroxi-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo (200 mg, 0,45 mmol), fenol (64 mg, 0,68 mmol) y trifetilfosfina (236 mg, 0,90 mmol) en THF (8 mL) se le añadió una disolución de azodicarboxilato de bis(2-metoxietilo) (211 mg, 0,90 mmol) en THF (1 mL) gota a gota a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Tras la filtración, se concentró el filtrado a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 15% a 50% de EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (194 mg, rendimiento del 83%) en forma de un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 521 (M+H)⁺.

Etapa 3:

- 35 (R)-5-((R)-2-amino-4-fenoxibutanoil)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona

5 A una disolución de ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-4-fenoxibutan-2-il)carbamato de terc-butilo (194 mg, 0,37 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (2 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Después, la mezcla se concentró a vacío, y el residuo se diluyó con DCM y la mezcla se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y después con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Tras la filtración, se concentró el filtrado a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluido con 10% a 50% de EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma incolora (104 mg, rendimiento del 67%). MS (ESI) m/z: 421 (M+H)⁺.

Etapa 4: (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-4-fenoxibutan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

10 A una suspensión de (R)-5-((R)-2-amino-4-fenoxibutanoil)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (100 mg, 0,24 mmol), ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoico (73 mg, 0,36 mmol) y trietilamina (0,13 mL, 0,95 mmol) en DCM (6 mL) se le añadió hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU, 48 mg, 0,36 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a la misma temperatura durante la noche, la mezcla se concentró a vacío. El residuo se sometió a una cromatografía en columna corta (gel de sílice, eluido con 2% a 20% de EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (131 mg, rendimiento del 91%).

MS (ESI) m/z: 506 (M-Boc+H)⁺.

Etapa 5:

20 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-4-fenoxibutan-2-il)-2-metilpropanamida

25 A una disolución de (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-4-fenoxibutan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (130 mg, 0,22 mmol) en DCM (4 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (2 mL) a 0 °C. Después de agitar durante 2 hrs a la misma temperatura, la mezcla se concentró a vacío. El residuo se diluyó con DCM y la mezcla se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Tras la filtración, el disolvente filtrado y los componentes volátiles se eliminaron. El residuo se purificó mediante LC-MS preparativa para proporcionar 9,4 mg (rendimiento del 9%) del compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido.

Las condiciones para la LC-MS preparativa y el método de control de calidad (QC) se muestran en la Tabla 6.

Ejemplo Comparativo 2:

30 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-4-(3,4-difluorofenoxi)-1-oxobutan-2-il)-2-metilpropanamida

Etapa 1: ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-4-(3,4-difluorofenoxi)-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo

35 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento >99 % (187 mg, aceite) a partir de ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-4-hidroxi-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo (150 mg, 0,34 mmol) y 3,4-difluorofenol (132 mg, 1,0 mmol) de una manera similar a la Etapa 2 del Ejemplo 1.

MS (ESI) m/z: 557 (M+H)⁺, 555 (M-H)⁻.

Etapa 2:

40 (R)-5-((R)-2-amino-4-(3,4-difluorofenoxi)butanoil)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 41 % (62 mg, sólido amarillo) a partir de ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-4-(3,4-difluorofenoxi)-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo (187 mg, 0,34 mmol) de una manera similar a la Etapa 3 del Ejemplo 1.

MS (ESI) m/z: 457 (M+H)⁺.

45 Etapa 3: (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-4-(3,4-difluorofenoxi)-1-oxobutan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento >99 % (84 mg, sólido incoloro) a partir de (R)-5-((R)-2-amino-4-(3,4-difluorofenoxi)butanoil)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (60 mg, 0,13 mmol) de una manera similar a la Etapa 4 del Ejemplo 1.

50 MS (ESI) m/z: 542 (M-Boc+H)⁺.

Etapa 4:

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-4-(3,4-difluorofenoxi)-1-oxobutan-2-il)-2-metilpropanamida

- 5 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 12 % (9,3 mg) a partir de (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-4-(3,4-difluorofenoxi)-1-oxobutan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (84 mg, 0,13 mmol) de una manera similar a la Etapa 5 del Ejemplo 1.

