

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 755 476**

51 Int. Cl.:

| | | | |
|---------------------|-----------|--------------------|-----------|
| C07D 213/55 | (2006.01) | A61P 43/00 | (2006.01) |
| A61K 31/435 | (2006.01) | C07D 213/63 | (2006.01) |
| A61K 31/438 | (2006.01) | C07D 217/16 | (2006.01) |
| A61K 31/44 | (2006.01) | C07D 221/04 | (2006.01) |
| A61K 31/4418 | (2006.01) | C07D 221/20 | (2006.01) |
| A61K 31/4433 | (2006.01) | C07D 401/04 | (2006.01) |
| A61K 31/444 | (2006.01) | C07D 405/04 | (2006.01) |
| A61K 31/472 | (2006.01) | C07D 221/02 | (2006.01) |
| A61K 31/4747 | (2006.01) | A61P 7/12 | (2006.01) |
| A61P 13/00 | (2006.01) | | |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.12.2015 PCT/JP2015/084098**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.06.2016 WO16088864**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2015 E 15865019 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2019 EP 3228616**

54 Título: **Derivados de piridina**

30 Prioridad:

05.12.2014 JP 2014246463

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

22.04.2020

73 Titular/es:

ASTELLAS PHARMA INC. (50.0%)
5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku
Tokyo 103-8411, JP y
KOTOBUKI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (50.0%)

72 Inventor/es:

KAWAGUCHI, KENICHI;
ISHIHATA, AKIHIRO;
KANAI, AKIRA;
TSUCHIYA, KAZUYUKI;
INAGAKI, YUSUKE;
KAZAMI, JUNICHI;
MORIKAWA, HIROSHI;
HIRAMOTO, MASASHI;
ENJO, KENTARO y
TAKAMATSU, HAJIME

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 755 476 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 piridina

5 **[Campo técnico]**

La presente invención se refiere a un nuevo derivado de piridina o una sal del mismo que se espera que sea un producto farmacéutico, específicamente un producto farmacéutico para tratar la nicturia, y a un producto farmacéutico que contiene tal compuesto como principio activo.

10

[Antecedentes de la técnica]

La nicturia es un síntoma de las vías urinarias bajas definido como “la molestia de que el individuo tiene que despertarse por la noche una o más veces para orinar” (Neurourol Urodyn 2002; 21: 167-178) La prevalencia de nicturia aumenta con la edad (J Urol 2010; 184: 440-446), y los principales pacientes con nicturia son adultos mayores. Afecta a la calidad de vida (QOL, por sus siglas en inglés) porque perturba el sueño (Eur Urol 2010; 57: 488-498) y aumenta el riesgo de fractura. Las causas de nicturia son poliuria global, poliuria nocturna, capacidad reducida de la vejiga y trastornos del sueño, pero en muchos pacientes la nicturia se considera multifactorial (Eur Urol 2012; 62: 877-890). La poliuria nocturna se define como un volumen de orina nocturno mayor del 33% del volumen de orina de 24 horas y está presente en aproximadamente el 80% de los pacientes con nicturia (J Urol 2011; 186: 1358-1363).

La arginina-vasopresina (más adelante en el presente documento abreviada como AVP) es una hormona antidiurética que es un péptido que consiste en nueve aminoácidos, y se biosintetiza y secreta en el eje hipotálamo-hipofisario. Los receptores de AVP se clasifican en tres subtipos: V1a, V1b y V2. Las principales acciones farmacológicas conocidas de AVP en la periferia son la vasoconstricción a través del receptor V1a y la antidiuresis a través del receptor V2. La AVP actúa sobre los túbulos renales para fomentar la reabsorción renal de agua, disminuyendo el volumen de orina. Por este motivo, se supone que la disminución de la secreción nocturna de AVP con la edad es la causa del aumento del volumen de orina nocturno (J Int Med 1991; 229: 131-134, BJU Int 2004; 94: 571-575).

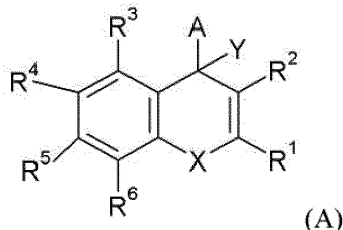
Se espera que la estimulación del receptor V2 mejore la nicturia. La desmopresina (más adelante en el presente documento, abreviada como dDAVP) es un agonista selectivo del receptor V2 usado para tratar pacientes con nicturia, y se notifica que disminuye el volumen de orina nocturno y la cantidad de micciones nocturnas, lo que da como resultado una mayor duración del sueño inicial sin interrupción (J Urol 2013; 190: 958-964 y J Urol 2013; 190: 965-972). Desafortunadamente, los agonistas del receptor V2 inducen teóricamente la retención de líquidos y aumentan los riesgos de hiponatremia. Se notifica que los agonistas del receptor V2 deben administrarse con precaución y monitorizar el nivel de sodio en suero para adultos mayores que son la mayoría de los pacientes con nicturia (Neurourol Urodyn 2004; 23: 302-305).

La leucina aminopeptidasa placentaria (más adelante en el presente documento abreviada como P-LAP) es una enzima que degrada L-leucina-β-naftilamida, oxitocina y AVP (Arch Biochem Biophys 1992; 292: 388-392), y se clonó como una aminopeptidasa por Rogi *et al.* en el año 1996 (J Biol Chem 1996; 271: 56-61). La aminopeptidasa regulada por insulina (más adelante en el presente documento, abreviada como IRAP) clonada por Keller *et al.* a partir de depósitos de grasa epididimaria de rata tiene una homología del 87% con el P-LAP humana. Posteriormente, se sugiere que la IRAP es una aminopeptidasa que escinde AVP y se notifica que es un homólogo de rata de P-LAP humana (J Biol Chem 1995; 270: 23612-23618, Am J Physiol Endocrinol Metab 2007; 293: E1092-E1102). También se sugiere que el receptor de angiotensina IV (AT₄) aislado de glándulas suprarrenales bovinas es una IRAP como resultado de estudios bioquímicos y farmacológicos (J Biol Chem 2001; 276: 48623-48626).

Los experimentos con ratones deficientes en P-LAP indican que la administración de AVP en ratones de tipo natural y ratones deficientes en P-LAP produce una gran reducción del volumen de orina de 24 h en ratones deficientes en P-LAP, aunque no se observa una diferencia significativa en el volumen de orina de 24 h entre los ratones de tipo natural y los deficientes en P-LAP. Sugiere la posible participación de P-LAP en la regulación del volumen de orina a través de la degradación de AVP (NPL 1).

Se notifica que los compuestos representados por la fórmula (A) a continuación son inhibidores de IRAP útiles como agentes terapéuticos para la demencia y la diabetes, y similares (PTL 1 y 2).

[Fórmula química 1]



en la que X es O, NR' o S, y otros símbolos se definen como en PTL 1 y 2.

5 Los análogos tripeptídicos de AT₄ con estructura de anillo de 13 a 14 miembros presentan una excelente actividad inhibidora de IRAP (NPL 2).

10 Sin embargo, no se han notificado agentes antidiuréticos o agentes terapéuticos para la nicturia basados en un mecanismo mediado por P-LAP (o IRAP).

En tales circunstancias, existe la necesidad de un agente antidiurético seguro que sea adecuado para tratar la nicturia.

15 El documento WO 2004/096141 describe un método para fomentar el sueño en un paciente con vejiga hiperactiva, que comprende: administrar cloruro de trospio al acostarse o un poco antes, a un paciente con enfermedad de vejiga hiperactiva, en una cantidad suficiente para reducir el estado de vigilia en todo el periodo normal de sueño del paciente.

20 NPL 3, Clinical Drug Investigation 2003; 23; 395-404, describe un estudio aleatorizado, doble ciego, de los efectos de la oxibutinina, tolterodina, cloruro de trospio y placebo sobre el sueño en voluntarios jóvenes sanos.

[Lista de referencias]

25 [Documentos de patentes, PTL]

[PTL 1] Documento WO 2006/026832

[PTL 2] Documento WO 2009/065169

30

[Documentos no de patentes, NPL]

[NPL 1] Life Sciences 84 (2009) 668-672

35

[NPL 2] J Med Chem 2011; 54; 3779-3792

[Sumario de la invención]

[Problema técnico]

40

La presente invención proporciona un compuesto útil como principio activo de una composición farmacéutica, específicamente una composición farmacéutica para tratar la nicturia.

[Medios para resolver el problema]

45

Los inventores han supuesto que la inhibición de la actividad nocturna de P-LAP, es decir, la aminopeptidasa que escinde AVP, mantendrá y/o aumentará un nivel de AVP endógena para mejorar el efecto antidiurético, lo que contribuirá a una disminución del número de micciones nocturnas, y tener compuestos estudiados que inhiben P-LAP (incluyendo IRAP de rata, un homólogo de P-LAP humana).

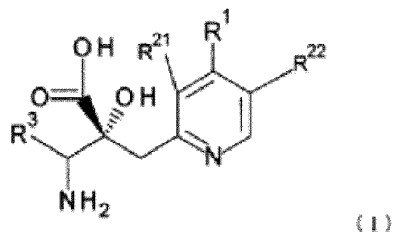
50

Como resultado, los inventores han hallado que un compuesto representado por la fórmula (I) a continuación tiene una excelente actividad inhibidora de P-LAP. Los inventores han evaluado los efectos antidiuréticos en ratas cargadas de agua y han hallado que el compuesto representado por la fórmula (I) aumenta los niveles endógenos de AVP al inhibir P-LAP y, por consiguiente, reduce la producción de orina. Basándose en tales hallazgos, los inventores han obtenido la presente invención.

55

La presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo, y a una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo y un excipiente:

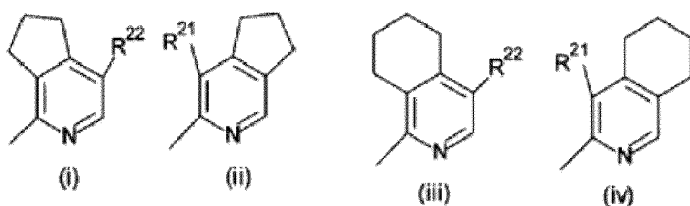
5 [Fórmula 2]



en la que, R¹ es alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹; alqueno C₂₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹; alquino C₂₋₁₀ que tiene
 10 opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹; -alquilen C₁₋₁₀-X-(alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹); R⁴; grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno y azufre y que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G³; -alquilen C₁₋₁₀-R⁴; -alquilen C₂₋₆-R⁴; -alquilen C₁₋₁₀-X-R⁴; o -alquilen C₁₋₁₀-X-alquilen C₁₋₁₀-R⁴,

15 o R¹ forma, junto con R²¹ o R²² en el anillo de piridina unido al mismo, un anillo hidrocarbonado condensado con el anillo de piridina, representado por cualquiera de las siguientes fórmulas (i) a (iv):

[Fórmula química 3]



20 en las que el anillo hidrocarbonado tiene opcionalmente de 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹, cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G², -alquilen C₁₋₁₀-R⁴ y -O-alquilen C₁₋₁₀-R⁴, o el anillo hidrocarbonado forma opcionalmente un espiroanillo con cicloalcano C₃₋₈

25 R²¹ y R²² son iguales o diferentes y cada uno es H; alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹; -X-alquilo C₁₋₁₀; -X-halógeno-alquilo C₁₋₁₀; cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G²; o -alquilen C₁₋₁₀-(cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G²),

30 R³ es alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹; -alquilen C₁₋₁₀-X-(alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹); -alquilen C₁₋₁₀-X-(alqueno C₂₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹); -alquilen C₁₋₁₀-(cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G²); -alquilen-X inferior (cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G²); o -alquilen C₁₋₁₀-X-alquilen C₁₋₁₀-(cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G²),

35 cada X es independientemente O o S,

40 cada R⁴ es independientemente cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G²; cicloalqueno que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G²; o arilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G³,

45 el grupo G¹ consiste en halógeno, OH, -O-alquilo C₁₋₁₀, -S-alquilo C₁₋₁₀, -O-halógeno-alquilo C₁₋₁₀ y CN, el grupo G² consiste en los grupos del grupo G¹, alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹ y alquilen C₁₋₁₀-(cicloalquilo opcionalmente sustituido con de 1 a 4 grupos alquilo inferior) y el grupo G³ consiste en los grupos del grupo G¹, alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹ y benciloxicarbonilo.

50

Tal como se usa en el presente documento, si un símbolo usado en una fórmula química también se usa en otra fórmula química, los símbolos idénticos tienen la misma definición, a menos que se especifique de otro modo.

5 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo. La composición farmacéutica abarca un agente para su uso en el tratamiento de nicturia. La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de nicturia que comprende el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo y un excipiente

10 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo para su uso en el tratamiento de nicturia, y al compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo para su uso en el tratamiento de nicturia. El compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo para su uso en el tratamiento de nicturia se administra a un sujeto en una cantidad eficaz. Tal como se usa en el presente documento, "sujeto" es un animal humano o no humano que necesita un tratamiento terapéutico, y en una realización, un humano que necesita el tratamiento terapéutico.

[Efectos de la invención]

20 El compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo tiene actividad inhibitoria contra P-LAP, es decir, la enzima degradadora de AVP, y mantiene y/o aumenta un nivel de AVP endógena para reducir la producción de orina. Por tanto, se espera que dicho compuesto se use como agente para tratar la nicturia, y también se espera que se use como agente para tratar cualquier otra disfunción miccional o poliuria asociada con un nivel disminuido de AVP, tal como polaquiuria, incontinencia urinaria y enuresis nocturna.

25

[Descripción de realizaciones]

A continuación en el presente documento, se describirá la presente invención con detalle.

30 En la presente memoria descriptiva, el "alquilo C₁₋₁₀" es un alquilo lineal o ramificado que tiene de uno a diez átomos de carbono (más adelante en el presente documento, abreviado como C₁₋₁₀); específicamente, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, isopentilo, isohexilo, isoheptilo, isooctilo, 3-etilpentilo, 4-etilhexilo, 4-etilheptilo, n-hexilo, hexan-2-ilo, 4-metilpentan-2-ilo, 2,2-dimetilpropilo, 3,3-dimetilpentilo o 3,3-dimetilbutilo. En una realización, el "alquilo inferior" es un alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, en una realización, un alquilo C₁₋₄; en una realización, el "alquilo inferior" es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo; en una realización, metilo, etilo, n-propilo o isopropilo; en una realización, metilo o etilo.

35

40 El "alquilo C₁₋₁₀" en la definición de R³ es, en una realización, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, isopentilo, isohexilo, isoheptilo, isooctilo, 3-etilpentilo, 4-etilhexilo, 4-etilheptilo, n-hexilo, hexan-2-ilo, 4-metilpentan-2-ilo, 2,2-dimetilpropilo, 3,3-dimetilpentilo o 3,3-dimetilbutilo; en una realización, un alquilo C₁₋₅. En una realización, isobutilo, isopentilo o 2,2-dimetilpropilo.

40

45 El "alquilo C₁₋₁₀" en la definición de R¹ es un alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado tal como se describe con respecto a "alquilo inferior". El "alquilo C₁₋₁₀" en la definición de R¹ es, en una realización, metilo, etilo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, isohexilo, 4-metilhexilo, n-heptilo, isoheptilo, n-octilo, isooctilo, 3,3-dimetilpentilo o 3,3-dimetilbutilo; en una realización, metilo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo o 4-metilhexilo.

45

50 El "alqueno C₂₋₁₀" es un alqueno C₂₋₁₀ lineal o ramificado, y específicamente, vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, 1-metilvinilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1,3-butadienilo, 3-metil-1, 3-butadienilo, 1,3-pentadienilo. El "alqueno C₂₋₁₀" es, en una realización, alqueno C₂₋₆; en una realización, propenilo o butenilo; y en una realización, 2-propenilo.

50

55 El "alqueno C₂₋₁₀" en la definición de R¹ es un alqueno C₂₋₁₀ lineal o ramificado tal como se describe con respecto a "alqueno C₂₋₁₀". El "alqueno C₂₋₁₀" en la definición de R¹ es, en una realización, vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, 1-metilvinilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1,3-butadienilo, 3-metil-1,3-butadienilo, 1,3-pentadienilo; y en una realización, vinilo.

55

60 El "alquino C₂₋₁₀" en la definición de R¹ es un alquino C₂₋₁₀ lineal o ramificado; en una realización, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, 1-metil-2-propinilo, 1,3-butadiinilo o 1,3-pentadiinilo; y en una realización, 1-heptinilo.

60

65 El "alquileo C₁₋₁₀" es un alquileo C₁₋₁₀ lineal o ramificado; específicamente, metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno, octametileno, metilmetileno, propileno, 2-metiltrimetileno, etiletileno, 1,2-dimetiletileno o 1,1,2,2-tetrametiletileno. En una realización, un alquileo C₁₋₆; en una realización, un alquileo C₁₋₄; en una realización, metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno o 2-metiltrimetileno; en una realización, trimetileno. El "alquileo inferior" es, en una realización, metileno o etileno; en una realización, metileno.

65

El “alquenileno C₂₋₆” es un alquenileno C₂₋₆ lineal o ramificado; específicamente, vinileno, etilideno, propenileno, butenileno, pentenileno, hexenileno, 1,3-butadienileno o 1,3-pentadienileno. En una realización, un alquenileno C₂₋₄; en una realización, vinileno o etilideno; en una realización, vinileno.

5

El “halógeno” es F, Cl, Br o I; y en una realización, Cl.

El “halogenoalquilo C₁₋₁₀” es un alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado sustituido con uno o más halógenos. El “halogenoalquilo C₁₋₁₀” es, en una realización, un alquilo C₁₋₆ sustituido con de uno a cinco halógenos; en una realización, trifluorometilo, trifluoroetilo, trifluoropropilo, 2-fluoro-2-metilpropilo, difluorometilo, fluorometilo o clorometilo; y en una realización, trifluorometilo.

10

El “cicloalquilo” es un grupo de anillo hidrocarbonado saturado C₃₋₁₂ que se reticula opcionalmente y forma opcionalmente un espiroanillo. El “cicloalquilo C₃₋₁₂” es, específicamente, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2,2,1]heptilo, biciclo[3,1,0]hexilo, biciclo[3,1,1]heptilo, adamantilo, espiro[2,5]octilo, espiro[3,5]nonilo o espiro[4,5]decilo. En una realización, el “cicloalquilo” es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o espiro[2,5]octilo; en una realización, ciclopropilo, ciclopentilo o espiro[2,5]octilo. El “cicloalquilo” es, en una realización, ciclopropilo. En una realización, ciclopropilo o ciclobutilo. El “cicloalquilo” es, en una realización, un “cicloalquilo C₃₋₁₀”; en una realización, un “cicloalquilo C₃₋₈”; en una realización, un “cicloalquilo C₃₋₆”.

15

20

En caso de que el anillo hidrocarbonado condensado con el anillo de piridina forme un espiroanillo con cicloalcano C₃₋₈, el “cicloalcano C₃₋₈” incluye ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano o ciclooctano; en una realización, ciclopentano o ciclohexano; en una realización, ciclopentano.

25

El “cicloalquenilo” es un grupo de anillo hidrocarbonado no aromático C₃₋₁₂ que tiene uno o más enlaces insaturados, que se reticula opcionalmente y forma opcionalmente un espiroanillo. El “cicloalquenilo” es, específicamente, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo o ciclohexadienilo; en una realización, cicloalquenilo C₅₋₁₀; en una realización, ciclohexenilo.

30

El “arilo” es un grupo de anillo hidrocarbonado aromático mono, di o tricíclico C₆₋₁₄; en una realización, fenilo o naftilo; en una realización, fenilo.

30

El “grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros” es un grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno y azufre, que incluye un anillo saturado, un anillo aromático y su anillo parcialmente hidrogenado. El azufre de los átomos de anillo se oxida opcionalmente para formar óxido o dióxido. El “grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros” incluye, específicamente, un heteroarilo monocíclico tal como tienilo y furilo; o un heteroanillo monocíclico saturado o parcialmente hidrogenado tal como tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, dihidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, dioxolanilo, dioxanilo, tetrahidrotiopiranilo y dihidrotiopiranilo; en una realización, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidropiranilo o dihidropiranilo; en una realización, tetrahidro-2H-piranilo o 3,4-dihidro-2H-piranilo.

35

40

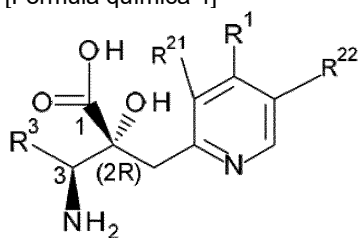
En la presente memoria descriptiva, “tiene opcionalmente sustituyentes” significa que el grupo especificado no está sustituido o tiene sustituyentes; específicamente, el “que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes” significa que el grupo especificado no está sustituido o tiene de uno a cinco sustituyentes. Si el grupo especificado tiene una pluralidad de sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

45

El compuesto representado por la fórmula (I) que tiene un grupo carboxilo tiene al menos dos átomos de carbono asimétricos. Un átomo de carbono asimétrico unido a un grupo hidroxilo (posición 2) tiene configuración (R), y un átomo de carbono vecino unido a un grupo amino (posición 3) puede tener una configuración o bien (R) o bien (S), y el compuesto representado por la fórmula (I) incluye el isómero (R) o (S) en la posición 3, y una mezcla de los mismos. En una realización, el compuesto representado por la fórmula (I) es un compuesto representado por la fórmula (I') o una sal del mismo:

55

[Fórmula química 4]



(I')

en la que, (2R) indica que el átomo de carbono en la posición 2 tiene configuración (R).