Ejemplo Comparativo 3:

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenoxi)-1-oxobutan-2-il)-2-metilpropanamida

- 10 Etapa 1: ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenoxi)-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo

- 15 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 45 % (213 mg, sólido blanco) a partir de ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-4-hidroxi-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo (130 mg, 0,29 mmol) y 3,5-bis(trifluorometil)fenol (202 mg, 0,88 mmol) de una manera similar a la Etapa 2 del Ejemplo 1.

MS (ESI) m/z: 601 (M⁻Bu+H)⁺.

Etapa 2:

(R)-5-((R)-2-amino-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenoxi)butanoil)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona

- 20 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 62 % (50 mg, sólido marrón) a partir de ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenoxi)-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo (213 mg, 0,15 mmol) de una manera similar a la Etapa 3 del Ejemplo 1.

MS (ESI) m/z: 557 (M+H)⁺.

- 25 Etapa 3: (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenoxi)-1-oxobutan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento >99 % (67 mg, sólido blanco) a partir de (R)-5-((R)-2-amino-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenoxi)butanoil)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (50 mg, 0,090 mmol) de una manera similar a la Etapa 4 del Ejemplo 1.

MS (ESI) m/z: 742 (M+H)⁺.

- 30 Etapa 4:

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenoxi)-1-oxobutan-2-il)-2-metilpropanamida

- 35 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 23 % (12 mg) a partir de (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenoxi)-1-oxobutan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (59 mg, 0,080 mmol) de una manera similar a la Etapa 5 del Ejemplo 1.

Ejemplo Comparativo 4:

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-4-(4-fluorofenoxi)-1-oxobutan-2-il)-2-metilpropanamida

- 40 Etapa 1: ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-4-(4-fluorofenoxi)-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 45 % (213 mg, sólido blanco) a partir de ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-4-hidroxi-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo (60 mg, 0,14 mmol) y 4-fluorofenol (30 mg, 0,27 mmol) de una manera similar a la Etapa 2 del Ejemplo 1.

- 45 MS (ESI) m/z: 601 (M⁻Bu+H)⁺.

Etapa 2:

(R)-5-((R)-2-amino-4-(4-fluorofenoxi)butanoil)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona

- 5 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 13 % (24 mg, goma marrón) a partir de ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-4-(4-fluorofenoxi)-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo (191 mg, 0,43 mmol) de una manera similar a la Etapa 3 del Ejemplo 1.

MS (ESI) m/z: 439 (M+H)⁺.

Etapa 3: (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-4-(4-fluorofenoxi)-1-oxobutan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

- 10 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 82 % (28 mg, goma incolora) a partir de (R)-5-((R)-2-amino-4-(4-fluorofenoxi)butanoil)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (24 mg, 0,055 mmol) de una manera similar a la Etapa 4 del Ejemplo 1.

MS (ESI) m/z: 624 (M+H)⁺, 622 (M-H)⁻.

Etapa 4:

- 15 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-4-(4-fluorofenoxi)-1-oxobutan-2-il)-2-metilpropanamida

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 42 % (9,8 mg) a partir de (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-4-(4-fluorofenoxi)-1-oxobutan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (28 mg, 0,045 mmol) de una manera similar a la Etapa 5 del Ejemplo 1.

- 20 Ejemplo Comparativo 5:

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-4-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)-1-oxobutan-2-il)-2-metilpropanamida

Etapa 1: ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-4-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo

- 25 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento >99 % (182 mg, goma marrón pálida) a partir de ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-4-hidroxi-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo (150 mg, 0,34 mmol) y 5-fluoropiridin-3-ol (57 mg, 0,51 mmol) de una manera similar a la Etapa 2 del Ejemplo 1.

MS (ESI) m/z: 540 (M+H)⁺.

- 30 Etapa 2:

(R)-5-((R)-2-amino-4-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)butanoil)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona

- 35 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 21 % (32 mg, sólido marrón pálido) a partir de ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-4-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo (182 mg, 0,34 mmol) de una manera similar a la Etapa 3 del Ejemplo 1.

MS (ESI) m/z: 440 (M+H)⁺.

Etapa 3: (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-4-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)-1-oxobutan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

- 40 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 89 % (38 mg, sólido marrón pálido) a partir de (R)-5-((R)-2-amino-4-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)butanoil)-3a-bencil-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-3(3aH)-ona (30 mg, 0,068 mmol) de una manera similar a la Etapa 4 del Ejemplo 1.