El compuesto representado por la fórmula (I) puede tener tautómeros e isómeros geométricos, dependiendo del tipo de grupos sustituyentes. El compuesto representado por la fórmula (I) también incluye tautómeros e isómeros geométricos independientes, y mezclas de los mismos.

El compuesto representado por la fórmula (I) también puede tener estereoisómeros basándose en otro átomo de carbono asimétrico que los descritos anteriormente, dependiendo del tipo de grupos sustituyentes. El compuesto representado por la fórmula (I) también incluye estereoisómeros independientes y mezclas de los mismos.

La sal del compuesto representado por la fórmula (I) es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto representado por la fórmula (I). El compuesto representado por la fórmula (I) puede formar una sal de adición de ácido o una sal con una base, dependiendo del tipo de grupos sustituyentes. Los ejemplos específicos de la sal incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; sales de adición de ácido con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoltartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido aspártico y ácido glutámico; sales con cationes metálicos tales como sodio, potasio, magnesio, calcio y aluminio; sales con bases orgánicas tales como metilamina, etilamina y etanolamina; sales con diversos aminoácidos y derivados de aminoácidos tales como acetil-leucina, lisina y ornitina; y sales de amonio.

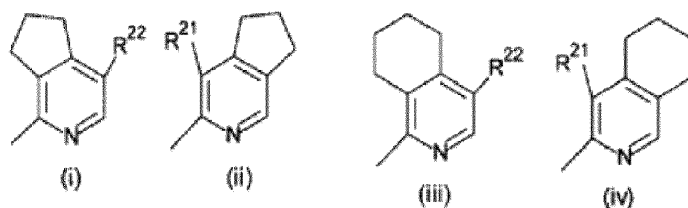
La presente invención también abarca diversos hidratos, solvatos y polimorfos cristalinos del compuesto representado por la fórmula (I) y una sal del mismo. La presente invención también abarca diversos compuestos marcados con un isótopo radiactivo o no radiactivo.

Algunas realizaciones del compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo se muestran a continuación.

(1-1) Un compuesto o una sal del mismo, en el que R^5 es alquilo C_{1-10} que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G^1 ; alqueno C_{2-10} que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G^1 ; alquino C_{2-10} que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G^1 ; -alquien C_{1-10} -X (alquilo C_{1-10} que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G^1); R^4 ; grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno y azufre y que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G^3 ; -alquien C_{1-10} - R^4 ; -alquien C_{2-6} - R^4 ; -alquien C_{1-10} -X- R^4 ; o -alquien C_{1-10} -X-alquien C_{1-10} - R^4 ,

o R^1 forma, junto con R^{21} o R^{22} en el anillo de piridina unido al mismo, un anillo hidrocarbonado condensado con el anillo de piridina, representado por cualquiera de las siguientes fórmulas (i) a (iv):

[Fórmula química 5]



en las que el anillo hidrocarbonado tiene opcionalmente de 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-10} que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G^1 , cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G^2 , -alquien C_{1-10} - R^4 y -O-alquien C_{1-10} - R^4 , o el anillo hidrocarbonado forma opcionalmente un espiroanillo con cicloalcano C_{3-8}

R^{21} y R^{22} son iguales o diferentes y cada uno es H; alquilo C_{1-10} que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G^1 , -X-alquilo C_{1-10} ; -X-halógeno-alquilo C_{1-10} ; cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G^2 ; o -alquien C_{1-10} -(cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G^2),

cada X es independientemente O S, y cada R^4 es independientemente cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G^2 ; cicloalqueno que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G^2 ; o arilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G^3 .

(1-1-i) Un compuesto o una sal del mismo, en el que R^1 es alquilo C_{1-10} que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G^1 ; alqueno C_{2-10} que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes

seleccionados del grupo G¹; alquino C₂₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹; -alquilen C₁₋₁₀-X-(alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹); R⁴; grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno y azufre y que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G³; -alquilen C₁₋₁₀-R⁴; -alquilen C₂₋₆-R⁴; -alquilen C₁₋₁₀-X-R⁴; o -alquilen C₁₋₁₀-X-alquilen C₁₋₁₀-R⁴,

R²¹ y R²² son iguales o diferentes y cada uno es H; alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹; -X-alquilo C₁₋₁₀; -X-halógeno-alquilo C₁₋₁₀; cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G²; o -alquilen C₁₋₁₀-(cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G²),

cada X es independientemente O S, y cada R⁴ es independientemente cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G²; cicloalqueno que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G²; o arilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G³.

(1-1-ii) Un compuesto o una sal del mismo, en el que R¹ forma, junto con R²¹ o R²² en el anillo de piridina unido al mismo, un anillo hidrocarbonado condensado con el anillo de piridina, representado por cualquiera de las fórmulas anteriores (i) a (iv), en el que el anillo hidrocarbonado tiene opcionalmente de 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹, cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G², -alquilen C₁₋₁₀-R⁴ y -O-alquilen C₁₋₁₀-R⁴, o el anillo hidrocarbonado forma opcionalmente un espiroanillo con cicloalcano C₃₋₈,

cada uno de R²¹ y R²² es H; alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹; -X-alquilo C₁₋₁₀; -X-halógeno-alquilo C₁₋₁₀; cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G²; o -alquilen C₁₋₁₀-(cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G²),

cada X es independientemente O S, y cada R⁴ es independientemente cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G²; cicloalqueno que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G²; o arilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G³.

(1-2) El compuesto o una sal del mismo según (1-1), en el que R¹ es alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹; alquino C₂₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹; alquino C₂₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹; cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G²; cicloalqueno; arilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G³; grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno y azufre y que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G³; -alquilen C₁₋₁₀-(cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G²); -alquilen C₁₋₁₀-(arilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G³); -alquilen C₂₋₆-arilo; -alquilen C₁₋₁₀-O-cicloalquilo; o -alquilen C₁₋₁₀-O-arilo,

o R¹ forma, junto con R²¹ o R²² en el anillo de piridina unido al mismo, un anillo hidrocarbonado condensado con el anillo de piridina, representado por cualquiera de las fórmulas (i) a (iv), en el que el anillo hidrocarbonado tiene opcionalmente de 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo, -alquilen C₁₋₁₀-(cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G²), -O-alquilen C₁₋₁₀-(cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G²) y -O-alquilen C₁₋₁₀-(arilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G³), o el anillo hidrocarbonado forma opcionalmente un espiroanillo con cicloalcano C₃₋₆, y

R²¹ y R²² son iguales o diferentes y cada uno es H, alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹, -X-alquilo C₁₋₁₀ o cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G².

(1-2-i) El compuesto o una sal del mismo según (1-1-i), en el que R¹ es alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹; alquino C₂₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹; alquino C₂₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹; cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G²; cicloalqueno; arilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G³; grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno y azufre y que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G³; -alquilen C₁₋₁₀-(cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G²); -alquilen C₁₋₁₀-(arilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G³);

-alquilen C_{2-6} -arilo; -alquilen C_{1-10} -O-cicloalquilo; o -alquilen C_{1-10} -O-arilo y R^{21} y R^{22} son iguales o diferentes y cada uno es H, alquilo C_{1-10} que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G^1 , -X-alquilo C_{1-10} o cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G^2 .

5
 (1-2-ii) El compuesto o una sal del mismo según (1-1-ii), en el que R^1 forma, junto con R^{21} o R^{22} en el anillo de piridina unido al mismo, un anillo hidrocarbonado condensado con el anillo de piridina, representado por cualquiera de las fórmulas (i) a (iv), en el que el anillo hidrocarbonado tiene opcionalmente de 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, -alquilen C_{1-10} -(cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G^2), -O-alquilen C_{1-10} -(cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G^2) y -O-alquilen C_{1-10} -(arilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G^3), o el anillo hidrocarbonado forma opcionalmente un espiroanillo con cicloalcano C_{3-6} , y cada uno de R^{21} y R^{22} es H, alquilo C_{1-10} que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G^1 , -X-alquilo C_{1-10} o cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G^2 .

10
 (1-3) El compuesto o una sal del mismo según (1-2), en el que R^1 es alquilo C_{1-10} que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y OH; alquino C_{2-10} ; cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-10} y -alquilen C_{1-10} -cicloalquilo; cicloalqueno; arilo opcionalmente sustituido con un (-O-alquilo C_{1-10}); dihidropirano; tetrahidropirano; -alquilen C_{1-10} -(cicloalquilo opcionalmente sustituido con un alquilo C_{1-10}); -alquilen C_{1-10} -(arilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-10} y -O-alquilo C_{1-10}); -alquilen C_{2-6} -arilo; -alquilen C_{1-10} -O-cicloalquilo; o -alquilen C_{1-10} -O-arilo y R^{21} y R^{22} son iguales o diferentes y cada uno es H, alquilo C_{1-10} , -O-alquilo C_{1-10} o cicloalquilo,

15
 o R^1 forma, junto con R^{21} o R^{22} en el anillo de piridina unido al mismo, un anillo hidrocarbonado condensado con el anillo de piridina, representado por cualquiera de las fórmulas (i) a (iii), en el que el anillo hidrocarbonado tiene opcionalmente de 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-10} , -alquilen C_{1-10} -(cicloalquilo opcionalmente sustituido con un alquilo C_{1-10}), -O-alquilen C_{1-10} -cicloalquilo y -O-alquilen C_{1-10} -arilo, o el anillo hidrocarbonado forma opcionalmente un espiroanillo con cicloalcano C_{3-6} , y cada uno de R^{21} y R^{22} es H.

20
 (1-3-i) El compuesto o una sal del mismo según (1-2-i), en el que R^1 es alquilo C_{1-10} que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y OH; alquino C_{2-10} ; cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-10} y -alquilen C_{1-10} -cicloalquilo; cicloalqueno; arilo opcionalmente sustituido con un (-O-alquilo C_{1-10}); dihidropirano; tetrahidropirano; -alquilen C_{1-10} -(cicloalquilo opcionalmente sustituido con un alquilo C_{1-10}); -alquilen C_{1-10} -(arilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-10} y -O-alquilo C_{1-10}); -alquilen C_{2-6} -arilo; -alquilen C_{1-10} -O-cicloalquilo; o -alquilen C_{1-10} -O-arilo y R^{21} y R^{22} son iguales o diferentes y cada uno es H, alquilo C_{1-10} , -O-alquilo C_{1-10} o cicloalquilo.

25
 (1-3-ii) El compuesto o una sal del mismo según (1-2-ii), en el que R^1 forma, junto con R^{21} o R^{22} en el anillo de piridina unido al mismo, un anillo hidrocarbonado condensado con el anillo de piridina, representado por cualquiera de las fórmulas (i) a (iii), en el que el anillo hidrocarbonado tiene opcionalmente de 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-10} , -alquilen C_{1-10} -(cicloalquilo opcionalmente sustituido con un alquilo C_{1-10}), -O-alquilen C_{1-10} -cicloalquilo y -O-alquilen C_{1-10} -arilo, o el anillo hidrocarbonado forma opcionalmente un espiroanillo con cicloalcano C_{3-6} , y cada uno de R^{21} y R^{22} es H.

30
 (1-4) El compuesto o una sal del mismo según (1-3), en el que R^1 es alquilo C_{1-10} , cicloalquilo sustituido con un (-alquilen C_{1-10} -cicloalquilo), o -alquilen C_{1-10} -cicloalquilo, R^{21} es H y R^{22} es H o alquilo C_{1-10} o R^1 forma, junto con R^{21} o R^{22} en el anillo de piridina unido al mismo, un anillo hidrocarbonado condensado con el anillo de piridina, representado por cualquiera de las fórmulas (i) y (ii), en el que el anillo hidrocarbonado está sustituido con un (-alquilen C_{1-10} -cicloalquilo).

35
 (1-4-i) El compuesto o una sal del mismo según (1-3-i), en el que R^1 es alquilo C_{1-10} ; cicloalquilo sustituido con un (-alquilen C_{1-10} -cicloalquilo); o -alquilen C_{1-10} -cicloalquilo, R^{21} es H y R^{22} es H o alquilo C_{1-10} .

40
 (1-4-ii) El compuesto o una sal del mismo según (1-3-ii), en el que R^1 forma, junto con R^{21} o R^{22} en el anillo de piridina unido al mismo, un anillo hidrocarbonado condensado con el anillo de piridina, representado por cualquiera de las fórmulas (i) y (ii), en el que el anillo hidrocarbonado está sustituido con un (-alquilen C_{1-10} -cicloalquilo).

45
 (1-5) El compuesto o una sal del mismo según (1-3), en el que R^1 es -alquilen C_{1-10} -cicloalquilo, R^{21} es H y R^{22} es H o alquilo C_{1-4} o R^1 forma, junto con R^{21} en el anillo de piridina unido al mismo, un anillo

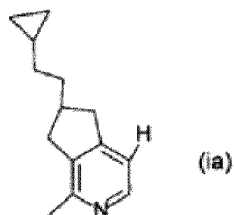
hidrocarbonado condensado con el anillo de piridina, representado por la fórmula (i), en el que el anillo hidrocarbonado está sustituido con un (-alquilen C₁₋₁₀-cicloalquilo).

(1-5-i) El compuesto o una sal del mismo según (1-3-i), en el que R¹ es -alquilen C₁₋₁₀-cicloalquilo, R²¹ es H y R²² es H o alquilo C₁₋₄.

(1-5-ii) El compuesto o una sal del mismo según (1-3-ii), en el que R¹ forma, junto con R²¹ en el anillo de piridina unido al mismo, un anillo hidrocarbonado condensado con el anillo de piridina, representado por la fórmula (i), en el que el anillo hidrocarbonado está sustituido con un (-alquilen C₁₋₁₀-cicloalquilo).

(1-6) Un compuesto o una sal del mismo, en el que R¹ es 3-ciclopropilpropilo, R²¹ es H y R²² es H o metilo, o R¹ forma, junto con R²¹ en el anillo de piridina unido al mismo, un anillo hidrocarbonado condensado con el anillo de piridina, representado por la siguiente fórmula (ia):

[Fórmula 6]



(1-6-i) Un compuesto o una sal del mismo, en el que R¹ es 3-ciclopropilpropilo, R²¹ es H y R²² es H o metilo.

(1-6-ii) Un compuesto o una sal del mismo, en el que R¹ forma, junto con R²¹ en el anillo de piridina unido al mismo, un anillo hidrocarbonado condensado con el anillo de piridina, representado por la fórmula (ia).

(2-1) Un compuesto o una sal del mismo, en el que R³ es alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹; -alquilen C₁₋₁₀-X-(alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹); -alquilen C₁₋₁₀-X-(alquilenilo C₂₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹); -alquilen C₁₋₁₀-(cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G²); -alquilen C₁₋₁₀-X-(cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G²); o -alquilen C₁₋₁₀-X-alquilen C₁₋₁₀-(cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G²), y cada X es independientemente O S.

(2-2) El compuesto o una sal del mismo según (2-1), en el que R³ es alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹; -alquilen C₁₋₁₀-S-(alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹); -alquilen C₁₋₁₀-S-alquilenilo C₂₋₁₀; -alquilen C₁₋₁₀-(cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G²); -alquilen C₁₋₁₀-S-(cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G²); o -alquilen C₁₋₁₀-X-alquilen C₁₋₁₀-(cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G²).

(2-3) El compuesto o una sal del mismo según (2-2), en el que R³ es alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con de 1 a 5 átomos de halógeno; -alquilen C₁₋₁₀-S-alquilo C₁₋₁₀; -alquilen C₁₋₁₀-S-alquilenilo C₂₋₁₀; -alquilen C₁₋₁₀-(cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₁₀); -alquilen C₁₋₁₀-S-cicloalquilo C₃₋₈; o -alquilen C₁₋₁₀-X-alquilen C₁₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₈.

(2-3-ii) Un compuesto o una sal del mismo, en el que R³ es alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con de 1 a 5 átomos de halógeno; -alquilen C₁₋₁₀-S-alquilo C₁₋₁₀; o -alquilen C₁₋₁₀-O-alquilen C₁₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₈.

(2-4) Un compuesto o una sal del mismo, en el que R³ es alquilo C₁₋₁₀; -alquilen C₁₋₁₀-S-alquilo C₁₋₁₀; -alquilen C₁₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₈; -alquilen C₁₋₁₀-S-cicloalquilo C₃₋₈; o -alquilen C₁₋₁₀-O-alquilen C₁₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₈.

(2-4-ii) Un compuesto o una sal del mismo, en el que R³ es alquilo C₁₋₁₀; -alquilen C₁₋₁₀-S-alquilo C₁₋₁₀; o -alquilen C₁₋₁₀-O-alquilen C₁₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₈.

(2-5) Un compuesto o una sal del mismo, en el que R³ es alquilo C₁₋₁₀; -alquilen C₁₋₁₀-S-alquilo C₁₋₁₀; o -alquilen C₁₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₆.

(2-5-ii) Un compuesto o una sal del mismo, en el que R³ es alquilo C₁₋₁₀ o -alquilen C₁₋₁₀-S-alquilo C₁₋₁₀.

(2-6) Un compuesto o una sal del mismo, en el que R³ es isobutilo, metiltiometilo, n-propiltiometilo o 2-ciclopropiletilo.

(2-6-i) Un compuesto o una sal del mismo, en el que R³ es isobutilo, metiltiométilo o 2-ciclopropiletilo.

(2-6-ii) Un compuesto o una sal del mismo, en el que R³ es isobutilo, metiltiométilo o n-propiltiométilo.

(2-7) Un compuesto o una sal del mismo, en el que R³ es -alquilen C₁₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₆.

(2-8) Un compuesto o una sal del mismo, en el que R³ es -alquilen C₁₋₁₀-S-alquilo C₁₋₁₀.

(2-9) Un compuesto o una sal del mismo, en el que R³ es alquilo C₁₋₁₀.

(3) Un compuesto o una sal del mismo que es la combinación de cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente en (1-1) a (1-6-ii) y cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente en (2-1) a (2-9). Los ejemplos del mismo incluyen, pero no se limitan a, las siguientes combinaciones.

(3-1) Un compuesto o una sal del mismo que es la combinación de las realizaciones de (1-2) y (2-2).

(3-2) Un compuesto o una sal del mismo que es la combinación de las realizaciones de (1-3) y (2-3).

(3-3) Un compuesto o una sal del mismo que es la combinación de las realizaciones de (1-4) y (2-4).

(3-4) Un compuesto o una sal del mismo que es la combinación de las realizaciones de (1-5) y (2-5).

(3-5) Un compuesto o una sal del mismo que es la combinación de las realizaciones de (1-6) y (2-6).

(3-6) Un compuesto o una sal del mismo que es la combinación de las realizaciones de (1-1-i) y (2-1).

(3-7) Un compuesto o una sal del mismo que es la combinación de las realizaciones de (1-2-i) y (2-2).

(3-8) Un compuesto o una sal del mismo que es la combinación de las realizaciones de (1-3-i) y (2-3).

(3-9) Un compuesto o una sal del mismo que es la combinación de las realizaciones de (1-4-i) y (2-4).

(3-10) Un compuesto o una sal del mismo que es la combinación de las realizaciones de (1-5-i) y (2-5).

(3-11) Un compuesto o una sal del mismo que es la combinación de las realizaciones de (1-6-i) y (2-6-i).

(3-12) Un compuesto o una sal del mismo que es la combinación de las realizaciones de (1-1-ii) y (2-1).

(3-13) Un compuesto o una sal del mismo que es la combinación de las realizaciones de (1-2-ii) y (2-2).

(3-14) Un compuesto o una sal del mismo que es la combinación de las realizaciones de (1-3-ii) y (2-3-ii).

(3-15) Un compuesto o una sal del mismo que es la combinación de las realizaciones de (1-4-ii) y (2-4-ii).

(3-16) Un compuesto o una sal del mismo que es la combinación de las realizaciones de (1-5-ii) y (2-5-ii).

(3-17) Un compuesto o una sal del mismo que es la combinación de las realizaciones de (1-6-ii) y (2-6-ii).

(3-18) Un compuesto o una sal del mismo que es la combinación de las realizaciones de (1-4-i) y (2-7).

(3-19) Un compuesto o una sal del mismo que es la combinación de las realizaciones de (1-4-i) y (2-8).

(3-20) Un compuesto o una sal del mismo que es la combinación de las realizaciones de (1-4-i) y (2-9).

En una determinada realización, el compuesto de fórmula (I) o la sal del mismo es el compuesto de fórmula (I') según cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente en (3-1) a (3-20).