MS (ESI) m/z: 625 (M+H)⁺, 623 (M-H)⁻.

Etapa 4:

- 45 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-4-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)-1-oxobutan-2-il)-2-metilpropanamida

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 32 % (9,7 mg) a partir de (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-

3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-4-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)-1-oxobutan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (38 mg, 0,061 mmol) de una manera similar a la Etapa 5 del Ejemplo 1.

Ejemplo Comparativo 6:

5 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-4-(3-cianofenoxi)-1-oxobutan-2-il)-2-metilpropanamida

Etapa 1:

((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-4-(3-cianofenoxi)-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo

10 A una disolución de ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-4-hidroxi-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo (150 mg, 0,34 mmol), 3-hidroxibenzonitrilo (60 mg, 0,51 mmol), y tributilfosfina (0,17 mL, 0,38 mmol) en THF (2 mL) se le añadió una disolución de 1,1'-(azocarbonil)-dipiperidina (170 mg, 0,65 mmol) en THF (4 mL) gota a gota a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 días, la mezcla se diluyó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y EtOAc para separarla. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. Tras la filtración, se concentró el filtrado a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 50% a 75% de EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma incolora (105 mg, rendimiento del 57%).

MS (ESI) m/z: 546 (M+H)⁺, 544 (M-H)⁻.

Etapa 2:

20 3-((R)-3-amino-4-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-4-oxobutoxi)benzonitrilo

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento >99 % (74 mg, aceite marrón pálido) a partir de ((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-4-(3-cianofenoxi)-1-oxobutan-2-il)carbamato de butilo (91 mg, 0,17 mmol) de una manera similar a la Etapa 3 del Ejemplo 1.

MS (ESI) m/z: 446 (M+H)⁺.

25 Etapa 3: (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-4-(3-cianofenoxi)-1-oxobutan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento >99 % (105 mg, goma amarilla) a partir de 3-((R)-3-amino-4-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-4-oxobutoxi)benzonitrilo (74 mg, 0,17 mmol) de una manera similar a la Etapa 4 del Ejemplo 1.

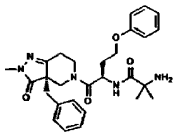
30 MS (ESI) m/z: 631 (M+H)⁺, 629 (M-H)⁻.

Etapa 4:

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-4-(3-cianofenoxi)-1-oxobutan-2-il)-2-metilpropanamida

35 Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 19 % (17 mg) a partir de (1-(((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-4-(3-cianofenoxi)-1-oxobutan-2-il)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (105 mg, 0,17 mmol) de una manera similar a la Etapa 5 del Ejemplo 1.

Tabla 6

Ejemplo	Nombre	Estructura	tR (min)	m/z	Modo iónico	Condición	Método
1	2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-4-fenoxibutan-2-il)-2-metilpropanamida		1,47	506,3	(M+H) ⁺	A	QC1

Ejemplo	Nombre	Estructura	tR (min)	m/z	Modo iónico	Condición	Método
2	2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-4-(3,4-difluorofenoxi)-1-oxobutan-2-il)-2-metilpropanamida		1,54	542,2	(M+H) ⁺	B	QC1
3	2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenoxi)-1-oxobutan-2-il)-2-metilpropanamida		1,80	642,3	(M+H) ⁺	B	QC1
4	2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-4-(4-fluorofenoxi)-1-oxobutan-2-il)-2-metilpropanamida		1,50	524,3	(M+H) ⁺	B	QC1
5	2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-4-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)-1-oxobutan-2-il)-2-metilpropanamida		1,28	523,3	(M-H) ⁻	B	QC1
6	2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-4-(3-cianofenoxi)-1-oxobutan-2-il)-2-metilpropanamida		1,43	529,4	(M-H) ⁻	A	QC1

Ensayos farmacológicos in vitro

Medida de la entrada de Ca²⁺ inducida por la actividad agonista en el receptor de grelina en células HEK293 que expresan de manera estable el receptor de grelina humano

- 5 Las células HEK293 que expresaban de manera estable el receptor de grelina humano se mantuvieron en medio de Eagle modificado por Dulbecco (glucosa elevada) complementado con un 10% de suero bovino fetal, 100 unidades/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomina y 500 µg/ml de G418 a 37 °C en un incubador humidificado con un 5% de CO₂, y se cultivaron hasta una confluencia del 60-80%. El día antes del ensayo, las células se sembraron en placas de 384 pocillos revestidos de poli-D-lisina (BD FALCON) a una densidad de 10.000 células por pocillo, y se incubaron durante la noche en el incubador.