En una determinada realización, el compuesto de fórmula (I) o la sal del mismo es un compuesto o la sal del mismo, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

ácido (2R,3R)-3-amino-2-[[4-(3-ciclopropilpropil)-5-metilpiridin-2-il]metil]-2-hidroxi-4-(metilsulfanil)butanoico,

ácido (2R,3S)-3-amino-5-ciclopropil-2-[[4-(3-ciclopropilpropil)-5-metilpiridin-2-il]metil]-2-hidroxipentanoico,

ácido (2R,3S)-3-amino-2-[[4-(3-ciclopropilpropil)-5-metilpiridin-2-il]metil]-2-hidroxi-5-metilhexanoico,

ácido (2R,3S)-3-amino-2-[[[(6S)-6-(2-ciclopropiletil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]metil]-2-hidroxi-5-metilhexanoico,

5 ácido (2R,3S)-3-amino-5-ciclopropil-2-[[4-(3-ciclopropilpropil)piridin-2-il]metil]-2-hidroxi-pentanoico,

ácido (2R,3R)-3-amino-2-[[[(6R)-6-(2-ciclopropiletil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]metil]-2-hidroxi-4-(metilsulfanil)butanoico,

10 ácido (2R,3R)-3-amino-2-[[[(6R)-6-(2-ciclopropiletil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]metil]-2-hidroxi-4-(propilsulfanil)butanoico,

15 ácido (2R,3R)-3-amino-2-[[[(6S)-6-(2-ciclopropiletil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]metil]-2-hidroxi-4-(metilsulfanil)butanoico, y

ácido (2R,3S)-3-amino-2-[[[(6R)-6-(2-ciclopropiletil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]metil]-2-hidroxi-5-metilhexanoico.

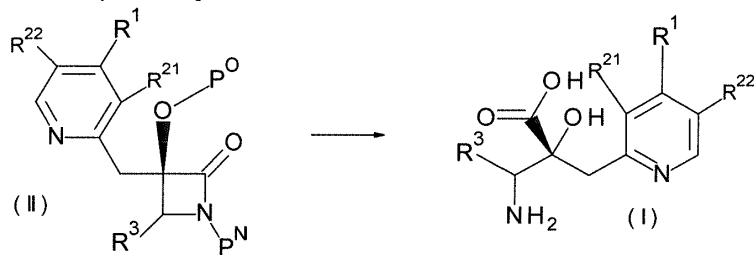
(Métodos de preparación)

20 El compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo puede prepararse usando las características basadas en la estructura básica o el tipo de sustituyentes y aplicando diversos métodos de síntesis conocidos. Durante la preparación, el reemplazo del grupo funcional por un grupo protector adecuado (un grupo que puede convertirse fácilmente en el grupo funcional) en la etapa de material de partida a un producto intermedio puede ser eficaz dependiendo del tipo de grupos funcionales en la tecnología de producción en algunos casos. Tal grupo protector puede incluir, por ejemplo, los grupos protectores descritos en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4ª edición, 2006)", P. G. M. Wuts y T. W. Greene, y uno de estos puede seleccionarse y usarse según sea necesario dependiendo de las condiciones de reacción. En esta clase de método, puede obtenerse un compuesto deseado introduciendo el grupo protector, llevando a cabo la reacción y eliminando el grupo protector según sea necesario.

A continuación en el presente documento, se describirán los métodos de preparación representativos para el compuesto representado por la fórmula (I). Cada uno de los procesos de producción también puede llevarse a cabo con referencia a la bibliografía adjunta en la presente descripción. Además, los métodos de preparación de la presente invención no se limitan a los ejemplos que se muestran a continuación.

(Proceso de producción 1)

[Fórmula química 7]



40 En la fórmula, P^O representa un grupo protector para un grupo hidroxilo, y P^N representa un grupo protector para un grupo amino.

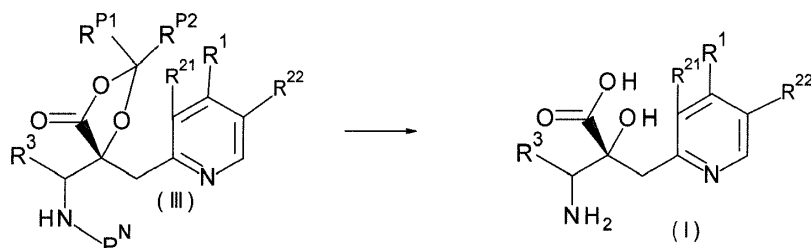
45 Puede prepararse el compuesto (I) en el que R⁴ es OH en la fórmula (I) mediante apertura de anillo y desprotección del compuesto (II).

En esta reacción, se usan el compuesto (II) y un reactivo hidrolítico en cantidades equivalentes, o cualquiera de los mismos en una cantidad en exceso, y se agita la mezcla habitualmente durante de 0,1 horas a cinco días en un disolvente que es inerte para la reacción con desde enfriamiento hasta calentamiento con reflujo. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento no están particularmente limitados, sino que incluyen alcoholes tales como metanol, etanol y n-propanol; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo; 1,4-dioxano; N,N-dimetilformamida; tetrahidrofurano y similares. En algunos casos, se usa preferiblemente un disolvente mixto de tal(es) disolvente(s) y agua para la reacción. Los ejemplos del reactivo hidrolítico usado en el presente documento no están particularmente limitados, sino que incluyen bases tales como disolución acuosa de hidróxido de sodio y disolución acuosa de hidróxido de potasio; y ácidos tales como cloruro de hidrógeno y ácido trifluoroacético. En algunos casos, se prefiere tratar el compuesto (II) con una base y luego con un ácido, o tratarlo con un ácido y luego con una base.

Los ejemplos de P^O , el grupo protector para un grupo hidroxilo, incluyen metoximetilo, benciloximetilo y similares. Los ejemplos de P^N , el grupo protector para un grupo amino, incluyen metoximetilo, benciloximetilo y similares.

5 (Proceso de producción 2)

[Fórmula química 8]



10 en la que R^{P1} y R^{P2} son un alquilo inferior, y en una realización, ambos son metilo.

El compuesto (I) puede prepararse mediante la desprotección del compuesto (III).

15 En esta reacción, se usan el compuesto (III) y un reactivo de desprotección en cantidades equivalentes, o cualquiera de los dos en una cantidad en exceso, y se agita la mezcla durante de 0,1 horas a cinco días en un disolvente que es inerte para la reacción o en ausencia de un disolvente, con desde enfriamiento hasta calentamiento con reflujo. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento no están particularmente limitados, sino que incluyen alcoholes tales como metanol, etanol y n-propanol; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo; 1,4-dioxano; N,N-dimetilformamida; tetrahidrofurano y similares. En algunos casos, se usa
20 preferiblemente un disolvente mixto de tal(es) disolvente(s) y agua para la reacción. Los ejemplos del reactivo de desprotección no están particularmente limitados, sino que incluyen bases tales como disolución acuosa de hidróxido de sodio y disolución acuosa de hidróxido de potasio; y ácidos tales como cloruro de hidrógeno y ácido trifluoroacético. En algunos casos, se prefiere tratar el compuesto (III) con una base y luego con un ácido, o tratarlo con un ácido y luego con una base.

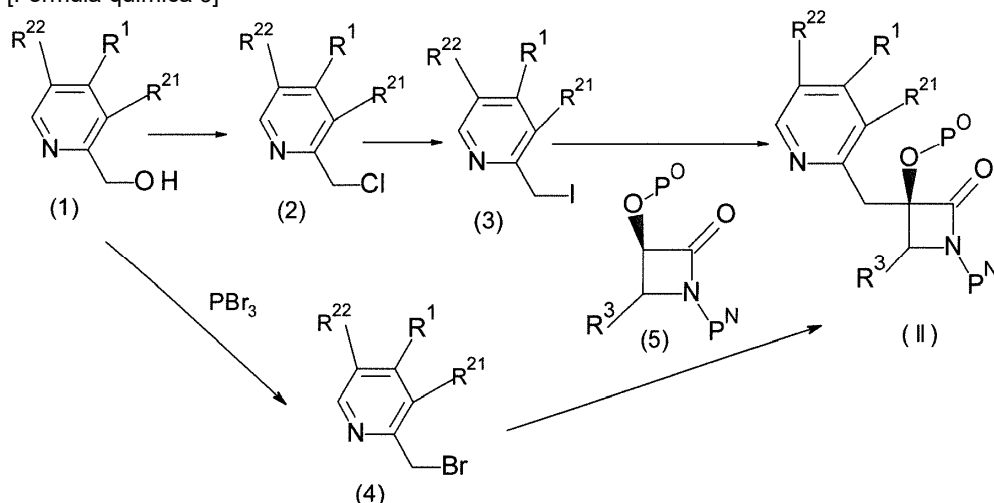
25 Los ejemplos de P^N , el grupo protector para un grupo amino, incluyen terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, metoximetilo, benciloximetilo y similares.

30 (Otro proceso de producción)

Un compuesto de fórmula (I) preparado mediante los procesos de producción respectivos puede usarse como material de partida y se somete a una reacción de modificación química usada generalmente por los expertos en la técnica, como cianación e hidrogenación, para producir otros compuestos representados por la fórmula (YO).

35 (Síntesis del material de partida 1)

[Formula química 9]



El compuesto (2) puede prepararse a través de la halogenación de un grupo hidroxilo del compuesto (1) usando cloruro de tionilo y similares, y el compuesto (3) puede prepararse mediante la yodación del compuesto (2) mediante la reacción de Finkelstein.

5 [Bibliografía]

Chirality, 2011, 23 (1), 24-33

El compuesto (II) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (3) con el compuesto (5).

10 En esta reacción, se usan los compuestos (3) y (5) en cantidades equivalentes, o cualquiera de los mismos en una cantidad en exceso, se agita la mezcla generalmente durante de 0,1 horas a cinco días en un disolvente que es inerte para la reacción en presencia de una base con desde enfriamiento hasta temperatura ambiente, preferiblemente con enfriamiento. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento no están particularmente limitados, sino que incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y dimetoxietano; hexano y una mezcla de los mismos. Los ejemplos de la base incluyen bases orgánicas tales como diisopropilamido de litio, trietilamina, diisopropiletilamina, hexametildisilazido de litio, hexametildisilazido de potasio, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno, n-butil-litio y terc-butóxido de potasio; y bases inorgánicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio e hidruro de sodio.

[Bibliografía]

Journal of Organic Chemistry, 1990, 55 (20), 5525-5528

25 Tetrahedron Letters, 2000, 41 (33), 6523-6526

Alternativamente, el compuesto (II) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (4), que es el compuesto bromado (1) con PBr_3 , y el compuesto (5). En esta reacción, el compuesto (5) se tratan con diisopropilamido de litio bajo una atmósfera de argón, se agita la mezcla posteriormente durante habitualmente de 1 hora a cinco días, con desde enfriamiento hasta temperatura ambiente, preferiblemente con enfriamiento, en un disolvente que es inerte para la reacción tal como hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo.

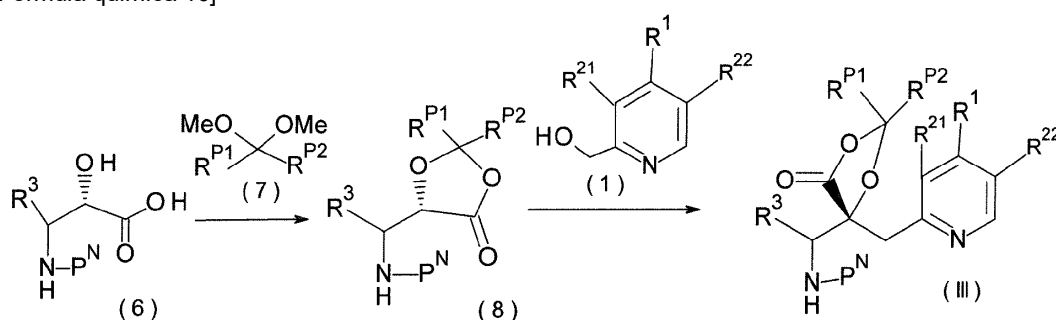
35 [Bibliografía]

Molecules, 2004, 9(5), 365-372

40 Asimetría de tetraedro, 1991, 2(7), 705-720

(Síntesis del material de partida 2)

[Fórmula química 10]



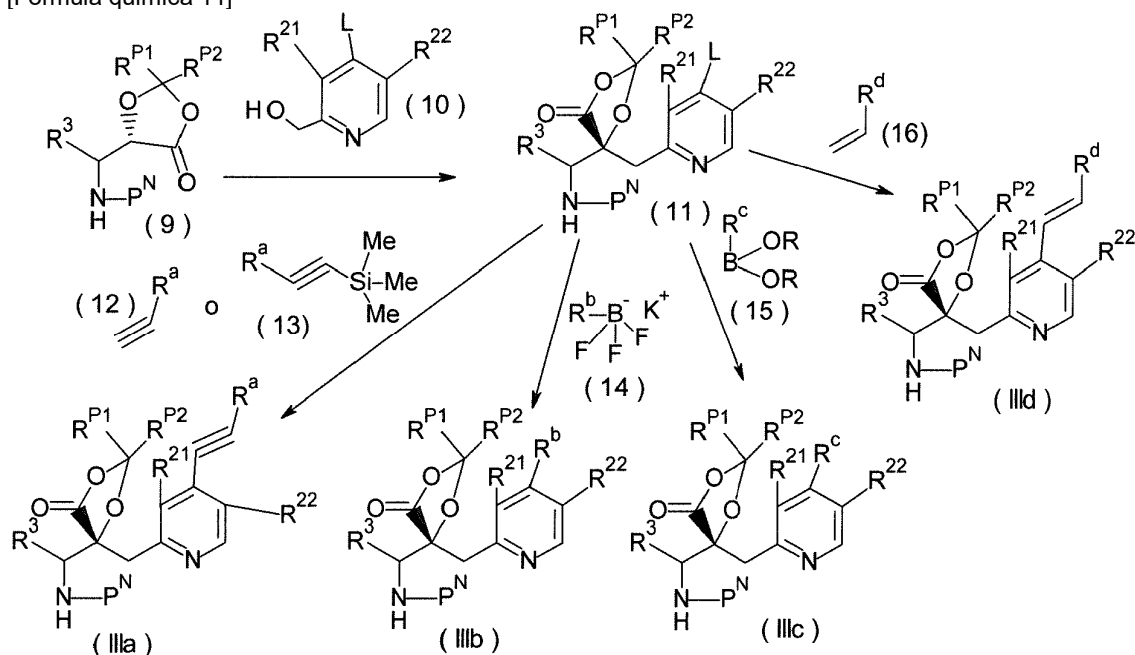
50 El compuesto (8) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (6) con el compuesto (7) en presencia de p-toluenosulfonato de piridinio o ácido p-toluenosulfónico. En esta reacción, una mezcla de los compuestos (6) y (7) se agita durante de una hora a cinco días en un disolvente que es inerte para la reacción en presencia de p-toluenosulfonato de piridinio o ácido p-toluenosulfónico con desde enfriamiento hasta calentamiento, preferiblemente a una temperatura de desde 40 hasta 120°C. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; e hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo.

Los ejemplos de P^N , el grupo protector para un grupo amino, incluyen terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, metoximetilo, benciloximetilo y similares.

- 5 El compuesto (III) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (8) con el compuesto (1). La reacción puede llevarse a cabo mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto (II) a partir del compuesto (1) usando el compuesto (5) descrito en la síntesis del material de partida 1.

(Síntesis del material de partida 3)

- 10 [Fórmula química 11]



- 15 en la que L es Cl , Br , I , un grupo trifluorometanosulfoniloxilo y similares, $R^c-B(OR)_2$ es un ácido borónico o un éster de ácido borónico, y R^b y R^c representan independientemente cualquier grupo definido para R^1 y R^a y R^d representan independientemente un grupo que puede formar parte del grupo definido para R^1 .

- El compuesto (11) puede obtenerse a partir del compuesto (9) y el compuesto (10). La reacción puede llevarse a cabo como en la reacción del compuesto (5) con el compuesto (1) de la síntesis del material de partida 1.

- 20 Puede obtenerse un compuesto (III) adicional a partir del compuesto (11) usando diversas reacciones de acoplamiento conocidas por los expertos en la técnica.

- 25 Por ejemplo, cuando se usa el derivado de acetileno del compuesto (12), el compuesto (IIIa) puede obtenerse usando la reacción de acoplamiento de Sonogashira-Hagiwara. Por ejemplo, en presencia de una base tal como trietilamina y un catalizador de paladio tal como cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) o similar, el compuesto (12) puede hacerse reaccionar con el compuesto (11) en un disolvente inerte para la reacción tal como N,N -dimetilformamida, si es necesario con irradiación de microondas, para dar el compuesto (IIIa). En esta reacción, la adición de una sal de cobre tal como CuI puede ser adecuada para la reacción en algunos casos.

- 30 Incluso cuando se usa el compuesto (13), un derivado de acetileno sustituido con el grupo sililo, el compuesto (IIIa) puede obtenerse de la misma manera que en el caso de usar el compuesto (12). A veces es preferible añadir un agente de desililación tal como fluoruro de tetra- n -butilamonio o similar para la reacción.

- 35 Cuando se usa una sal de trifluoroborato del compuesto (14), o el ácido borónico o el éster de ácido borónico del compuesto (15), el compuesto (IIIb) o el compuesto (IIIc) puede obtenerse mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura. Por ejemplo, el compuesto (14) puede hacerse reaccionar con el compuesto (11) en presencia de un carbonato de cesio, dicitohexil(2',6'-diisopropoxibifenil-2-il)fosfina y un catalizador de paladio tal como acetato de paladio en un disolvente inerte para la reacción tal como tolueno para obtener el compuesto (IIIb). Además, el compuesto (11) y el compuesto (15) pueden hacerse reaccionar entre sí en un disolvente inerte para la reacción tal como 1,4-dioxano, agua y similares en presencia de un catalizador de paladio tal como diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio y bis(tri- $tert$ -butilfosfina) y una base tal como fosfato de tripotasio y carbonato de sodio para obtener el compuesto (IIIc).

El compuesto (16) puede hacerse reaccionar con el compuesto (11) en un disolvente inerte para la reacción tal como 1,4-dioxano en presencia de una base tal como N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina y un catalizador de paladio tal como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio y bis(tri-terc-butilfosfina)paladio, para obtener el compuesto (IIId).

5 [Bibliografía]

Chem Rev., 2007, 107, 874-922

Tetrahedron Letters, 2014, 55 (7), 1357-1361

10

Org. Lett., 2008, 10 (11), 2135-2138

Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2011, 21 (6), 1692-1696

15 J. Chem Soc., 2001, 123 (29), 6989-7000

Debe observarse que mediante la hidrogenación de un compuesto que tiene un enlace insaturado obtenido mediante la reacción de acoplamiento anterior, usando Pd/C, óxido de platino o similar, puede obtenerse un compuesto correspondiente que tiene un enlace saturado.

20

(Síntesis del material de partida 4)

[Fórmula química 12]



25

en la que R^{1a} representa cualquiera de los grupos incluidos en R¹.

El compuesto (IIa) puede obtenerse a partir del compuesto (17). La reacción puede llevarse a cabo como en el proceso descrito en la síntesis del material de partida 3.

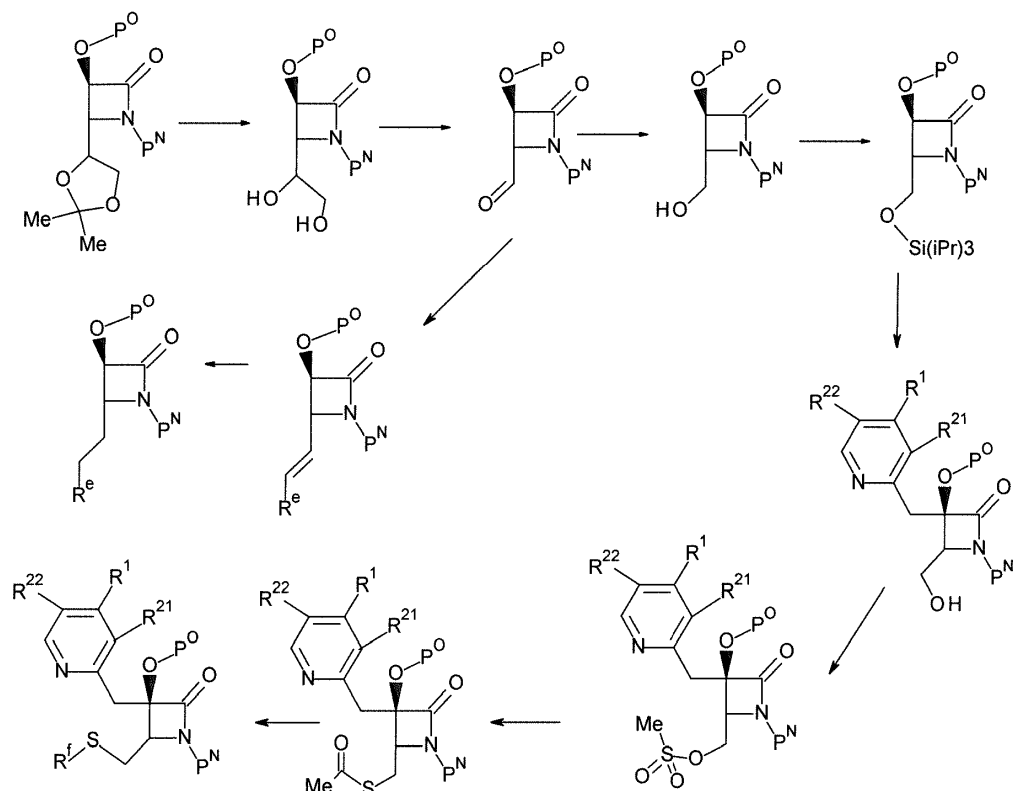
30

(Síntesis de otros materiales de partida)

Puede prepararse un compuesto de partida deseado usando cualquier otro método conocido por los expertos en la técnica. Por ejemplo, pueden usarse los métodos que se muestran en el esquema de reacción a continuación.

35

[Fórmula química 13]



en la que R^e y R^f es cada uno un grupo que forma parte de R^3 .

- 5 Los compuestos representados por la fórmula (I) se aíslan y purifican como bases libres, o sales, hidratos, solvatos o polimorfos cristalinos de los mismos. También pueden prepararse sales del compuesto representado por la fórmula (I) mediante una reacción de formación de sal convencional.
- 10 El aislamiento y la purificación se llevan a cabo mediante un procedimiento químico general tal como extracción, cristalización fraccionada y diversos tipos de cromatografía fraccionada.
- 15 Pueden prepararse diversos isómeros mediante la selección de compuestos de partida apropiados, o pueden separarse basándose en diferencias en las propiedades fisicoquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, pueden prepararse isómeros ópticos mediante una técnica de resolución óptica general de productos racémicos (por ejemplo, cristalización fraccionada que convierte el compuesto en sales diastereoméricas con bases o ácidos ópticamente activos, o cromatografía usando una columna quiral), o también pueden prepararse a partir de compuestos de partida ópticamente activos apropiados.
- 20 Los efectos farmacológicos de los compuestos representados por la fórmula (I) se confirmaron mediante las pruebas que se describen a continuación. Las dosis de los compuestos de prueba individuales descritos en este documento se indican como pesos correspondientes de bases libres.

(1) Inhibición de la actividad de IRAP

- 25 Se homogeneizaron depósitos de grasa epididimaria de rata y se sometieron a ultracentrifugación a 100.000 x g durante 30 minutos para obtener microsomas que contienen IRAP. Los microsomas (con un contenido de proteína total de 55 $\mu\text{g/pocillo}$) se mezclaron con un disolvente (dimetilsulfóxido; a continuación en el presente documento, abreviado como DMSO (concentración final: 0,1%) o con cada compuesto de prueba (razón común: 3; concentración
- 30 máxima: 10 μM). Luego se añadió AVP a la disolución hasta una concentración final de 25 μM , y se permitió que reaccionase la disolución resultante durante una hora a 37°C. Luego se añadió a la disolución una disolución acuosa de ácido trifluoroacético (más adelante en el presente documento abreviado como TFA) (concentración final: 1%) para detener la reacción enzimática. Se determinó luego la AVP residual mediante espectrometría de masas (MALDI-EM). Según los resultados, se calcularon los valores de CI_{50} (nM), es decir, las concentraciones requeridas
- 35 para la inhibición del 50% de la disminución del nivel de AVP en el grupo de control de disolvente, de los compuestos de prueba individuales mediante el análisis de regresión no lineal del modelo de Emax sigmoideal para evaluar la inhibición de la actividad de IRAP.

Se muestran los resultados en la tabla 1 e indican que la mayoría de los compuestos de ejemplo inhiben eficazmente la degradación de AVP por IRAP, es decir, un homólogo de rata de P-LAP humana.

(2) Inhibición de la actividad de P-LAP humana (hP-LAP)

5 Se prepararon células HEK293 que se forzaron a expresar transitoriamente hP-LAP (J Biol Chem 1996; 271: 56-61) mediante lipofección, se homogeneizaron y luego se sometieron a ultracentrifugación a 100.000 x g durante 30 minutos. Se prepararon de ese modo microsomas que contenían hP-LAP. Los microsomas (con un contenido de proteína total de 0,5 a 1,5 µg/pocillo) se mezclaron con un disolvente (DMSO; concentración final: 0,1%) o con cada
 10 compuesto de prueba (razón común: 3; concentración máxima: 10 µM). Luego se añadió AVP a la disolución en una concentración final de 25 µM, y se permitió que reaccionase la disolución resultante durante una hora a 37°C. Luego se añadió una disolución acuosa de TFA a la disolución (concentración final: 1%) para detener la reacción enzimática. Se determinó luego la AVP residual mediante espectrometría de masas (MALDI-EM). Según los
 15 resultados, se calcularon los valores de CI₅₀ (nM), es decir, las concentraciones requeridas para la inhibición del 50% de la disminución del nivel de AVP en el grupo de control de disolvente, de los compuestos de prueba individuales mediante el análisis de regresión no lineal del modelo de Emax sigmoidal para evaluar la inhibición de la actividad de P-LAP humana (hP-LAP). Se muestran los resultados en la tabla 1 e indican que los compuestos de ejemplo sometidos a prueba inhiben eficazmente la degradación de AVP por hP-LAP.

20 En las tablas 1 y 2 a continuación, los números en la columna "Ej." indican números de ejemplo relacionados con los compuestos de prueba respectivos, y --- indica "no sometido a prueba".

[Tabla 1]

| Ej. | CI ₅₀ de IRAP (nM) | CI ₅₀ de hP-LAP (nM) | Ej. | CI ₅₀ de IRAP (nM) | CI ₅₀ de hP-LAP (nM) | Ej. | CI ₅₀ de IRAP (nM) | CI ₅₀ de hP-LAP (nM) |
|-------|-------------------------------|---------------------------------|-----|-------------------------------|---------------------------------|-----|-------------------------------|---------------------------------|
| 1 | 1,7 | 3,4 | 25 | 8,7 | 34 | 53 | 5,8 | 7,3 |
| 2 | 20 | 84 | 26 | 59 | 310 | 54 | 15 | 12 |
| 3 | 0,58 | 2,4 | 27 | 3,8 | 25 | 55 | 5,2 | 4,3 |
| 4(1) | 1,7 | 2,3 | 28 | 26 | 98 | 56 | 73 | 37 |
| 4(2) | 2,8 | 6,2 | 29 | 8,6 | 33 | 57 | 130 | --- |
| 4(3) | 1,2 | 2,6 | 30 | 1,4 | 3,1 | 58 | 31 | 17 |
| 5 | 5,1 | 5,3 | 31 | 4,4 | 3,4 | 59 | 110 | --- |
| 6(1) | 42 | 160 | 32 | 30 | 53 | 60 | 31 | 36 |
| 6(2) | 1,8 | 5,2 | 33 | 29 | 38 | 61 | 21 | 12 |
| 7 | 370 | --- | 34 | 2,4 | 11 | 62 | 690 | 150 |
| 8 | 11 | 18 | 35 | 0,94 | 1,6 | 63 | 120 | 14 |
| 9 | 15 | 43 | 36 | 1,8 | 7,1 | 64 | 28 | 18 |
| 10(1) | >10000 | --- | 37 | 15 | 17 | 65 | 630 | 150 |
| 10(2) | 240 | --- | 38 | 4,9 | 43 | 66 | 91 | 29 |
| 11 | 19 | 15 | 39 | 6,4 | 44 | 67 | 260 | 37 |
| 12 | 12 | 9,0 | 40 | 1,6 | 45 | 68 | 19 | 3,7 |
| 13 | 29 | 27 | 41 | 4,5 | 4,4 | 69 | 8,3 | 2,1 |
| 14 | 93 | 90 | 42 | 15 | 20 | 70 | 73 | 6,2 |
| 15 | 56 | 350 | 43 | 14 | 28 | 71 | 20 | 3,9 |
| 16 | 5,9 | 19 | 44 | 2,5 | 6,8 | 72 | 4,6 | 3,2 |
| 17 | 20 | 100 | 45 | 3,8 | 16 | 73 | 1,5 | 2,2 |
| 18 | 25 | 24 | 46 | 7,1 | 34 | 74 | 3,2 | 2,6 |
| 19 | 220 | --- | 47 | 0,65 | 3,5 | 75 | 2,3 | 3,1 |
| 20 | 12 | 81 | 48 | 7,6 | 1,8 | 76 | 800 | --- |
| 21 | 48 | 40 | 49 | 1,5 | 3,6 | 77 | 33 | 46 |

| Ej. | Cl ₅₀ de IRAP (nM) | Cl ₅₀ de hP-LAP (nM) | Ej. | Cl ₅₀ de IRAP (nM) | Cl ₅₀ de hP-LAP (nM) | Ej. | Cl ₅₀ de IRAP (nM) | Cl ₅₀ de hP-LAP (nM) |
|-----|-------------------------------|---------------------------------|-----|-------------------------------|---------------------------------|-----|-------------------------------|---------------------------------|
| 22 | 40 | 19 | 50 | 2,7 | 6,0 | 78 | 160 | --- |
| 23 | 56 | 41 | 51 | 15 | 4,0 | 79 | 210 | 46 |
| 24 | 21 | 130 | 52 | 5,9 | 4,9 | 80 | 130 | --- |

(3) Prueba de antiuresis en ratas cargadas de agua (administración oral)

5 Los compuestos de prueba individuales se disolvieron en un vehículo (que contenía el 10% de N,N-dimetilformamida, el 10% de propilenglicol y el 80% de agua destilada), y la disolución resultante se administró por vía oral a las ratas. Cuando un compuesto de prueba es una base libre, se añadió un equivalente molar de ácido clorhídrico para disolver el compuesto en el disolvente. A las ratas en un grupo de control de vehículo se les administró solo el vehículo. Una hora después de la administración, se les administró a las ratas por vía oral 10 30 ml/kg de agua destilada. Una hora después de la carga de agua, se midió el volumen de orina (los volúmenes de orina menores de 0,3 ml se consideraron como de 0 ml) para calcular la razón del volumen de orina (tasa de excreción urinaria) con respecto a la cantidad de carga de agua. Se calculó la inhibición de la micción (%) en el grupo al que se le administró compuesto en comparación con el grupo de control de vehículo según la siguiente expresión (cada grupo consistía en de cuatro a cinco ratas):

15
$$\text{Inhibición de la micción (\%)} = \left\{ \left[\frac{\text{(tasa de excreción urinaria en el grupo de control de vehículo)} - \text{(tasa de excreción urinaria en el grupo al que se le administró compuesto)}}{\text{(tasa de excreción urinaria en el grupo de control de vehículo)}} \right] \times 100 \right\}$$

20 La tabla 2 muestra la inhibición de la micción (%) observada cuando algunos compuestos de ejemplo incluidos en los compuestos de fórmula (I) se administraron respectivamente en una cantidad de 3 mg/kg. A este respecto, las tasas de inhibición con * se observaron cuando los compuestos se administraron respectivamente en una cantidad de 1 mg/kg. Los resultados indican que los compuestos de ejemplo tienen un excelente efecto antiurético.

[Tabla 2]

| Ej. | Inhibición (%) | Ej. | Inhibición (%) |
|------|----------------|-----|----------------|
| 1 | 49* | 25 | 88 |
| 3 | 100 | 40 | 100 |
| 4(1) | 86 | 41 | 69* |
| 5 | 84 | 42 | 81* |
| 6(2) | 90 | 44 | 51* |
| 9 | 55 | 52 | 90 |

25 Los resultados mostrados anteriormente sugieren que los compuestos representados por la fórmula (I) inhiben P-LAP (IRAP), es decir, una aminopeptidasa que escinde AVP, para inhibir la degradación de AVP endógena, lo que da como resultado una producción reducida de orina.

30 Se sabe que el nivel plasmático de AVP está regulado estrictamente por la osmolalidad plasmática y que una ingesta de agua excesiva reduce la producción y secreción de AVP para provocar diuresis. Los presentes inventores habían obtenido los resultados, a partir de la prueba de antiuresis en ratas hidratadas de manera continua con carga de agua adicional usando los compuestos que tienen un efecto antiurético basado en la inhibición de P-LAP, revelando que en el caso de una ingesta de agua excesiva provocada por la carga de agua adicional, se recuperaron volúmenes reducidos de orina (documento PCT/JP2015/065344). Se sugiere que la disminución del nivel de AVP endógena provocado por la carga de agua adicional reduce el efecto antiurético. Por tanto, se espera que el compuesto representado por la fórmula (I) que tiene el efecto antiurético basado en la inhibición de P-LAP sea un agente para tratar la nicturia que implica menores riesgos de hiponatremia incluso en el caso de una ingesta de agua excesiva, a diferencia de los agonistas del receptor V2 que requieren atención por hiponatremia.

40 Una composición farmacéutica que contiene uno o más compuestos representados por la fórmula (I) o sus sales como principio activo puede prepararse mediante un método habitual usando un excipiente usado generalmente en la técnica, es decir, un excipiente o un portador para un producto farmacéutico.

45 Tal composición farmacéutica puede administrarse en cualquier forma, tal como la administración oral de comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvo o líquido, y la administración parental mediante inyección

intraarticular, intravenosa o intramuscular, supositorios, líquido transdérmico, parches transdérmicos, líquido transmucoso, parches transmucosos o inhalaciones.

5 Una composición sólida para administración oral puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, polvo y gránulos. Tal composición sólida contiene uno o más componentes activos mezclados con al menos un excipiente inactivo. La composición puede contener un aditivo inactivo, por ejemplo, un lubricante, un agente disgregante, un agente estabilizante y un agente solubilizante, según técnicas convencionales. Los comprimidos o las píldoras pueden recubrirse con azúcar o una película de material soluble gástrico o entérico, si es necesario.

10 Una composición líquida para administración oral incluye una emulsión, disolución, suspensión, jarabe y elixir farmacéuticamente aceptables, y contiene un diluyente inactivo habitual, por ejemplo, agua purificada o etanol. La composición líquida puede contener un aditivo tal como un agente solubilizante, un humectante y un agente de suspensión; un agente edulcorante; un agente aromatizante; un agente aromático; y un conservante, además del diluyente inactivo.

15 Una inyección para administración parenteral contiene disolvente estéril acuoso o no acuoso, suspensión o emulsión. Los ejemplos del disolvente acuoso incluyen agua destilada para inyección y solución salina fisiológica. Los ejemplos del disolvente no acuoso incluyen alcoholes tales como etanol. La composición puede contener además un agente de tonicidad, un conservante, un humectante, un emulsionante, un dispersante, un estabilizador o un agente solubilizante. Estos componentes se esterilizan por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, mezclando un bactericida o con irradiación, por ejemplo. Estos componentes también pueden formularse en una composición sólida estéril para disolverse o suspenderse en un disolvente estéril para inyección antes de su uso.

25 Si el compuesto representado por la fórmula (I) se administra por vía oral, una dosis diaria apropiada es de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg, preferiblemente de 0,1 a 30 mg/kg, más preferiblemente de 0,1 a 10 mg/kg, por peso corporal, y se administra diariamente en una dosis única o en dos a cuatro dosis independientes. Si el compuesto se administra por vía intravenosa, una dosis diaria apropiada es de aproximadamente 0,0001 a 10 mg/kg por peso corporal, y se administra diariamente en una dosis única o en dosis independientes. Si el compuesto se administra por vía transmucosa, una dosis diaria apropiada es de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg por peso corporal, y se administra diariamente en una dosis única o en dosis independientes. La dosis se determina adecuadamente dependiendo de, por ejemplo, el síntoma, la edad y el sexo del paciente individual. Si el compuesto representado por la fórmula (I) se usa para la prevención o el tratamiento de nicturia, puede administrarse preferiblemente una vez al día después de la cena o antes de acostarse, por ejemplo.

35 La composición farmacéutica de la presente invención contiene uno o más compuestos representados por la fórmula (I) o sales de los mismos en una cantidad del 0,01 al 100% en peso, en una realización del 0,01 al 50% en peso, como principio activo, mientras que la cantidad puede variar dependiendo de la vía de administración, la forma de dosificación, el sitio de administración y el tipo de excipiente o aditivo.

40 El compuesto representado por la fórmula (I) puede usarse en combinación con diversos agentes terapéuticos o agentes preventivos para enfermedades en las que se supone que el compuesto de fórmula (I) es eficaz. El compuesto representado por la fórmula (I) y el agente que va a usarse en combinación con el mismo pueden administrarse simultáneamente, de manera secuencial o a intervalos de tiempo deseados. La preparación que va a administrarse simultáneamente puede combinarse con el compuesto de fórmula (I) o formularse como una preparación independiente.

[Ejemplos]

50 A continuación en el presente documento, los procesos de producción para el compuesto representado por la fórmula (I) se describirán con más detalle con referencia a los ejemplos. La presente invención no se limita a los compuestos descritos en los ejemplos. Los procesos de producción para los compuestos de partida se describirán en los ejemplos de producción. El proceso de producción para el compuesto representado por la fórmula (I) no debe limitarse a los procesos descritos en los ejemplos y los ejemplos de producción específicos a continuación, sino que el compuesto representado por la fórmula (I) puede prepararse mediante una combinación de tales procesos de producción o mediante cualquier método obvio para los expertos en la técnica.

60 Tal como se usa en el presente documento, la unidad "mol/l" para una concentración se abrevia como "M" por conveniencia. Por ejemplo, "disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio" se refiere a una disolución acuosa 1 mol/l de hidróxido de sodio.

En los ejemplos, ejemplos de producción y tablas a continuación, pueden usarse las siguientes abreviaturas:

65 DMF: N,N-dimetilformamida; AcOEt: acetato de etilo; AcOH: ácido acético; THF: tetrahidrofurano; MeCN: acetonitrilo; EtOH: etanol; MeOH: metanol; DOX: 1,4-dioxano; DMSO: dimetilsulfóxido, Et₂O: dietil éter; TFA: ácido trifluoroacético; Et₃N: trietilamina; DIPEA: diisopropiletilamina; Pd(OAc)₂: acetato de paladio; Pd/C: paladio sobre

carbono; NaBH₄: borohidruro de sodio; LDA: diisopropilamido de litio; SAO: octadecilsililo; EjP: número de ejemplo de producción; Ej.: número de ejemplo; SinP: número de ejemplo de producción en el que se prepara un compuesto mediante el mismo método; Sin.: número de ejemplo en el que se prepara un compuesto mediante el mismo método; Estr.: fórmula estructural química; Boc: terc-butoxicarbonilo; Ph: fenilo; Bn: bencilo; TIPS: triisopropilsililo; TBDMS: terc-butil(dimetil)sililo; TMS: trimetilsililo; DATOS: datos fisicoquímicos, ESI+: valor de m/z en espectrometría de masas (ionización por electropulverización (ESI); que representa [M+H]⁺ a menos que se especifique de otro modo); y Cl+: valor de m/z en espectrometría de masas (ionización química (Cl, *chemical ionization*); que representa [M+H]⁺ a menos que se especifique de otro modo).

El compuesto representado por la fórmula (I) que se describirá más adelante en los ejemplos tiene al menos dos átomos de carbono asimétricos, y entre ellos, el átomo de carbono (posición 2) al que está unido el grupo carboxilo tiene la configuración (R). En las tablas a continuación, el símbolo "*" en una fórmula estructural química indica que el compuesto correspondiente es un isómero individual que tiene la configuración indicada. El símbolo "#1" indica que el compuesto correspondiente tiene la configuración estérica indicada y es una mezcla de isómeros que tienen configuraciones (R) y (S), respectivamente, en un carbono asimétrico con la configuración estérica no indicada. El símbolo "#2" indica que el compuesto correspondiente tiene la configuración indicada y es una mezcla de diastereómeros en los que dos sustituyentes distintos de H en el anillo de ciclopropilo tienen la configuración trans. Dos compuestos representados por la misma fórmula estructural a la que se asignan "\$-M" o "\$-L" tienen la configuración estérica indicada y, además, el carbono asimétrico cuya configuración estérica no está indicada es (R) en un compuesto y (S) en el otro compuesto. De estos dos compuestos, "\$-M" representa un diastereómero más polar y "\$-L" representa un diastereómero menos polar, respectivamente. Dos compuestos representados por la misma fórmula estructural a la que se une "\$2" tienen la configuración estérica indicada, y dos sustituyentes, distintos de H en los dos carbonos asimétricos del anillo de ciclopropilo, tienen la configuración trans y, además, los dos compuestos son estereoisómeros individuales con la configuración opuesta entre sí en los dos carbonos asimétricos en el anillo de ciclopropilo. Dos compuestos representados por la misma fórmula estructural a la que se asignan "\$-EjP57(1)" o "\$-EjP57(2)" tienen la configuración estérica indicada y, además, el carbono asimétrico cuya configuración estérica no está indicada, es (R) en un compuesto y (S) en el otro compuesto. De los dos compuestos, "\$-EjP57 (1)" representa un diastereómero preparado a partir del compuesto del ejemplo de preparación 57(1) como material de partida, "\$-EjP57 (2)" representa un diastereómero preparado a partir del compuesto del ejemplo de preparación 57(2) como material de partida, respectivamente. 2HCl en la fórmula estructural indica que el compuesto es diclorhidrato. Además, el compuesto que tiene un doble enlace representado por dos líneas cruzadas en la fórmula estructural indica que el doble enlace es la forma E o forma Z, o una mezcla de los mismos.