En el día del ensayo, las células se lavaron tres veces con tampón de ensayo (solución salina equilibrada de Hanks con HEPES 20 mM, pH 7,4), y se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente para cargar 0,5 µM de reactivo fluo-4 AM (Invitrogen).

- 15 Después de eliminar Fluo-4, y lavar con tampón de ensayo, se añadieron a las células diversas concentraciones de los compuestos. Se monitorizaron los cambios de la concentración de calcio intracelular con el lector de placas con formación de imágenes de fluorescencia, FDSS6000 (Hamamatsu Photonics).

- 20 Los valores de CE₅₀ para los compuestos de la presente invención se determinaron a partir de estudios de dosis-respuesta de 11 puntos. Se generaron curvas mediante el uso de las medias de los pocillos duplicados para cada punto de datos. Finalmente, se calcularon los valores de CE₅₀ mediante el uso de la curva de dosis con ajuste óptimo determinada mediante XLfit (ID Business Solutions Ltd).

Todos los compuestos ensayados muestran una CE₅₀ menor de alrededor de 500 nM en los ensayos anteriores. Los compuestos preferibles muestran una CE₅₀ menor de alrededor de 50 nM en los ensayos anteriores. Los compuestos más preferibles muestran una CE₅₀ menor de alrededor de 10 nM en los ensayos anteriores.

Los compuestos preferibles son:

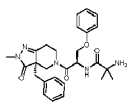
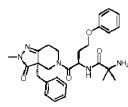
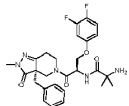
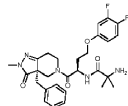
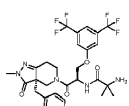
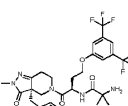
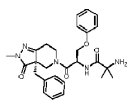
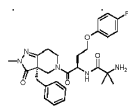
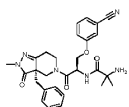
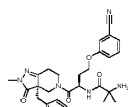
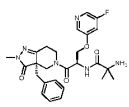
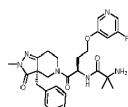
- 25 Ejemplos 1-8, 10-14, 16, y 21-27.

Los compuestos más preferibles son:

Ejemplos 9, 17, 18, y 20.

Tabla 7. Proporción de CE₅₀ para hGrelina entre el derivado de serina y el derivado de homoserina

(Tabla 7)

derivado de serina	derivado de homoserina	proporción de CE ₅₀ para hGrelina (deriv. de homoserina/deriv. de serina)
<p>Ejemplo 2</p> 	<p>Ejemplo Comparativo 1</p> 	10,5
<p>Ejemplo 7</p> 	<p>Ejemplo Comparativo 2</p> 	10,6
<p>Ejemplo 9</p> 	<p>Ejemplo Comparativo 3</p> 	8,7
<p>Ejemplo 28</p> 	<p>Ejemplo Comparativo 4</p> 	25,9
<p>Ejemplo 16</p> 	<p>Ejemplo Comparativo 5</p> 	9,1
<p>Ejemplo 18</p> 	<p>Ejemplo Comparativo 6</p> 	12,8

5

Ensayos farmacológicos in vivo

Respuesta a la hormona del crecimiento (GH) en ratones conscientes

10 Se adquirieron ratones BALB/c hembra (7 semanas de edad) de Charles River Japan, y se albergaron cuatro o cinco animales por jaula. Tras el ayuno durante la noche, se administraron de manera oral los compuestos de ensayo. Se recogieron muestras de sangre a los 5, 10, 30 minutos tras la administración del fármaco. Se usaron dos o tres animales en cada punto de tiempo. Se midió la concentración plasmática de GH de ratón mediante el uso de un kit de EIA (kit de EIA de la hormona del crecimiento de ratas, SPI-Bio, Francia).

Los compuestos de la presente invención muestran más de 15 ng/ml de concentración plasmática de GH de ratón en el ensayo anterior.

15 En general, se han usado ratas anestesiadas para investigar los compuestos de grelina (método convencional mencionado: Endocrinol Japan 31 (1984) 539-547, Journal of Endocrinology 171 (2001) 481-489, Gastroenterology 123 (2002) 1120-1128, Peptides 32 (2011)1001-1007). Debido a que los ensayos convencionales requieren la administración intravenosa de los compuestos de ensayo, no son adecuados para la investigación exploratoria de fármacos orales. Sin embargo, el ensayo descrito anteriormente se puede aplicar para la administración oral en

estado de ayuno, lo cual es útil para estudiar la liberación de la hormona del crecimiento de los compuestos de ensayo en el descubrimiento de fármacos. Este es el primer ejemplo de un proceso de ensayo para la respuesta a la hormona del crecimiento (GH) en ratones en ayunas conscientes que estudia la liberación de la hormona del crecimiento.

5 Efecto sobre la caquexia/anorexia inducida por cisplatino en ratas

Se adquirieron ratas Wistar macho (7-8 semanas de edad) de Japan SLC, Inc. y se albergaron individualmente en una habitación con temperatura y humedad controladas con un ciclo de 12 h de luz, 12 h de oscuridad (las luces se encienden a las 8 de la mañana). Las ratas se adaptaron al medio experimental durante al menos 5 días, y se manipularon dos veces. El alimento y el agua se administraron a voluntad. Las ratas se dividieron en dos grupos, concretamente controles simulados y grupos tratados con cisplatino. Del día 0 al día 2, se administró cisplatino (0,6 mg/kg/día, Wako Pure Chemical) de manera intraperitoneal al final de la fase de luz. A las ratas simuladas solamente se les proporcionó solución salina. Los compuestos de ensayo se administraron de manera oral durante 3 días (del día 0 al día 2) inmediatamente antes de la administración de cisplatino. Para prevenir la nefrotoxicidad inducida por cisplatino, se inyectaron de manera subcutánea 2-3 mL de solución salina inmediatamente después de la administración de solución salina o cisplatino. Se determinó el peso corporal y el consumo de alimentos diariamente desde el día 0 hasta el día 4.

Se observa una disminución estadísticamente significativa del peso corporal y del consumo de alimentos en las ratas tratadas con cisplatino. La administración oral de los compuestos incrementó significativamente el peso corporal y el consumo de alimentos en las ratas tratadas con cisplatino.

Existen algunos informes que indican que la grelina muestra el efecto de reducir el consumo de alimentos a corto plazo (método convencional mencionado: *Endocrinology* 149 (2008) 455-460, *Endocrinology* 151 (2010) 3773-3782, *Neurogastroenterol Motil* 25 (2013) 373-e292, *Peptides* 46 (2013) 13-19, *Vitamins and Hormones* 92 (2013) 301-317). No existen informes de que los agonistas de grelina muestren una inhibición de la pérdida de peso sostenible, y la inhibición de la reducción del consumo de alimentos en un estudio de hasta 5 días. Cuando los métodos de ensayo convencionales se aplicaron durante 5 días, dieron como resultado un fracaso debido a la nefrotoxicidad inducida por cisplatino en ratas. Se han hecho grandes esfuerzos para resolver el problema. Finalmente, el cambio de las condiciones: 1) administración por la tarde, 2) uso de ratas bien manipuladas adaptadas al medio experimental durante al menos 5 días y manipuladas al menos dos veces, y 3) carga de solución salina, sorprendentemente, conduce a resultados eficaces, lo cual es útil para estudiar la caquexia/anorexia en el descubrimiento de fármacos. Este es el primer ejemplo de un proceso de ensayo para la caquexia/anorexia inducida por cisplatino en ratas.