En la presente memoria descriptiva, puede usarse un software de nomenclatura como ACD/Name (marca registrada, Advanced Chemistry Development, Inc.) para la nomenclatura de compuestos en algunos casos.

Ejemplo 1

A una mezcla de (3R,4R)-3-[[4-(3-ciclopropilpropil)-5-metilpiridin-2-il]metil]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-4-[(metilsulfanil)metil]azetidín-2-ona (100 mg) y CH₂Cl₂ (2 ml), se le añadió TFA (1 ml) y se agitó la mezcla resultante durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción obtenida, se le añadieron MeOH (4 ml) y una disolución acuosa de hidróxido de sodio 6 M (2 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se ajustó el pH de la mezcla de reacción obtenida a aproximadamente 7 con ácido clorhídrico 1 M y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna ODS (MeCN/disolución acuosa al 0,1% de ácido fórmico) para obtener ácido (2R,3R)-3-amino-2-[[4-(3-ciclopropilpropil)-5-metilpiridin-2-il]metil]-2-hidroxi-4-(metilsulfanil)butanoico (35 mg) como un sólido.

Ejemplo 2

A una mezcla de (3R,4R)-3-[[4-(3-ciclopropilpropil)piridin-2-il]metil]-4-[(ciclopropilsulfanil)metil]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (8,4 mg) y CH₂Cl₂ (0,104 ml), se le añadió TFA (0,104 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadieron MeOH (0,332 ml) y una disolución acuosa de hidróxido de sodio 6 M (0,332 ml), y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se ajustó el pH de la mezcla de reacción obtenida a aproximadamente 7 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna ODS (MeCN/disolución acuosa al 0,1% de ácido fórmico) para obtener ácido (2R,3R)-4-(alilsulfanil)-3-amino-2-[[4-(3-ciclopropilpropil)piridin-2-il]metil]-2-hidroxi-4-(metilsulfanil)butanoico (3,3 mg) como un sólido.

Ejemplo 3

Se agitó una mezcla de (3R,4S)-4-(2-ciclopropiletil)-3-[[4-(3-ciclopropilpropil)-5-metilpiridin-2-il]metil]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (176 mg), THF (5 ml) y ácido clorhídrico 6 M (1 ml) a 60°C durante 1 hora, y luego se permitió que se enfriase hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción. Se neutralizó la mezcla de reacción obtenida con una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna ODS (MeCN/disolución acuosa al 0,1% de ácido

fórmico) para obtener ácido (2R,3S)-3-amino-5-ciclopropil-2-[[4-(3-ciclopropilpropil)-5-metilpiridin-2-il]metil]-2-hidroxipentanoico (115 mg) como un sólido.

Ejemplo 4

5 A una mezcla de {(1S)-1-[(4R)-4-[[4-(3-ciclopropilpropil)-5-metilpiridin-2-il]metil]-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]-3-metilbutil}carbamato de terc-butilo (3,1 g), MeOH (35 ml) y DOX (70 ml), se le añadió una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (50 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla resultante a 55°C durante 3 horas y luego se permitió que se enfriase hasta temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción obtenida a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadió DOX (35 ml) y se le añadió gota a gota cloruro de hidrógeno (disolución 4 M en DOX, 140 ml) con enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla de reacción obtenida a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna ODS (MeCN/disolución acuosa al 0,1% de ácido fórmico) para obtener respectivamente (1) ácido (2R,3S)-3-amino-2-[[4-(3-ciclopropilpropil)-5-metilpiridin-2-il]metil]-2-hidroxi-5-metilhexanoico (1,21 g), (2) ácido (2R,3S)-3-amino-2-[[4-(4-clorohexil)-5-metilpiridin-2-il]metil]-2-hidroxi-5-metilhexanoico (160 mg) y (3) (2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-2-[[4-(4-hidroxihexilo)-Ácido 5-metilpiridin-2-il]metil]-5-metilhexanoico (138 mg) como sólidos.

Ejemplo 5

20 A una mezcla de {(1S)-1-[(4R)-4-[[6S)-6-(2-ciclopropiletil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]metil]-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]-3-metilbutil}carbamato de terc-butilo (660 mg), MeOH (10 ml) y DOX (10 ml), se le añadió una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (10 ml) y se agitó la mezcla resultante a 50°C durante 4,5 horas. Se permitió que se enfriase hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción obtenida y luego se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadió DOX (10 ml) y luego, se añadió cloruro de hidrógeno (disolución 4 M en DOX, 10 ml) con enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla de reacción obtenida a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se diluyó con DOX y agua, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna ODS (MeCN/disolución acuosa al 0,1% de ácido fórmico). Se disolvió el compuesto obtenido en una mezcla de MeCN y ácido clorhídrico 1 M, y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para obtener diclorhidrato de ácido (2R,3S)-3-amino-2-[[6S)-6-(2-ciclopropiletil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]metil]-2-hidroxi-5-metilhexanoico (495 mg) como un sólido.

Ejemplo 6

35 A una mezcla de una mezcla de {(1S)-1-[(4R)-4-({4-[(1R,2R)-2-(ciclopropilmetil)ciclopropil]piridin-2-il}metil)-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]-3-metilbutil}carbamato de terc-butilo y {(1S)-1-[(4R)-4-({4-[(1S,2S)-2-(ciclopropilmetil)ciclopropil]piridin-2-il}metil)-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]-3-metilbutil}carbamato de terc-butilo (1,3 g) y CH₂Cl₂ (30 ml), se le añadió TFA (5 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción. Al residuo obtenido, se le añadieron MeOH (20 ml) y una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (20 ml), y se agitó la mezcla a 60°C durante 2 horas. Se enfrió con hielo la mezcla de reacción obtenida, luego se ajustó el pH a aproximadamente 7 con ácido clorhídrico 1 M y se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadieron MeOH (15 ml) y agua (5 ml), y se retiró por filtración la materia insoluble. Se purificó el filtrado obtenido mediante cromatografía en columna ODS (MeCN/disolución acuosa al 0,1% de ácido fórmico) para obtener ácido (2R,3S)-3-amino-2-({4-[(1R,2R)-2-(ciclopropilmetil)ciclopropil]piridin-2-il}metil)-2-hidroxi-5-metilhexanoico y ácido (2R,3S)-3-amino-2-({4-[(1S,2S)-2-(ciclopropilmetil)ciclopropil]piridin-2-il}metil)-2-hidroxi-5-metilhexanoico (760 mg) como una mezcla de dos diastereómeros.

Esta mezcla diastereomérica (400 mg) se sometió a cromatografía de fluidos supercríticos (columna quiral Daicel OZ-H (10 x 250 mm), dióxido de carbono:EtOH que contiene dietilamina al 0,1% = 65:35, velocidad de flujo: 15 ml/min, temperatura de la columna : 40°C) para separar el primer pico (tiempo de retención = 3,98 min) y el segundo pico (tiempo de retención = 5,29 min). Cada fracción se concentró a presión reducida para obtener (1) respectivamente un diastereómero (150 mg) del primer pico y (2) el otro diastereómero (167 mg) del segundo pico como sólidos.

Ejemplo 7

55 A una mezcla de {(1S)-1-[(4R)-4-[[4-(3-ciclopropilpropil)-3-metilpiridin-2-il]metil]-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]-3-metilbutil}carbamato de terc-butilo (90 mg) y CH₂Cl₂ (2 ml), se le añadió TFA (0,5 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción. Al residuo obtenido, se le añadieron MeOH (2 ml) y una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (2 ml), y se agitó la mezcla a 60°C durante 2 horas. Se enfrió con hielo la mezcla de reacción obtenida, luego se ajustó el pH a aproximadamente 7 con ácido clorhídrico 1 M y se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadió agua (3 ml) y se retiró por filtración la materia insoluble. Se purificó el filtrado obtenido mediante cromatografía en columna ODS (MeCN/disolución acuosa al 0,1% de ácido fórmico). Al compuesto obtenido, se le añadió ácido clorhídrico 1 M, y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para obtener diclorhidrato de ácido (2R,3S)-3-amino-2-[[4-(3-ciclopropilpropil)-3-metilpiridin-2-il]metil]-2-hidroxi-5-metilhexanoico (45 mg) como un sólido.

Ejemplo 8

Se agitó una mezcla de (3R,4S)-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-3-[(4-pentilpiridin-2-il)metil]azetidín-2-ona (166 mg), ácido clorhídrico 6 M (3,2 ml) y DOX (0,8 ml) a 60°C durante 12 horas. Se concentró la mezcla de reacción obtenida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ODS (MeCN/disolución acuosa al 0,1% de ácido fórmico). Se disolvió el compuesto obtenido en una mezcla de MeCN y ácido clorhídrico 1 M, y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para obtener diclorhidrato de ácido (2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-5-metil-2-[(4-pentilpiridin-2-il)metil]hexanoico (127 mg) como un sólido.

Ejemplo 9

A una mezcla de {(1S)-1-[(4R)-4-[[6-(ciclopropilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1-il]metil]-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]-3-metilbutil}carbamato de terc-butilo (380 mg), MeOH (6 ml) y DOX (6 ml), se le añadió una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (6 ml), y se agitó la mezcla resultante a 50°C durante 5 horas. Se permitió que se enfriase hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción obtenida y luego se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadió DOX (6 ml) y luego, se añadió cloruro de hidrógeno (disolución 4 M en DOX, 6 ml) con enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla de reacción obtenida a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego se añadió a la misma una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (6 ml) con enfriamiento con hielo. Se diluyó la mezcla obtenida con DOX y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna ODS (MeCN/disolución acuosa al 0,1% de ácido fórmico) para obtener ácido (2R,3S)-3-amino-2-[[6-(ciclopropilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1-il]metil]-2-hidroxi-5-metilhexanoico (229 mg) como un sólido.

Ejemplo 10

A una mezcla de [(1S)-1-[(4R)-4-[[7-etil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]metil]-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]-3-metilbutil}carbamato de terc-butilo (60 mg), MeOH (1 ml) y DOX (1 ml), se le añadió una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (1 ml), y se agitó la mezcla resultante a 50°C durante 12 horas. Se permitió que se enfriase hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción obtenida y luego se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadió DOX (1 ml) y luego, se añadió cloruro de hidrógeno (disolución 4 M en DOX, 1 ml) con enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla de reacción obtenida a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró a presión reducida para obtener una mezcla que contenía dos diastereómeros de ácido (2R,3S)-3-amino-2-[[7-etil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]metil]-2-hidroxi-5-metilhexanoico. Se fraccionó la mezcla obtenida y se purificó mediante cromatografía en columna ODS (MeCN/disolución acuosa al 0,1% de ácido fórmico) para obtener respectivamente (1) un diastereómero más polar (18,2 mg) y (2) un diastereómero menos polar (8,9 mg) como sólidos.

Ejemplo 11

A una mezcla de dos diastereómeros (3R,4S)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-4-(2-metilpropil)-3-({4-[(1S,2S)-2-propilciclopropil]piridin-2-il}metil)azetidín-2-ona y (3R,4S)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-4-(2-metilpropil)-3-({4-[(1R,2R)-2-propilciclopropil]piridin-2-il}metil)azetidín-2-ona (100 mg), se le añadieron MeOH (5 ml) y una disolución acuosa de hidróxido de sodio 6 M (2 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla resultante a 60°C durante 16 horas. A la mezcla de reacción obtenida, se le añadió ácido clorhídrico 6 M (8 ml) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 14 horas. Se concentró la mezcla de reacción obtenida a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ODS (MeCN/disolución acuosa al 0,1% de ácido fórmico). Al compuesto obtenido, se le añadió ácido clorhídrico 1 M, y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para obtener diclorhidrato de ácido (2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-5-metil-2-({4-[(1S,2S)-2-propilciclopropil]piridin-2-il}metil)hexanoico y diclorhidrato de ácido (2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-5-metil-2-({4-[(1R,2R)-2-propilciclopropil]piridin-2-il}metil)hexanoico (80 mg) como una mezcla de dos diastereómeros como un sólido.

Ejemplo 12

A una mezcla de (3R,4S)-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-3-({4-[2-(2-metoxifenil)etil]piridin-2-il}metil)azetidín-2-ona (129 mg), MeOH (4 ml) y THF (3 ml), se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 6 M (3 ml), y se agitó la mezcla resultante a 70°C durante 5 horas. Se enfrió con hielo la mezcla de reacción obtenida. Luego, se añadió a la misma ácido clorhídrico 6 M (3 ml), y se concentró la mezcla a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadieron ácido clorhídrico 1 M (6 ml) e isopropanol (1 ml), y se agitó la mezcla durante 22 horas. Se purificó la mezcla de reacción obtenida mediante cromatografía en columna ODS (MeCN/disolución acuosa al 0,1% de ácido fórmico) para obtener ácido (2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-2-({4-[2-(2-metoxifenil)etil]piridin-2-il}metil)-5-metilhexanoico (55,5 mg) como un sólido.

Los compuestos de ejemplos mostrados en las tablas descritas más adelante se produjeron de la misma manera que los métodos de los ejemplos 1 a 12. Las estructuras, los datos fisicoquímicos y los métodos de producción de los compuestos de los ejemplos se muestran en las tablas que se describen a continuación.

Ejemplo de producción 1

A una mezcla de [4-(3-ciclopropilpropil)-5-metilpiridin-2-il]metanol (3,2 g) y CH₂Cl₂ (50 ml), se le añadió cloruro de tionilo (2,3 ml) con enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla de reacción obtenida a la misma temperatura que antes durante 2 horas y luego se añadió a una disolución acuosa de bicarbonato de sodio con enfriamiento con hielo. Se extrajo la mezcla obtenida con CHCl₃. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró la fase orgánica a presión reducida, y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt). A una fracción que contenía el compuesto objetivo, se le añadió cloruro de hidrógeno (disolución 4 M en AcOEt, 5 ml), y luego se concentró la mezcla a presión reducida para obtener un sólido (3,05 g).

A una mezcla del sólido obtenido (420 mg) y CHCl₃, se le añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se agitó la mezcla resultante durante 5 minutos. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con CHCl₃. Se combinaron las fases orgánicas obtenidas y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se concentró la fase orgánica a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadieron acetona (5 ml) y yoduro de sodio (540 mg), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego, a la mezcla de reacción, se le añadió AcOEt, y se lavó la mezcla con una disolución acuosa al 5% de tiosulfato de sodio. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró hasta aproximadamente 5 ml a presión reducida. A la disolución obtenida, se le añadió tolueno, y se concentró de nuevo la mezcla hasta aproximadamente 2 ml a presión reducida (mezcla A). Se enfrió una mezcla de (3R,4S)-4-(2-ciclopropiletil)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (200 mg) y THF (5 ml) con un baño de hielo seco-MeOH bajo una atmósfera de argón. Se añadió a la misma LDA (disolución 1,09 M en hexano-THF, 0,9 ml) con agitación, y se agitó la mezcla durante 15 minutos. A esta mezcla de reacción, se le añadió la mezcla A durante 15 minutos, y se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos mientras se enfriaba con un baño de hielo seco-MeOH. Se calentó la mezcla de reacción obtenida hasta temperatura ambiente. Luego, se añadió a la misma una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con AcOEt. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para obtener (3R,4S)-4-(2-ciclopropiletil)-3-[[4-(3-ciclopropilpropil)-5-metilpiridin-2-il]metil]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (185 mg) como un aceite.

Ejemplo de producción 2

Se enfrió con hielo una mezcla de (3R,4S)-3-[[4-(3-ciclopropilpropil)-5-metilpiridin-2-il]metil]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-4-[[trisiopropilsilil]oxi]metil]azetidín-2-ona (1,5 g) y THF (3 ml). Luego, se añadió a la misma fluoruro de tetra-n-butilamonio (disolución 1 M en THF, 3 ml), y se agitó la mezcla a la misma temperatura que antes durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se le añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con AcOEt. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl₃/MeOH) para obtener (3R,4S)-3-[[4-(3-ciclopropilpropil)-5-metilpiridin-2-il]metil]-4-(hidroximetil)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (1,02 g) como un aceite.

Ejemplo de producción 3

A una mezcla de (3R,4S)-3-hidroxi-4-isobutilazetidín-2-ona (38,9 g), cloro(metoxi)metano (90 ml) y THF (778 ml), se le añadieron NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 26 g) en varias porciones divididas (de aproximadamente 5 g cada una) durante 1 hora con enfriamiento con hielo bajo una atmósfera de argón. Se agitó la mezcla de reacción obtenida durante 1 hora con enfriamiento con hielo, y luego se añadió a la misma una disolución acuosa al 5% de cloruro de amonio. Se separó la fase orgánica, y se extrajo la fase acuosa luego con AcOEt tres veces. Se combinaron las fases orgánicas obtenidas y se lavaron con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para obtener (3R,4S)-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (57,89 g) como un aceite.

Ejemplo de producción 4

A una mezcla de (3R,4S)-4-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-(metoximetoxi)azetidín-2-ona (302 mg), cloro(metoxi)metano (0,15 ml), yoduro de tetra-n-butilamonio (500 mg) y THF (9 ml), se le añadió hexametildisilaziduro de potasio (disolución 1,0 M en THF, 1,5 ml) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla resultante durante 1 hora y luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción obtenida, se le añadió agua, seguido de extracción con AcOEt. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para obtener (3R,4S)-4-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (247 mg) como un aceite.

Ejemplo de producción 5

A una mezcla de (3R,4S)-3-[[4-(3-ciclopropilpropil)-5-metilpiridin-2-il]metil]-4-(hidroximetil)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (1 g), piridina (1 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml), se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,6 ml) y se agitó la mezcla resultante durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción obtenida, se le añadió ácido clorhídrico 1 M, seguido de extracción con AcOEt. Se lavó la fase orgánica obtenida secuencialmente con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se concentró la fase orgánica obtenida a presión reducida para obtener metanosulfonato de [(2S,3R)-3-[[4-(3-ciclopropilpropil)-5-metilpiridin-2-il]metil]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-4-oxoazetidín-2-il]metilo (900 mg) como un aceite.

10 Ejemplo de producción 6

Se agitó durante la noche una mezcla de metanosulfonato de [(2S,3R)-3-[[4-(3-ciclopropilpropil)-5-metilpiridin-2-il]metil]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-4-oxoazetidín-2-il]metilo (900 mg), DMF (20 ml) y tioacetato de potasio (400 mg) a 60°C. A la mezcla de reacción obtenida, se le añadió más tioacetato de potasio (400 mg), y se agitó la mezcla adicionalmente a 60°C durante 2 horas. A la mezcla de reacción obtenida, se le añadió agua, seguido de extracción con AcOEt. Se lavó la fase orgánica obtenida secuencialmente con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se concentró la fase orgánica obtenida a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para obtener tioacetato de S-[[[(2R,3R)-3-[[4-(3-ciclopropilpropil)-5-metilpiridin-2-il]metil]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-4-oxoazetidín-2-il]metilo] (440 mg) como un aceite.

20 Ejemplo de producción 7

A una disolución de (3R,4S)-3-(benciloxi)-4-(3-metilbutil)azetidín-2-ona (1,456 g) en EtOH (45,5 ml), se le añadió Pd al 10%/C (que contiene el 50% de agua, 0,73 g), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Se separó por filtración la materia insoluble de la mezcla de reacción obtenida, y luego se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para obtener (3R,4S)-3-hidroxi-4-(3-metilbutil)azetidín-2-ona (760 mg) como un sólido.

30 Ejemplo de producción 8

A una mezcla de tioacetato de S-[[[(2R,3R)-3-[[4-(3-ciclopropilpropil)-5-metilpiridin-2-il]metil]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-4-oxoazetidín-2-il]metilo] (110 mg), DMF (1,1 ml), MeOH (1,1 ml), trifenilmetanotiol (5 mg) y carbonato de potasio (105 mg), se le añadió yodometano (0,05 ml), y se agitó la mezcla resultante durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción obtenida, se le añadió agua, seguido de extracción con AcOEt. Se lavó la fase orgánica obtenida secuencialmente con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se concentró la fase orgánica obtenida a presión reducida para obtener (3R,4R)-3-[[4-(3-ciclopropilpropil)-5-metilpiridin-2-il]metil]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-4-[[metilsulfanil]metil]azetidín-2-ona (100 mg) como un aceite.

40 Ejemplo de producción 9

Se enfrió hasta -78°C una mezcla de 5-[[ciclopropilmetil]sulfonil]-1-fenil-1H-tetrazol (3,32 g) y THF (60 ml) bajo una atmósfera de argón. Se añadió a la misma hexametildisilaziduro de litio (disolución 1,3 M en THF, 11 ml), y se agitó la mezcla durante 30 minutos. A la mezcla de reacción obtenida, se le añadió (2R,3R)-3-(metoximetoxi)-1-(4-metoxifenil)-4-oxoazetidín-2-carbaldehído (3,00 g), y se agitó la mezcla a la misma temperatura que antes durante 30 minutos. Se calentó la mezcla de reacción obtenida hasta temperatura ambiente y se añadió a la misma una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con AcOEt. Se lavó la fase orgánica obtenida con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro. Se concentró la fase orgánica a presión reducida, y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para obtener (3R)-4-(2-ciclopropilvinil)-3-(metoximetoxi)-1-(4-metoxifenil)azetidín-2-ona (1,73 g) como un sólido.