Efecto sobre la caquexia en ratas que albergan células de AH-130

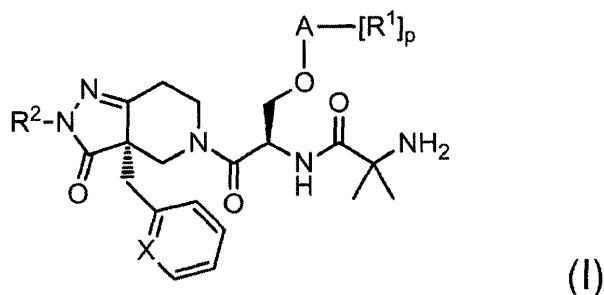
Se adquirieron ratas Wistar macho (4 semanas de edad) de Japan SLC, Inc. y se albergaron individualmente en una habitación con temperatura y humedad controladas con un ciclo de 12 h de luz, 12 h de oscuridad (las luces se encienden a las 8 de la mañana). Las ratas se adaptaron al medio experimental durante al menos 5 días, y se manipularon dos veces. El alimento y el agua se administraron a voluntad. Las ratas se dividieron en dos grupos, concretamente controles simulados y animales con tumores. A estos últimos se les inyectaron de manera intraperitoneal más de 1×10^8 células de hepatoma ascítico AH-130 (Universidad de Tohoku, Sendai, Japón) en el día 0. A las ratas simuladas solamente se les proporcionó PBS. El grupo de animales con tumores se dividió adicionalmente en animales tratados y sin tratar, y a este último se le administraron de manera oral compuestos de ensayo durante 9 días (del día 0 al día 8) al final de la fase de luz. Se midió el peso corporal dos veces a la semana. Al final del experimento, se sacrificaron las ratas con CO₂, y se disecó y pesó el tejido muscular pectoral mayor.

El peso corporal se reduce notablemente 5 días tras la inoculación de las células de hepatoma ascítico AH-130 en comparación con el grupo simulado. En las ratas a las que se administraron los compuestos de la presente invención, el peso corporal y el peso del músculo pectoral mayor en el día 9 es significativamente mayor comparado con el grupo de control.

No existen informes de que los agonistas de grelina inhiban la pérdida de peso sostenible. Se han hecho grandes esfuerzos para resolver el problema. Finalmente, el cambio de las condiciones: 1) el uso de ratas inmaduras en vez de ratas maduras, 2) el incremento del número de células (más de 1×10^8 células de hepatoma ascítico AH-130) y 3) la administración por la noche, sorprendentemente, conduce a resultados eficaces. El proceso de ensayo anterior es útil para estudiar la caquexia en el descubrimiento de fármacos. Este es el primer ejemplo eficaz de procesos de ensayo para la caquexia (pérdida de peso y atrofia muscular) en ratas que albergan células de AH-130.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I) siguiente:



en el que:

- 5 A es arilo;
X es CH o N;

10 R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en (1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) alquilo C_{1-6} , en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, -O-alquilo C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} -amino, y (alquil C_{1-6})(alquil C_{1-6})N-, (4) -O-alquilo C_{1-6} , en los que el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, -O-alquilo C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} -amino, y (alquil C_{1-6})(alquil C_{1-6})N-, (5) -CN y (6) -SO₂-alquilo C_{1-6} ;

15 R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, -O-alquilo C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} -amino, y (alquil C_{1-6})(alquil C_{1-6})N-;

p es 1, 2, 3, o 4; cuando p es dos o más de dos, los R^1 pueden ser iguales o diferentes;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto representado por la fórmula (I) anterior según la Reivindicación 1.

en el que:

- 20 A es fenilo, naftilo, o piridilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto representado por la fórmula (I) anterior según la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2, en el que:

A es fenilo, naftilo, o piridilo;

25 R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto representado por la fórmula (I) anterior según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3.

en el que:

A es fenilo, naftilo, o piridilo;

30 R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en; (1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) trifluorometilo, (4) trifluorometoxi, (5) -CN y (6) -SO₂-alquilo C_{1-6} ;

R^2 es alquilo C_{1-6} , en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 35 5. El compuesto representado por la fórmula (I) anterior según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4.

en el que:

A es fenilo, naftilo, o piridilo;

R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en; (1) hidrógeno, (2) -F, (3) -Cl, (4) trifluorometilo, (5) trifluorometoxi y (6) -CN;

R² es metilo o difluoroetilo;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto representado por la fórmula (I) anterior según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en el que:

A es fenilo, 2-piridilo o 3-piridilo;

10 R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en; (1) hidrógeno, (2) -F, (3) -Cl, (4) trifluorometilo, (5) trifluorometoxi y (6) -CN;

R² es metilo o 2,2-difluoroetilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, que se selecciona del grupo que consiste en:

15 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(2,4-difluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-fenoxipropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(4-clorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

20 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-clorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3,5-diclorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

25 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-(2-(trifluorometil)fenoxi)propan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3,4-difluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(2-clorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

30 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3,5-bis(trifluorometil)fenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

35 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-metoxifenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(2-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(naftalen-2-iloxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

40 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(naftalen-1-iloxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

45 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-cianofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

- 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-(piridin-2-iloxi)propan-2-il)-2-metilpropanamida;
- 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;
- 5 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)propan-2-il)-2-metilpropanamida;
- 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(4-cianofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;
- 10 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-fenoxipropan-2-il)-2-metilpropanamida;
- 2-amino-N-((R)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-fenoxipropan-2-il)-2-metilpropanamida;
- 2-amino-N-((R)-3-(2-clorofenoxi)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;
- 15 2-amino-N-((R)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(2-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;
- 2-amino-N-((R)-3-(3-clorofenoxi)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;
- 20 2-amino-N-((R)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-metoxifenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;
- 2-amino-N-((R)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida; y
- 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(4-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;
- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
8. El compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, que se selecciona del grupo que consiste en:
- 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(2,4-difluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;
- 30 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-fenoxipropan-2-il)-2-metilpropanamida;
- 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3,4-difluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;
- 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;
- 35 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-metoxifenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;
- 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(2-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;
- 40 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-cianofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;
- 2-amino-N-((R)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-fenoxipropan-2-il)-2-metilpropanamida;
- 2-amino-N-((R)-3-(2-clorofenoxi)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;
- 45 2-amino-N-((R)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(2-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;

- 2-amino-N-((R)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-metoxifenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;
- 2-amino-N-((R)-1-((R)-2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-3a-(piridin-2-ilmetil)-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida; y
- 5 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(4-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
9. El compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, que se selecciona del grupo que consiste en:
- 10 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-1-oxo-3-fenoxipropan-2-il)-2-metilpropanamida;
- 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3,4-difluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;
- 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(3-cianofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;
- 15 y
- 2-amino-N-((R)-1-((R)-3a-bencil-2-metil-3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(3H)-il)-3-(4-fluorofenoxi)-1-oxopropan-2-il)-2-metilpropanamida;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
10. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
11. La composición farmacéutica de la Reivindicación 10, que comprende además otro agente farmacológicamente activo.
12. Un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en el tratamiento de una afección o trastorno mediado por el receptor de grelina.
- 25 13. El compuesto para el uso de la Reivindicación 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicha afección o trastorno se selecciona del grupo que consiste en: anorexia/caquexia del cáncer; caquexia y anorexia por fármacos antineoplásicos; hiperalgesia por fármacos antineoplásicos; EPOC/caquexia por EPOC; sarcopenia; trastornos alimentarios y trastornos neurológicos; inhibición de la pérdida de peso; recuperación postoperatoria temprana de pacientes de cáncer; infección crónica de las vías respiratorias; inflamación; EII; DF; estreñimiento; gastroparesis diabética y gastroparesis; insuficiencia cardiaca; infarto de miocardio neuropatía diabética; enfermedad de Parkinson; esclerosis múltiple; diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de la hormona del crecimiento; mejora de la CDV del anciano; alteración del movimiento intestinal en pacientes con lesión de la médula espinal; íleo postoperatorio; e íleo inducido por morfina;
- 30 y combinaciones de los mismos.
- 35 14. Un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar el compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
15. Un proceso de ensayo de la respuesta a la hormona del crecimiento (GH) en ratones en ayunas conscientes que comprende la administración oral del compuesto de la Reivindicación 1 a ratones BALB/c y medir la concentración plasmática de la GH de ratón.
- 40 16. Un proceso de ensayo de caquexia/anorexia inducida por cisplatino en ratas que comprende la administración del compuesto de la Reivindicación 1 antes de la administración de cisplatino y cargar solución salina por la tarde a ratas bien manipuladas.
- 45 17. Un proceso de ensayo de caquexia (pérdida de peso y atrofia muscular) en ratas que albergan células de AH-130, que comprende la administración oral del compuesto de la Reivindicación 1 por la tarde a ratas macho inmaduras a las que se les inyectaron de manera intraperitoneal más de 1×10^8 células de hepatoma ascítico AH-130.