55 Ejemplo de producción 10

A una disolución de (3R)-4-(2-ciclopropilvinil)-3-(metoximetoxi)-1-(4-metoxifenil)azetidín-2-ona (831 mg) en tolueno (25 ml), se le añadió PtO₂ (61 mg), y se agitó la mezcla a 0°C durante 6 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Se separó por filtración la materia insoluble de la mezcla de reacción obtenida, y luego se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para obtener (3R,4S)-4-(2-ciclopropilmetil)-3-(metoximetoxi)-1-(4-metoxifenil)azetidín-2-ona (574 mg) como un aceite.

60 Ejemplo de producción 11

A una mezcla de (3R,4S)-4-(2-ciclopropilmetil)-3-(metoximetoxi)-1-(4-metoxifenil)azetidín-2-ona (1,24 g), MeCN (30 ml) y agua (15 ml), se le añadió nitrato de amonio y cerio (IV) (6,3 g) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla

resultante durante 30 minutos. A la mezcla de reacción obtenida, se le añadieron agua y una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio con agitación, y luego se añadió una disolución acuosa al 2% de bisulfito de sodio. Se filtró la mezcla de reacción obtenida a través de una capa de celita, y se extrajo el filtrado con CHCl_3 . Se lavó la fase orgánica obtenida con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para obtener (3R,4S)-4-(2-ciclopropiletil)-3-(metoximetoxi)azetidín-2-ona (601 mg) como un sólido.

Ejemplo de producción 12

Se agitó a 90°C una mezcla de (3R,4S)-4-(2-ciclopropiletil)-3-(metoximetoxi)azetidín-2-ona (591 mg), 1,2-dicloroetano (15,4 ml), cloro(metoxi)metano (1,5 ml), y DIPEA (4 ml) durante 12 horas. Se permitió que se enfriase hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción obtenida, y luego se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con AcOEt. Se lavó la fase orgánica obtenida con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se concentró la fase orgánica a presión reducida, y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para obtener (3R,4S)-4-(2-ciclopropiletil)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (609 mg) como un aceite.

Ejemplo de producción 13

A una mezcla de (3R)-4-(2-ciclobutivinil)-3-(metoximetoxi)-1-(4-metoxifenil)azetidín-2-ona (1,06 g) y CH_2Cl_2 (24 ml), se le añadió hexafluorofosfato de (1,5-ciclooctadieno)(piridina)(triciclohexilfosfina)iridio (I) (270 mg) y se agitó la mezcla resultante durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. Se concentró la mezcla de reacción obtenida a presión reducida, y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para obtener (3R,4S)-4-(2-ciclobutiletil)-3-(metoximetoxi)-1-(4-metoxifenil)azetidín-2-ona (960 mg) como un aceite.

Ejemplo de producción 14

A una mezcla de (4-bromo-5-metilpiridin-2-il)metanol (10 g), (3-ciclopropilprop-1-in-1-il)(trimetil)silano (12,1 g), Et_3N (42 ml), fluoruro de tetra-n-butilamonio (disolución 1 M en THF, 74 ml) y MeCN (80 ml), se le añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,69 g) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla obtenida a 85°C durante 2,5 horas. Se permitió que se enfriase hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción obtenida y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para obtener [4-(3-ciclopropilprop-1-in-1-il)-5-metilpiridin-2-il]metanol (7,65 g) como un aceite.

Ejemplo de producción 15

Se disolvió {(1S)-1-[(4R)-4-[[4-(3-ciclopropilprop-1-in-1-il)-5-metilpiridin-2-il]metil]-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]-3-metilbutil}carbamato de terc-butilo (3,0 g) en EtOH (132 ml), y se filtró la disolución. Se hizo reaccionar el filtrado obtenido en un aparato de reacción de hidrogenación de flujo continuo (H-Cube(R); fabricado por ThalesNano Nanotechnology Inc.) usando Pd al 10%/C CatCart(R) (fabricado por ThalesNano Nanotechnology Inc., 70 x 4 mm) como catalizador de tipo cartucho a una velocidad de flujo de 1,0 ml/min, una temperatura de 60°C y una presión de 50 bar. Se concentró la mezcla obtenida a presión reducida para obtener {(1S)-1-[(4R)-4-[[4-(3-ciclopropilpropil)-5-metilpiridin-2-il]metil]-2, 2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]-3-metilbutil}carbamato de terc-butilo (3,1 g) como un sólido espumoso.

Ejemplo de producción 16

Se enfrió con hielo una mezcla de dietilzinc (disolución 1,09 M en hexano, 36 ml) y CH_2Cl_2 (40 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y se añadió gota a gota a la misma una mezcla de TFA (3 ml) y CH_2Cl_2 (15 ml). Se agitó la mezcla de reacción obtenida durante 20 minutos con enfriamiento con hielo, y luego se añadió gota a gota a la misma una mezcla de diyodometano (3,2 ml) y CH_2Cl_2 (15 ml) a la misma temperatura que antes. Se agitó la mezcla de reacción durante 20 minutos con enfriamiento con hielo y luego se añadió lentamente a la misma una mezcla de (6S)-6-(but-3-en-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-carboxilato de etilo (950 mg) y CH_2Cl_2 (15 ml) a la misma temperatura que antes. Se agitó la mezcla de reacción obtenida a temperatura ambiente durante 2 horas, y luego se añadió a la misma ácido clorhídrico 1 M (100 ml) con enfriamiento con hielo. Se separó la fase orgánica, se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para obtener (6S)-6-(2-ciclopropiletil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-carboxilato de etilo (965 mg) como un aceite.

Ejemplo de producción 17

Se agitó a 80°C una mezcla de ácido (2S,3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxi-5-metilhexanoico (19,0 g), tolueno (140 ml), 2,2-dimetoxipropano (95 ml) y p-toluenosulfonato de piridinio (900 mg) durante 14 horas. Se enfrió con hielo la mezcla de reacción obtenida. Luego, se añadió una disolución acuosa de bicarbonato de sodio a la misma, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se separó la fase orgánica, se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1 M, una disolución acuosa de bicarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se concentró la fase orgánica obtenida a presión reducida para obtener {(1S)-1-[(4S)-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]-3-metilbutil}carbamato de terc-butilo (18,8 g) como un aceite.

10 Ejemplo de producción 18

A una mezcla de [(6S)-6-(2-ciclopropiletil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]metanol (986 mg) y THF (30 ml), se le añadió una mezcla de PBr₃ (0,32 ml) y THF (3 ml) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se vertió la mezcla de reacción obtenida en una mezcla de una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y CH₂Cl₂ enfriada con hielo, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂. Se secaron las fases orgánicas obtenidas sobre sulfato de magnesio anhidro, se diluyeron con tolueno y luego se concentraron hasta aproximadamente 30 ml a presión reducida. De nuevo, se diluyó la mezcla obtenida con tolueno y se concentró hasta aproximadamente 20 ml a presión reducida (mezcla B). se enfrió con un baño de hielo seco-acetona una mezcla de (3R,4S)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-4-[[[(trisiopropilsilil)oxi]metil]azetidín-2-ona (1,5 g) y THF (20 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió a la misma LDA (disolución 1,09 M en hexano-THF, 5,7 ml) con agitación, y se agitó la mezcla durante 20 minutos. A esta mezcla de reacción, se le añadió gota a gota la mezcla B, y luego se agitó la mezcla resultante durante 1,5 horas mientras se enfriaba con un baño de hielo seco-acetona. A la mezcla de reacción obtenida, se le añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y luego se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se extrajo con AcOEt. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl₃/AcOEt) para obtener (3R,4S)-3-[[[(6S)-6-(2-ciclopropiletil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]metil]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-4-[[[(trisiopropilsilil)oxi]metil]azetidín-2-ona (1,97 g) como un aceite.

30 Ejemplo de producción 19

A una mezcla de N-(terc-butoxicarbonil)-L-serina (20 g) y DMF (480 ml), se le añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 8,6 g) en 5 porciones divididas con enfriamiento con hielo bajo una atmósfera de nitrógeno con la temperatura interna mantenida por debajo de 5°C, y se agitó la mezcla resultante durante 1 hora con enfriamiento con hielo. A la mezcla de reacción obtenida, se le añadió (2-yodoetil)ciclopropano (24 g), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 14 horas. Se enfrió con hielo la mezcla de reacción obtenida y luego se ajustó el pH a aproximadamente 2,5 con agua y ácido clorhídrico 1 M. Se extrajo la mezcla de reacción obtenida con AcOEt tres veces. Luego, se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadieron MeOH (140 ml) y CH₂Cl₂ (420 ml), luego se añadió (diazometil)(trimetil)silano (disolución 2 M en hexano, 62 ml) gota a gota con enfriamiento con hielo con la temperatura interna mantenida por debajo de 6°C, y luego se agitó la mezcla durante 10 minutos con enfriamiento con hielo y a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción obtenida, se le añadió AcOH, y luego se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para obtener N-(terc-butoxicarbonil)-O-(2-ciclopropiletil)-L-serinato de metilo (6,51 g) como un aceite.

50 Ejemplo de producción 20

A una mezcla de N-(terc-butoxicarbonil)-O-(2-ciclopropiletil)-L-serinato de metilo (6,5 g), dibromometano (8,0 g) y THF (22 ml), se le añadió gota a gota complejo de cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilmagnesio-cloruro de litio (disolución 1 M en THF-tolueno, 91 ml) a -20°C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno con la temperatura interna mantenida por debajo de -11°C, y luego se agitó la mezcla resultante a -15°C durante 2 horas. Se vertió la mezcla de reacción en una mezcla de una disolución acuosa al 5% de ácido cítrico y AcOEt enfriada con hielo por adelantado, y luego se agitó la mezcla resultante durante 10 minutos. Se separó la fase orgánica de la fase acuosa, y se lavó la fase orgánica obtenida con una disolución acuosa de ácido cítrico al 5% tres veces y luego se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida para obtener un residuo que contenía [(2S)-4,4-dibromo-1-(2-ciclopropiletoxi)-3-oxobutan-2-il]carbamato de terc-butilo (10,7 g) como un aceite.

60 Ejemplo de producción 21

A una mezcla de [(2S)-4,4-dibromo-1-(2-ciclopropiletoxi)-3-oxobutan-2-il]carbamato de terc-butilo (9,6 g) y tolueno (76 ml), se le añadió gota a gota una disolución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (57 ml) a lo largo de 15 minutos con enfriamiento con hielo, y luego se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción obtenida, se le añadieron tolueno y agua, y se separó la fase acuosa de la capa orgánica. Se

extrajo la fase orgánica con agua dos veces. Se combinaron los extractos con la fase acuosa obtenida anteriormente, y luego se añadió AcOEt a los mismos. Se enfrió con hielo la mezcla obtenida y, luego, se ajustó el pH de la fase acuosa a aproximadamente 1,5 con ácido clorhídrico 2 M. Se separó la fase orgánica de la fase acuosa, y se extrajo la fase acuosa con AcOEt tres veces. Se combinaron las fases orgánicas obtenidas y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró la fase orgánica obtenida a presión reducida para obtener ácido (3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(2-ciclopropiletoksi)-2-hidroxitbutanoico (4,53 g) como un aceite.

Ejemplo de producción 22

Se agitó a 90°C una mezcla de (3R,4S)-3-[(4-cloropiridin-2-il)metil]-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (50,0 mg), ácido ciclopropilborónico (36,2 mg), diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio (31,0 mg), fosfato de tripotasio (59,5 mg), DOX (1,0 ml) y agua (0,14 ml) durante 18 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se permitió que se enfriase hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción obtenida, y se añadieron a la misma ácido ciclopropilborónico (24,0 mg) y diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio (21,0 mg). Se agitó la mezcla de reacción obtenida a 90°C durante 24 horas. Se permitió que se enfriase hasta temperatura ambiente la mezcla obtenida, y se añadió a la misma una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con AcOEt. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para obtener (3R,4S)-3-[(4-ciclopropilpiridin-2-il)metil]-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (41 mg) como un aceite.

Ejemplo de producción 23

A una disolución de (3-bromo-2-metilpropil)ciclopropano (400 mg) en DMF (5 ml), se le añadieron trifenilfosfina (77 mg), CuI (43 mg), bis(pinacolato)diboro (750 mg) y metóxido de litio (disolución al 10% en MeOH, 1,72 g) bajo una atmósfera de argón, y se agitó la mezcla vigorosamente a temperatura ambiente durante 18 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió AcOEt, y se retiró por filtración la materia insoluble a través de una capa de celita. Se concentró el filtrado obtenido a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/Et₂O) para obtener 2-(3-ciclopropil-2-metilpropil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (410 mg) como un aceite.

A una disolución del 2-(3-ciclopropil-2-metilpropil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (300 mg) así obtenido en MeCN (3 ml), se le añadió una disolución de fluoruro de hidrógeno y potasio (330 mg) en agua (0,8 ml) con enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla de reacción obtenida a la misma temperatura que antes durante 20 minutos. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se lavó el residuo obtenido con acetona. Se concentró la fase orgánica obtenida a presión reducida. Al residuo, se le añadió Et₂O, y se recogió por filtración el material insoluble resultante para obtener (3-ciclopropil-2-metilpropil)(trifluoro)borato de potasio (200 mg) como un sólido.

Ejemplo de producción 24

Se agitó a 100°C una mezcla de (3R,4S)-3-[(4-cloropiridin-2-il)metil]-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (150 mg), fenoximetiltrifluoroborato de potasio (135 mg), carbonato de cesio (411 mg), dicitclohexil(2',6'-diisopropoxibifenil-2-il)fosfina (19,6 mg), Pd(OAc)₂ (4,7 mg), tolueno (3,0 ml) y agua (0,63 ml) durante 17 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se permitió que se enfriase hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción obtenida y se añadieron a la misma dicitclohexil(2',6'-diisopropoxibifenil-2-il)fosfina (39,2 mg) y Pd(OAc)₂ (9,4 mg). Se agitó la mezcla obtenida a 100°C durante 6 horas. Se permitió que se enfriase hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción obtenida, y se añadió a la misma una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con AcOEt. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para obtener (3R,4S)-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-3-[[4-(fenoximetil)piridin-2-il]metil]azetidín-2-ona (116 mg) como un aceite.

Ejemplo de producción 25

A una disolución mixta de hidruro de diisobutilaluminio (disolución 1,04 M en CH₂Cl₂, 50 ml) y Et₂O (7 ml), se le añadió una disolución de (3-ciclopropilprop-1-in-1-il)(trimetil)silano (6,5 g) en Et₂O (100 ml) con enfriamiento con hielo bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla obtenida a temperatura ambiente durante 1,5 horas y luego se agitó a 40°C durante 2 horas. Posteriormente, se enfrió la mezcla de reacción obtenida hasta -78°C y se añadió gota a gota a la misma una disolución de I₂ (27 g) en THF (100 ml). Se calentó la mezcla obtenida hasta temperatura ambiente, y se añadió a la misma ácido clorhídrico 1 M. Se extrajo la mezcla de reacción obtenida con Et₂O. Se lavó la fase orgánica secuencialmente con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una disolución acuosa al 25% de tiosulfato de sodio. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida para obtener [(1E)-3-ciclopropil-1-yodoprop-1-en-1-il](trimetil)silano (13,3 g) como un aceite.

Se añadió una disolución del [(1E)-3-ciclopropil-1-yodoprop-1-en-1-il](trimetil)silano obtenido (12 g) en MeOH (20 ml) a una disolución de metóxido de sodio (disolución al 28% en MeOH, 25 g) en MeOH (100 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, y se agitó la mezcla a 40°C durante 4 horas. A la mezcla de reacción obtenida, se le añadió agua, seguido de extracción con pentano. Se lavó la fase orgánica obtenida con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida para obtener [(2E)-3-yodoprop-2-en-1-il]ciclopropano (8,9 g) como un aceite.

Ejemplo de producción 26

Se agitó a 50°C una mezcla de [(2E)-3-yodoprop-2-en-1-il]ciclopropano (8,8 g), bis(pinacolato)diboro (21 g), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,88 g), fenóxido de potasio (16,8 g) y tolueno (500 ml) durante 3 horas bajo una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción, se le añadió agua, seguido de extracción con Et₂O. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para obtener 2-[(1E)-3-ciclopropilprop-1-en-1-il]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (3,8 g) como un aceite.

Ejemplo de producción 27

Se agitó a 110°C una mezcla de (3R,4R)-4-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-1-(4-metoxifenil)azetidín-2-ona (21,94 g), 1,2-dicloroetano (300 ml), cloro(metoxi)metano (23,6 ml) y DIPEA (70 ml) durante 12 horas. A la mezcla de reacción obtenida, se le añadió agua, seguido de extracción con CHCl₃. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró la fase orgánica a presión reducida. Se lavó el sólido resultante con una mezcla de disolventes de diisopropil éter y MeOH para obtener (3R,4S)-4-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-(metoximetoxi)-1-(4-metoxifenil)azetidín-2-ona (12,30 g) como un sólido. Luego se concentró el filtrado adicionalmente y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl₃/MeOH) para obtener el mismo compuesto que antes (12,75 g) como un sólido.

Ejemplo de producción 28

Se agitó a temperatura ambiente una mezcla de [4-(3-ciclopropilprop-1-in-1-il)-5-metilpiridin-2-il]metanol (500 mg), EtOH (10 ml) y Pd al 10%/C (que contiene el 50% de agua, 50,2 mg) durante 14 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Se separó por filtración la materia insoluble de la mezcla de reacción obtenida, y luego se concentró el filtrado luego a presión reducida para obtener [4-(3-ciclopropilpropil)-5-metilpiridin-2-il]metanol (507 mg) como un sólido.

Ejemplo de producción 29

Se agitó a 50°C una mezcla de (3R,4S)-4-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-(metoximetoxi)-1-(4-metoxifenil)azetidín-2-ona (3,17 g), AcOH (50 ml) y agua (13 ml) durante 4 horas. Se permitió que se enfriase hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción obtenida y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl₃/MeOH) para obtener (3R,4S)-4-[(1S)-1,2-dihidroxietil]-3-(metoximetoxi)-1-(4-metoxifenil)azetidín-2-ona (2,57 g) como un aceite.

Ejemplo de producción 30

A una mezcla de (3R,4S)-4-[(1S)-1,2-dihidroxietil]-3-(metoximetoxi)-1-(4-metoxifenil)azetidín-2-ona (2,09 g), CH₂Cl₂ (40 ml) y una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (1 ml), se le añadió peryodato de sodio (2,3 g), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción obtenida, se le añadió sulfato de magnesio anhidro, y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se filtró la mezcla de reacción obtenida a través de una capa de celita, y luego se concentró el filtrado a presión reducida para obtener (2R,3R)-3-(metoximetoxi)-1-(4-metoxifenil)-4-oxoazetidín-2-carbaldehído (1,80 g) como un sólido.

Ejemplo de producción 31

A una mezcla de (2R,3R)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-4-oxoazetidín-2-carbaldehído (5,08 g) y THF (50 ml), se le añadió NaBH₄ (1,2 g) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos. A la mezcla de reacción obtenida, se le añadió agua (5 ml), luego se añadió sulfato de magnesio anhidro, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se filtró la mezcla de reacción obtenida y luego se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH) para obtener (3R,4S)-4-(hidroximetil)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (4,43 g) como un aceite.

Ejemplo de producción 32

Se agitó durante la noche a temperatura ambiente una mezcla de (3R,4S)-4-(hidroximetil)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (100 mg), trisopropilclorosilano (0,21 ml), imidazol (140 mg) y DMF (2 ml). Se añadió a

agua la mezcla de reacción obtenida, seguido de extracción con AcOEt. Se lavó la fase orgánica obtenida con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para obtener (3R,4S)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-4-[[tr(isopropilsilil)oxi]metil]azetidín-2-ona (137 mg) como un aceite.

Ejemplo de producción 33

A una disolución de (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-metilpent-4-enoato de etilo (5,7 g) en CH₂Cl₂ (40 ml), se le añadió TFA (12 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción obtenida a presión reducida. Al residuo, se le añadieron THF (60 ml), cloroformiato de bencilo (3,2 ml), bicarbonato de sodio (4,3 g) y agua (60 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se extrajo la mezcla de reacción obtenida con AcOEt. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para obtener (2S)-2-[[benciloxi]carbonil]amino]-4-metilpent-4-enoato de etilo (4,2 g) como un aceite.

Ejemplo de producción 34

A una disolución de N-[(benciloxi)carbonil]-3-(1-metilciclopropil)-L-alaninato de etilo (3,8 g) en EtOH (76 ml), se le añadió Pd al 10%/C (que contiene el 50% de agua, 0,95 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Se separó por filtración la materia insoluble de la mezcla de reacción obtenida, y luego se concentró el filtrado a presión reducida. A una disolución del residuo obtenido en THF (76 ml), se le añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (2,85 g) y DIPEA (2,3 ml) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se vertió la mezcla de reacción obtenida en una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con AcOEt. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para obtener N-(terc-butoxicarbonil)-3-(1-metilciclopropil)-L-alaninato de etilo (3,2 g) como un aceite.

Ejemplo de producción 35

Se enfrió fluoruro de hidrógeno-piridina (25 g) hasta -10°C (baño de hielo-MeOH) y se añadió a esto sal de (2S)-2-amino-4-metilpent-4-enoato de etilo del ácido mono-[[1R,4S]-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-il]metanosulfónico (7,5 g) en pequeñas porciones con la temperatura interna mantenida por debajo de -5°C. Se agitó la mezcla de reacción obtenida a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se enfrió de nuevo en un baño de hielo-MeOH, y se añadió a la misma una disolución acuosa saturada de acetato de amonio. Posteriormente, se ajustó el pH de la mezcla de reacción a aproximadamente 9,5 con una disolución acuosa al 28% de amoniaco. Se extrajo la mezcla obtenida con metil-terc-butil éter tres veces. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadió THF (50 ml), luego se le añadieron DIPEA (3,3 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (3,86 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante 4 horas. Se concentró la mezcla de reacción obtenida a presión reducida. Al residuo, se le añadió agua, seguido de extracción con AcOEt. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para obtener N-(terc-butoxicarbonil)-4-fluoro-L-leucinato de etilo (2,65 g) como un aceite.

Ejemplo de producción 36

A una mezcla de 1,2,4-triazin-3-carboxilato de etilo (1,25 g), (3S)-3-(but-3-en-1-il)ciclopentanona (1,14 g) y CHCl₃ (12,5 ml), se le añadió pirrolidina (0,75 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción obtenida a 40°C durante 4 horas. Se enfrió con hielo la mezcla de reacción obtenida y se diluyó con CHCl₃ (12,5 ml), y luego se añadió a la misma ácido m-cloroperbenzoico (que contiene aproximadamente el 25% de agua, 1,88 g) en varias porciones con la temperatura interna mantenida por debajo de 13°C. Se agitó la mezcla de reacción obtenida a temperatura ambiente durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción obtenida de nuevo con hielo. Se añadió a la misma ácido m-cloroperbenzoico (que contenía aproximadamente el 25% de agua, 400 mg) en varias porciones, y luego se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción obtenida, se le añadieron una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una disolución acuosa al 5% de sulfito de sodio con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se extrajo con CHCl₃. Se lavó la fase orgánica obtenida con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (hexano/AcOEt) y luego mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para obtener (1) (6S)-6-(but-3-en-1-ilo)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-carboxilato de etilo (960 mg) y (2) (5S)-5-(but-3-en-1-ilo)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-carboxilato de etilo (487 mg) como aceites.

Ejemplo de producción 37

A una mezcla de (6S)-6-(2-ciclopropiletil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-carboxilato de etilo (954 mg) y MeOH (30 ml), se le añadió NaBH₄ (1,12 g) en varias porciones con enfriamiento con hielo bajo una atmósfera de nitrógeno. Se calentó gradualmente la mezcla de reacción obtenida hasta temperatura ambiente a lo largo de 2 horas y luego se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A la mezcla de reacción obtenida, se le añadió acetona y luego se concentró la mezcla a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadieron AcOEt y una disolución acuosa de cloruro de sodio. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con AcOEt. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para obtener [(6S)-6-(2-ciclopropiletil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]metanol (715 mg) como un aceite.

Ejemplo de producción 38

A una mezcla de (1-metilciclopropil)metanol (887 mg), trifenilfosfina (2,8 g), imidazol (725 mg), MeCN (3 ml) y Et₂O (10 ml), se le añadió I₂ (2,8 g), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se separó por filtración la materia insoluble de la mezcla de reacción obtenida. Al filtrado, se le añadieron hexano (20 ml) y gel de sílice, y se retiró por filtración la materia insoluble de nuevo. Se concentró el filtrado obtenido a presión reducida para obtener 1-(yodometil)-1-metilciclopropano (1,9 g) como un aceite.

Ejemplo de producción 39

Se agitó a temperatura ambiente una mezcla de [(4S)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol-5,5'-diil]bis[bis(3,5-di-terc-butil-4-metoxifenil)fosfina] (160 mg), acetato de cobre (II) monohidratado (27,0 mg) y tolueno (10 ml; usado después de burbujearse con gas argón durante 30 minutos) durante 2 horas bajo una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción obtenida, se le añadió polimetilhidrosiloxano (1,77 g), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción obtenida, se le añadió una mezcla de 3-(but-3-en-1-il)ciclopent-2-en-1-ona (2,0 g) y tolueno (12 ml; usado después de burbujearse con gas argón durante 30 minutos) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 13 horas. Se diluyó la mezcla de reacción obtenida con THF (30 ml), y se añadió a la misma una disolución acuosa 3 M de hidróxido de sodio (20 ml) con enfriamiento con hielo. Se calentó la mezcla de reacción obtenida hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas, y luego se añadió agua a la misma, seguido de extracción con Et₂O. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró hasta aproximadamente 15 ml a presión reducida. Se purificó la mezcla obtenida mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/Et₂O) para obtener (3S)-3-(but-3-en-1-il)ciclopentanona (1,20 g) como un aceite.

Ejemplo de producción 40

Se agitó a temperatura ambiente una mezcla de [(4R)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol-5,5'-diil]bis[bis(3,5-di-terc-butil-4-metoxifenil)fosfina] (621 mg), acetato de cobre (II) monohidratado (105 mg) y tolueno (25 ml; usado después de burbujearse con gas argón durante 30 minutos o más) durante 2 horas bajo una atmósfera de argón. A la mezcla de reacción obtenida, se le añadió polimetilhidrosiloxano (4,23 g), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción obtenida, se le añadió una mezcla de 3-(but-3-en-1-il)ciclopent-2-en-1-ona (4,78 g) y tolueno (28 ml; usado después de burbujearse con gas argón durante 30 minutos) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 13 horas. Se diluyó la mezcla de reacción obtenida con THF (70 ml), y se añadió a la misma una disolución acuosa 3 M de hidróxido de sodio (50 ml) con enfriamiento con hielo. Se calentó la mezcla de reacción obtenida hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas, y luego se añadió agua a la misma, seguido de extracción con Et₂O. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró hasta aproximadamente 25 ml a presión reducida. Se purificó la mezcla obtenida mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/Et₂O) para obtener (3R)-3-(but-3-en-1-il)ciclopentanona (3,74 g) como un aceite.

Ejemplo de producción 41

Se agitó a temperatura ambiente una mezcla de 4-metilpentanal (1,1 g), (2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-amina (1,29 g), CH₂Cl₂ (21,9 ml) y sulfato de magnesio anhidro (3,97 g) durante 2 horas. Se separó por filtración la materia insoluble de la mezcla de reacción obtenida, y luego se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para obtener (2R,SR)-2,5-dimetil-N-[(1E)-4-metilpentiliden]pirrolidin-1-amina (1,63 g) como un aceite.

Ejemplo de producción 42

Se enfrió con hielo una mezcla de (5R)-5-(2-ciclopropiletil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-carboxilato de etilo (1,41 g) y CH₂Cl₂ (35 ml). Luego, se añadió a la misma ácido m-cloroperbenzoico (que contenía aproximadamente el 25% de agua, 1,9 g), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción obtenida, se le añadió una disolución acuosa al 10% de tiosulfato de sodio, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se extrajo la mezcla de reacción obtenida con CHCl₃. Se lavó la fase orgánica secuencialmente con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a

presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl₃/MeOH) para obtener 2-óxido de (5R)-5-(2-ciclopropiletil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-carboxilato de etilo (1,5 g) como un aceite.

5 Ejemplo de producción 43

Se agitó a temperatura ambiente una mezcla de (3R,4S)-3-(benciloxi)-1-[(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-4-(3-metilbutil)azetidín-2-ona (470 mg), MeOH (15,5 ml) y monoperóxifalato de magnesio hexahidratado (1,3 g) durante 2 horas. A la mezcla de reacción obtenida, se le añadió agua, seguido de extracción con CHCl₃. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para obtener (3R,4S)-3-(benciloxi)-4-(3-metilbutil)azetidín-2-ona (188 mg) como un sólido.

15 Ejemplo de producción 44

A una mezcla de 2-óxido de (5R)-5-(2-ciclopropiletil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-carboxilato de etilo (1,5 g) y 1,2-dicloroetano (30 ml), se le añadió cloruro de dimetilcarbamoilo (1,6 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción obtenida, se le añadió cianuro de trimetilsililo (3 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 14 horas. A la mezcla de reacción obtenida, se le añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con CHCl₃. Se lavó la fase orgánica obtenida con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para obtener (5R)-3-ciano-5-(2-ciclopropiletil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-carboxilato de etilo (1,17 g) como un aceite.

25 Ejemplo de producción 45

A una mezcla de (5R)-3-ciano-5-(2-ciclopropiletil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-carboxilato de etilo (1,17 g) y MeOH (15 ml), se le añadió una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (10 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción obtenida, se le añadieron ácido clorhídrico 1 M (13 ml) y DOX (15 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se ajustó el pH de la mezcla de reacción obtenida a aproximadamente 7 con una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio y se extrajo con CHCl₃. Se lavó la fase orgánica obtenida con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se concentró la fase orgánica obtenida a presión reducida para obtener ácido (5R)-5-(2-ciclopropiletil)-3-(metoxicarbonil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-carboxílico (990 mg) como un aceite.

35 Ejemplo de producción 46

Se agitó a 190°C una mezcla de ácido (5R)-5-(2-ciclopropiletil)-3-(metoxicarbonil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-carboxílico (990 mg), Cu₂O (25 mg), 1,10-fenantrolina (63 mg), quinolina (2 ml) y N-metil-2-pirrolidona (8 ml) durante 10 minutos con irradiación de microondas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se permitió que se enfriase hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción obtenida, y luego se añadió agua a la misma, seguido de extracción con AcOEt. Se lavó la fase orgánica obtenida con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se concentró la fase orgánica obtenida a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para obtener (5R)-5-(2-ciclopropiletil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-carboxilato de metilo (59 mg) como un aceite.

45 Ejemplo de producción 47

50 A una mezcla de 2-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-5-hidroxi-4H-piran-4-ona (4 g), carbonato de potasio (3 g) y DMF (40 ml), se le añadió yodometano (1,2 ml), luego se añadió DMF (20 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción obtenida, se le añadió agua, seguido de extracción con AcOEt. Se lavó la fase orgánica obtenida secuencialmente con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se concentró la fase orgánica obtenida a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para obtener 2-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-5-metoxi-4H-piran-4-ona (5,32 g) como un aceite.

60 A una disolución de la 2-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-5-metoxi-4H-piran-4-ona obtenida (5,32 g) en EtOH (100 ml), se le añadió disolución acuosa al 28% de amoníaco (100 ml), y se agitó la mezcla a 60°C durante 8 horas. A la mezcla de reacción obtenida, se le añadió una disolución acuosa saturada de carbonato de potasio, seguido de extracción con una disolución mixta de CHCl₃:isopropanol = 10:1 tres veces. Se lavó la fase orgánica obtenida secuencialmente con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se concentró la fase orgánica obtenida a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl₃/MeOH) para obtener 2-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-5-metoxipiridin-4-ol (1,5 g) como un sólido.

Ejemplo de producción 48

A una disolución de 2-({terc-butil(dimetil)silil}oxi)metil-5-metoxipiridin-4-ol (1 g) y Et₃N (1 ml) en CH₂Cl₂ (20 ml), se le añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (1 ml) con enfriamiento con hielo bajo una atmósfera de nitrógeno, y se agitó la mezcla a la misma temperatura que antes durante 1 hora. A la mezcla de reacción obtenida, se le añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio con enfriamiento con hielo, seguido de extracción con AcOEt. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para obtener trifluorometanosulfonato de 2-({terc-butil(dimetil)silil}oxi)metil-5-metoxipiridin-4-ilo (1,35 g) como un aceite.

Ejemplo de producción 49

Bajo una atmósfera de argón, se agitó a 90°C una mezcla de [(1S)-1-((4R)-4-[(4-bromo-5-metilpiridin-2-il)metil]-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il)-3-metilbutil]carbamato de terc-butilo (77 mg), 3-metil-1-butino (0,05 ml), Et₃N (0,155 ml), DMF (0,77 ml) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (23 mg) durante 30 minutos con irradiación de microondas. A la mezcla de reacción obtenida, se le añadió agua, seguido de extracción con AcOEt. Se lavó la fase orgánica obtenida con agua dos veces y luego se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para obtener ((1S)-1-[(4R)-2,2-dimetil-4-[[5-metil-4-(3-metilbut-1-in-1-il)piridin-2-il]metil]-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]-3-metilbutil]carbamato de terc-butilo (68,8 mg) como un sólido.

Ejemplo de producción 50

A una disolución de 2-({terc-butil(dimetil)silil}oxi)metil-5-ciclopropil-4H-piran-4-ona (1,55 g) en EtOH (35 ml), se le añadió disolución acuosa al 28% de amoniaco (35 ml), y se agitó la mezcla durante la noche a 60°C. Se concentró la mezcla de reacción obtenida a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl₃/MeOH). Al compuesto obtenido, se le añadió DMF (20 ml), luego se le añadieron Et₃N (2 ml), terc-butil(cloro)dimetilsilano (2 g) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (10 mg) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción obtenida, se le añadieron adicionalmente Et₃N (4 ml) y terc-butil(cloro)dimetilsilano (2 g) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas.

A la mezcla de reacción obtenida, se le añadió agua, seguido de extracción con AcOEt. Se lavó la fase orgánica obtenida secuencialmente con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se concentró la fase orgánica obtenida a presión reducida. Al residuo, se le añadieron CHCl₃ (20 ml) y ácido fórmico (0,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción obtenida, se le añadió agua, seguido de extracción con AcOEt. Se lavó la fase orgánica obtenida secuencialmente con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se concentró la fase orgánica obtenida a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl₃/MeOH) para obtener 2-({terc-butil(dimetil)silil}oxi)metil-5-ciclopropilpiridin-4-ol (733 mg) como un sólido.

Ejemplo de producción 51

A 1-óxido de 4-bencil-2,5-dimetilpiridina (334 mg), se le añadió anhídrido acético (6 ml), y se agitó la mezcla a 85°C durante 1 hora. Se permitió que se enfriase hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción obtenida y luego se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadieron MeOH (6 ml) y carbonato de potasio (500 mg), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción obtenida, se le añadió agua, seguido de extracción con CHCl₃. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (hexano/AcOEt) para obtener (4-bencil-5-metilpiridin-2-il)metanol (175 mg) como un sólido.

Ejemplo de producción 52

Se enfrió hasta -78°C una mezcla de trimetilsililacetileno (25 ml) y THF (170 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, y se añadió gota a gota a la misma n-butil-litio (disolución 1,6 M en hexano, 115 ml). Se agitó la mezcla de reacción obtenida durante 15 minutos con enfriamiento con hielo y luego se enfrió de nuevo hasta -78°C. A la mezcla de reacción obtenida, se le añadió triamida del ácido N,N,N',N',N",N"-hexametilfosfórico (32 ml), y se agitó la mezcla a la misma temperatura que antes durante 30 minutos. Luego, se añadió gota a gota a la misma (2-bromoetil)ciclopropano (27 g) a lo largo de 5 minutos o más, y se agitó la mezcla a la misma temperatura que antes durante 30 minutos. Se calentó la mezcla de reacción obtenida hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. A la mezcla de reacción obtenida, se le añadió agua con enfriamiento con hielo, y se separó la fase orgánica. Se lavó la fase orgánica obtenida con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida para obtener (4-ciclopropilbut-1-in-1-il)(trimetil)silano (31,8 g) como un aceite.

Ejemplo de producción 53

5 Se agitó a 100°C una mezcla de (3R,4S)-3-[(4-cloropiridin-2-il)metil]-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (150 mg), 1-metoxi-2-vinilbenceno (0,57 ml), N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina (0,12 ml), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (96,0 mg), bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (107 mg) y DOX (3 ml) durante 24 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se permitió que se enfriase hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción obtenida. A esto se le añadió gel de sílice básica, y se concentró la mezcla a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (hexano/AcOEt) para obtener

10 (3R,4S)-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-3-({4-[(E)-2-(2-metoxifenil)vinil]piridin-2-il}metil)azetidín-2-ona (139 mg) como un aceite.

Ejemplo de producción 54

15 Se agitó a temperatura ambiente una mezcla de {(1S)-1-[(4R)-4-[[6-(benciloxi)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1-il]metil]-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]-3-metilbutil}carbamato de terc-butilo (100 mg), PtO₂ (20 mg) y THF (2 ml) durante 30 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Se separó por filtración la materia insoluble de la mezcla de reacción obtenida, y luego se concentró el filtrado a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadieron THF (2 ml) y PtO₂ (20 mg), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 14 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Se separó por filtración la materia insoluble de la mezcla de reacción obtenida, y luego se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para obtener {(1S)-1-[(4R)-4-[[6-(ciclohexilmetoxi)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1-il]metil]-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]-3-metilbutil}carbamato de terc-butilo (93,2 mg) como un sólido.

20

Ejemplo de producción 55

25 Se calentó hasta 80°C una mezcla de (2R,5R)-2,5-dimetil-N-[(1E)-4-metilpentiliden]pirrolidín-1-amina (1,62 g), Et₃N (9,2 ml) y tolueno (48 ml), y se añadió cloruro de benciloxiacetilo (disolución 0,4 M en tolueno, 83 ml) a lo largo de 4 horas con agitación. Se permitió que se enfriase hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción, y luego se añadió a la misma una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con AcOEt. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para obtener (3R,4S)-3-(benciloxi)-1-[(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidín-1-il]-4-(3-metilbutil)azetidín-2-ona (2,02 g) como un aceite.

30

Ejemplo de producción 56

35 A una mezcla de 4-cloro-2-(clorometil)piridina (7 g) y THF (100 ml), se le añadió yoduro de sodio (6,8 g, secado a vacío a 30°C durante 7 horas y adicionalmente a temperatura ambiente durante 5 días) bajo una atmósfera de nitrógeno, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió sulfato de sodio anhidro (3 g) secado a vacío a 50°C durante 4 horas, y se agitó la mezcla adicionalmente durante 30 minutos (mezcla C).

40

45 Se enfrió una disolución de (3R,4S)-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (5 g) en THF (50 ml) con un baño de hielo seco-acetona bajo una atmósfera de nitrógeno y se añadió lentamente a la misma LDA (disolución 1,12 M en hexano-THF, 25 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos mientras se enfriaba con un baño de hielo seco-acetona. Luego, se añadió gota a gota a la misma la mezcla C, y se agitó la mezcla resultante adicionalmente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción obtenida, se le añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y luego se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se extrajo con AcOEt dos veces. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para obtener (3R,4S)-3-[(4-cloropiridin-2-il)metil]-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (5,44 g) como un aceite.

50

Ejemplo de producción 57

55 A una mezcla de (6-etil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il)metanol (210 mg) y THF (6 ml), se le añadió una mezcla de PBr₃ (0,11 ml) y THF (1 ml) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se vertió la mezcla de reacción obtenida en una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y AcOEt con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla obtenida a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con AcOEt. Se combinaron las fases orgánicas obtenidas y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se diluyó la fase orgánica obtenida con tolueno y luego se concentró hasta aproximadamente 10 ml a presión reducida. De nuevo, se diluyó la mezcla obtenida con tolueno y se concentró hasta aproximadamente 5 ml a presión reducida (mezcla D). se enfrió una mezcla de (3R,4S)-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (210 mg) y THF (3 ml) con un baño de hielo seco-acetona bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió a la misma LDA (disolución 1,09 M en hexano-THF, 1,3 ml) con agitación, y se agitó la mezcla durante 25 minutos. A esta mezcla de reacción, se añadió le gota a gota la mezcla D, y se agitó la mezcla resultante durante 1 hora con enfriamiento con un baño de hielo seco-acetona. A la

60

65

mezcla de reacción obtenida, se le añadió ácido propiónico (0,10 ml), y luego se calentó la mezcla hasta 0°C y se agitó a la misma temperatura que antes durante 20 minutos. A la mezcla de reacción obtenida, se le añadió dimetilamina (disolución 2 M en THF, 0,91 ml), y luego se agitó la mezcla durante 20 minutos con enfriamiento con hielo. A la mezcla de reacción obtenida, se le añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con AcOEt. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida para obtener una mezcla que contiene dos diastereómeros de (3R,4S)-3-[(6-etil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il)metil]-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona. Se purificó la mezcla obtenida mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para obtener respectivamente (1) un diastereómero menos polar (136 mg) y (2) un diastereómero más polar (103 mg) como aceites.

Ejemplo de producción 58

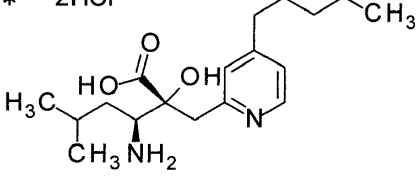
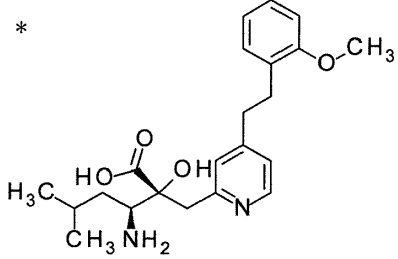
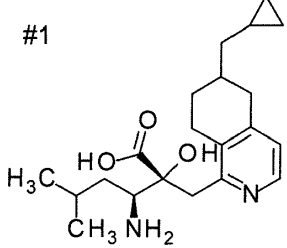
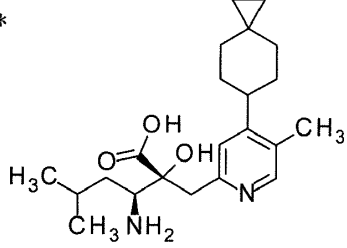
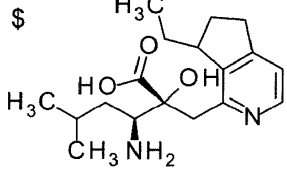
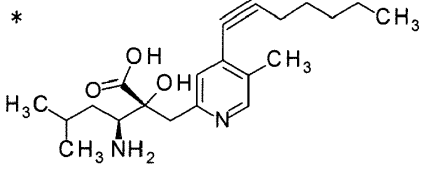
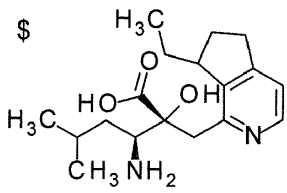
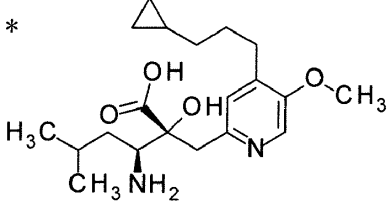
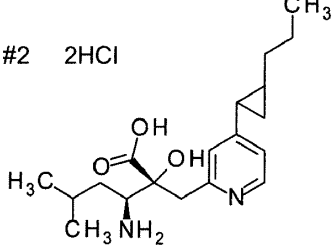
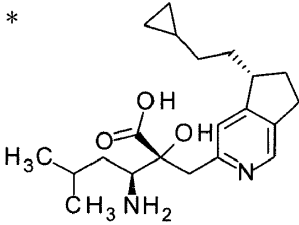
A una mezcla de (3R,4S)-3-[(4-bromo-5-metilpiridin-2-il)metil]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-4-[[[(trisisopropilsilil)oxi]metil]azetidín-2-ona (2 g), (4-ciclopropilbut-1-in-1-il)(trimetil)silano (1,8 g), Et₃N (3,6 ml), DMF (20 ml) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,5 g), se le añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio (disolución 1 M en THF, 11 ml) bajo una atmósfera de argón. Se dividió la mezcla obtenida en dos porciones, cada una de las cuales se agitó a 90°C durante 1 hora con irradiación de microondas. Se permitió que se enfriasen cada una de las mezclas de reacción obtenidas hasta temperatura ambiente y luego se combinaron, y se añadió agua a las mismas, seguido de extracción con AcOEt. Se lavó la fase orgánica obtenida secuencialmente con agua, una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para obtener (3R,4S)-3-[[4-(4-ciclopropilbut-1-in-1-il)-5-metilpiridin-2-il]metil]-4-(hidroximetil)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (1,28 g) como un aceite.

Los compuestos de ejemplos de producción que se muestran en las tablas que se describirán más adelante se produjeron de la misma manera que en el método descrito en cualquiera de los ejemplos de producción 1-58 anteriores. Las tablas que se describirán más adelante muestran la estructura, los datos fisicoquímicos y el método de producción de los compuestos de ejemplos de producción.

[Tabla 3]

| Ej. | Estr. | Ej. | Estr. |
|------|-----------|------|----------------------|
| 1 | <p>*</p> | 4(3) | <p>#1</p> |
| 2 | <p>*</p> | 5 | <p>*</p> <p>2HCl</p> |
| 3 | <p>*</p> | 6(1) | <p>\$2</p> |
| 4(1) | <p>*</p> | 6(2) | <p>\$2</p> |
| 4(2) | <p>#1</p> | 7 | <p>2HCl</p> <p>*</p> |

[Tabla 4]

| Ej. | Estr. | Ej. | Estr. |
|-------|--|-----|---|
| 8 | <p>* 2HCl</p>  | 12 | <p>*</p>  |
| 9 | <p>#1</p>  | 13 | <p>*</p>  |
| 10(1) | <p>\$</p>  | 14 | <p>*</p>  |
| 10(2) | <p>\$</p>  | 15 | <p>*</p>  |
| 11 | <p>#2 2HCl</p>  | 16 | <p>*</p>  |

[Tabla 5]

| Ej. | Estr. | Ej. | Estr. |
|-----|-----------|-----|----------|
| 17 | <p>*</p> | 22 | <p>*</p> |
| 18 | <p>*</p> | 23 | <p>*</p> |
| 19 | <p>*</p> | 24 | <p>*</p> |
| 20 | <p>#1</p> | 25 | <p>*</p> |
| 21 | <p>*</p> | 26 | <p>*</p> |

[Tabla 6]

| Ej. | Estr. | Ej. | Estr. |
|-----|----------|-----|----------|
| 27 | <p>*</p> | 32 | <p>*</p> |
| 28 | <p>*</p> | 33 | <p>*</p> |
| 29 | <p>*</p> | 34 | <p>*</p> |
| 30 | <p>*</p> | 35 | <p>*</p> |
| 31 | <p>*</p> | 36 | <p>*</p> |

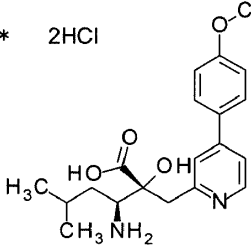
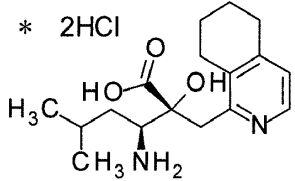
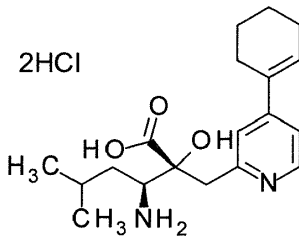
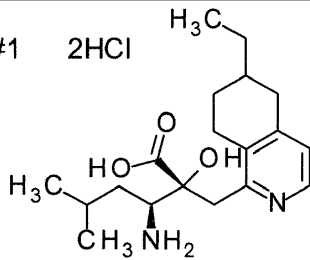
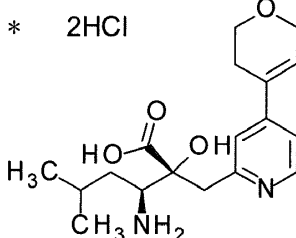
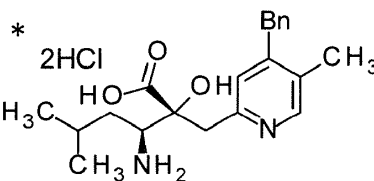
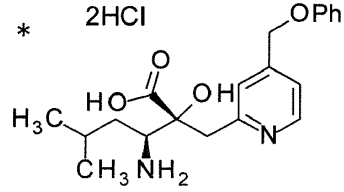
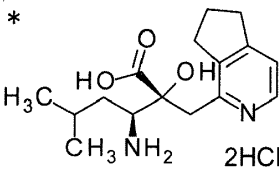
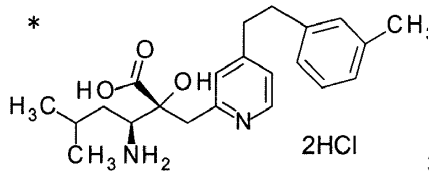
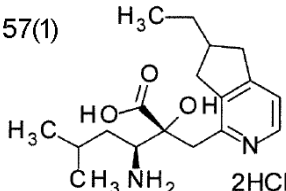
[Tabla 7]

| Ej. | Estr. | Ej. | Estr. |
|-----|---------------------------------------|-----|----------|
| 37 | <p>*</p> <p>Ejemplo de referencia</p> | 42 | <p>*</p> |
| 38 | <p>*</p> | 43 | <p>*</p> |
| 39 | <p>*</p> | 44 | <p>*</p> |
| 40 | <p>*</p> | 45 | <p>*</p> |
| 41 | <p>*</p> | 46 | <p>*</p> |

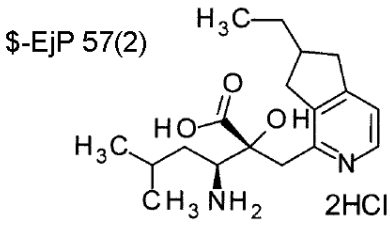
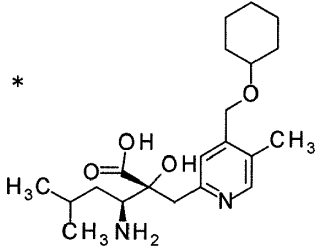
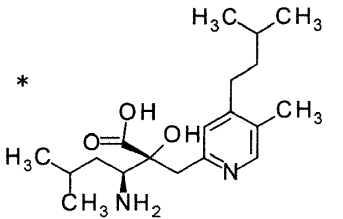
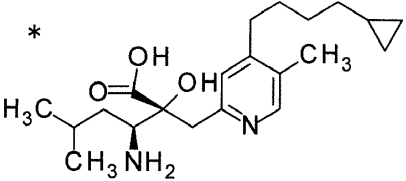
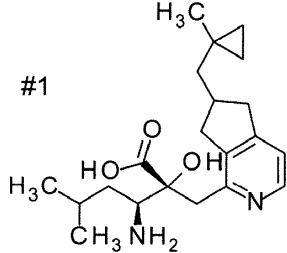
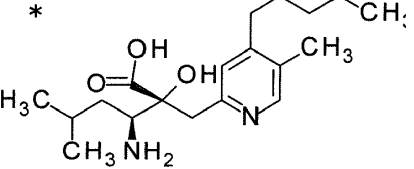
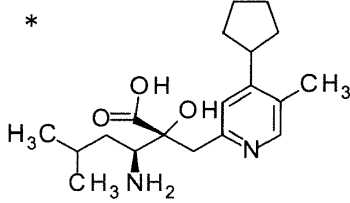
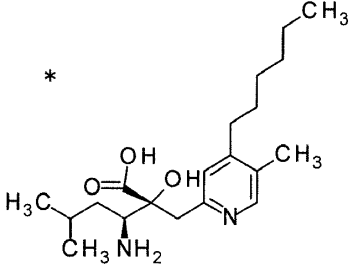
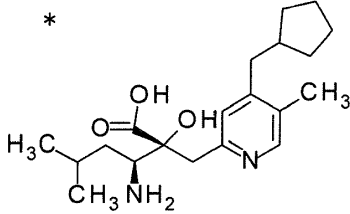
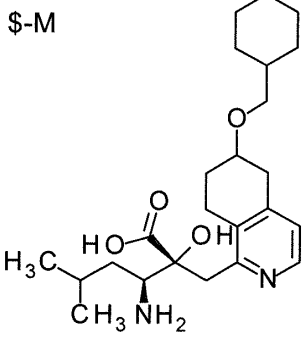
[Tabla 8]

| Ej. | Estr. | Ej. | Estr. |
|-----|-----------------------|-----|---------------|
| 47 | <p>*</p> | 52 | <p>* 2HCl</p> |
| 48 | <p>*</p> | 53 | <p>* 2HCl</p> |
| 49 | <p>*</p> | 54 | <p>* 2HCl</p> |
| 50 | <p>#1</p> | 55 | <p>* 2HCl</p> |
| 51 | <p>#1</p> <p>2HCl</p> | 56 | <p>* 2HCl</p> |

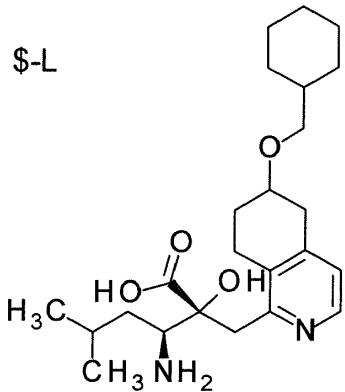
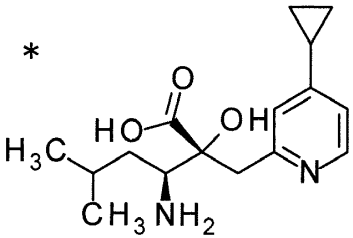
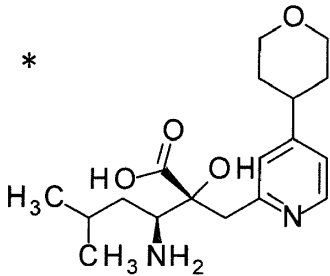
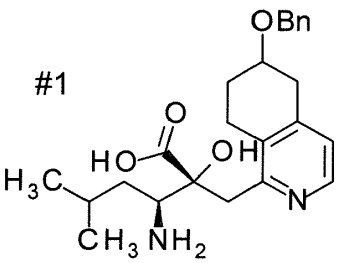
[Tabla 9]

| Ej. | Estr. | Ej. | Estr. |
|-----|--|-----|---|
| 57 | <p>* 2HCl</p>  | 62 | <p>* 2HCl</p>  |
| 58 | <p>* 2HCl</p>  | 63 | <p>#1 2HCl</p>  |
| 59 | <p>* 2HCl</p>  | 64 | <p>* 2HCl</p>  |
| 60 | <p>* 2HCl</p>  | 65 | <p>* 2HCl</p>  |
| 61 | <p>* 2HCl</p>  <p>3</p> | 66 | <p>§-EJP 57(1) 2HCl</p>  |

[Tabla 10]

| Ej. | Estr. | Ej. | Estr. |
|-----|---|-----|--|
| 67 | <p>\$-EjP 57(2)</p>  <p>2HCl</p> | 72 | <p>*</p>  |
| 68 | <p>*</p>  | 73 | <p>*</p>  |
| 69 | <p>#1</p>  | 74 | <p>*</p>  |
| 70 | <p>*</p>  | 75 | <p>*</p>  |
| 71 | <p>*</p>  | 76 | <p>\$-M</p>  |

[Tabla 11]

| Ej. | Estr. | Ej. | Estr. |
|-----|---|-----|---|
| 77 | <p>\$-L</p>  | 79 | <p>*</p>  |
| 78 | <p>*</p>  | 80 | <p>#1</p>  |

ES 2 755 476 T3

[Tabla 12]

| Ej. | Sin. | DATOS |
|------|------|---|
| 1 | - | ESI+: 353,1 ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: -0,01 - 0,04 (2 H, m), 0,37 - 0,42 (2 H, m), 0,66 - 0,77 (1 H, m), 1,21 - 1,28 (2 H, m), 1,56 - 1,66 (2 H, m), 1,97 (3 H, s), 2,21 (3 H, s), 2,31 (1 H, dd, <i>J</i> = 14,3, 10,4 Hz), 2,55 (2 H, dd, <i>J</i> = 8,8, 6,8 Hz), 2,89 (1 H, d, <i>J</i> = 13,7 Hz), 2,93 (1 H, dd, <i>J</i> = 14,5, 2,3 Hz), 3,05 (1 H, dd, <i>J</i> = 10,6, 2,3 Hz), 3,11 (1 H, d, <i>J</i> = 13,7 Hz), 7,05 (1 H, s), 8,18 (1 H, s) |
| 2 | - | ESI+: 365,1 |
| 3 | - | ESI+: 361,2 ¹ H-RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: -0,09 - -0,02 (2 H, m), -0,02 - 0,04 (2 H, m), 0,28 - 0,35 (2 H, m), 0,36 - 0,43 (2 H, m), 0,50 - 0,58 (1 H, m), 0,67 - 0,76 (1 H, m), 1,04 - 1,13 (1 H, m), 1,20 - 1,39 (4 H, m), 1,57 - 1,65 (2 H, m), 1,72 - 1,81 (1 H, m), 2,21 (3 H, s), 2,51 - 2,61 (2 H, m), 2,79 (1 H, dd, <i>J</i> = 9,0, 2,9 Hz), 2,82 (1 H, d, <i>J</i> = 13,8 Hz), 3,09 (1 H, d, <i>J</i> = 13,6 Hz), 7,04 (1 H, s), 8,18 (1 H, s) |
| 4(1) | - | ESI+: 349,2 ¹ H-RMN (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ ppm: 0,00 - 0,05 (2 H, m), 0,39 - 0,47 (2 H, m), 0,66 - 0,78 (1 H, m), 0,83 (3 H, d, <i>J</i> = 6,2 Hz), 0,94 (3 H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,27 - 1,34 (2 H, m), 1,45 (1 H, ddd, <i>J</i> = 13,9, 9,9, 3,5 Hz), 1,64 (1 H, dd, <i>J</i> = 10,4, 2,6 Hz), 1,66 - 1,79 (3 H, m), 2,29 (3 H, s), 2,63 - 2,71 (2 H, m), 3,04 (1 H, dd, <i>J</i> = 9,7, 2,4 Hz), 3,08 (1 H, d, <i>J</i> = 14,6 Hz), 3,19 (1 H, d, <i>J</i> = 13,9 Hz), 7,18 (1 H, s), 8,20 (1 H, s) |
| 4(2) | - | ESI+: 385,3, 387,3 |
| 4(3) | - | ESI+: 367,3 |
| 5 | - | ESI+: 361,3 ¹ H-RMN (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ ppm: 0,03 - 0,09 (2 H, m), 0,42 - 0,48 (2 H, m), 0,67 - 0,77 (1 H, m), 1,01 (3 H, d, <i>J</i> = 6,2 Hz), 1,06 (3 H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,29 - 1,38 (2 H, m), 1,64 - 1,89 (5 H, m), 2,58 - 2,72 (1 H, m), 2,89 (2 H, ddd, <i>J</i> = 16,9, 15,3, 8,4 Hz), 3,26 - 3,42 (3 H, m), 3,57 (1 H, d, <i>J</i> = 14,1 Hz), 3,61 - 3,68 (1 H, m), 7,80 (1 H, d, <i>J</i> = 6,0 Hz), 8,49 (1 H, d, <i>J</i> = 6,0 Hz) |
| 6(1) | - | ESI+: 347,2 |
| 6(2) | - | ESI+: 347,1 |
| 7 | - | ESI+: 349,2 |
| 8 | - | ESI+: 323,3 |
| 9 | - | ESI+: 361,2 |

ES 2 755 476 T3

[Tabla 13]

| Ej. | Sin. | DATOS |
|-------|------|-------------|
| 10(1) | - | ESI+: 321,2 |
| 10(2) | - | ESI+: 321,2 |
| 11 | - | ESI+: 335,3 |
| 12 | - | ESI+: 387,3 |
| 13 | 1 | ESI+: 375,3 |
| 14 | 1 | ESI+: 361,2 |
| 15 | 1 | ESI+: 365,3 |
| 16 | 1 | ESI+: 361,3 |
| 17 | 1 | ESI+: 361,3 |
| 18 | 1 | ESI+: 361,3 |
| 19 | 1 | ESI+: 361,3 |
| 20 | 1 | ESI+: 349,3 |
| 21 | 1 | ESI+: 381,3 |
| 22 | 1 | ESI+: 393,3 |
| 23 | 1 | ESI+: 393,3 |
| 24 | 1 | ESI+: 379,3 |
| 25 | 1 | ESI+: 391,2 |
| 26 | 1 | ESI+: 377,3 |
| 27 | 1 | ESI+: 377,3 |
| 28 | 1 | ESI+: 361,3 |
| 29 | 1 | ESI+: 379,2 |
| 30 | 1 | ESI+: 367,2 |
| 31 | 1 | ESI+: 361,2 |
| 32 | 1 | ESI+: 403,3 |
| 33 | 1 | ESI+: 403,2 |
| 34 | 1 | ESI+: 367,1 |
| 35 | 1 | ESI+: 367,2 |
| 36 | 1 | ESI+: 381,2 |
| 37 | 3 | ESI+: 468,1 |
| 38 | 3 | ESI+: 349,2 |
| 39 | 3 | ESI+: 361,3 |

ES 2 755 476 T3

[Tabla 14]

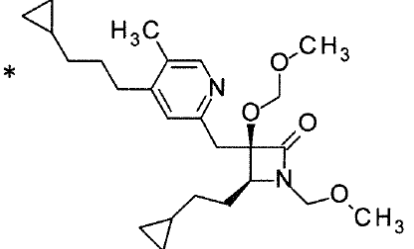
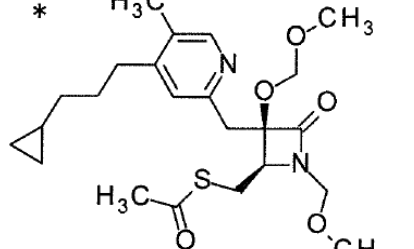
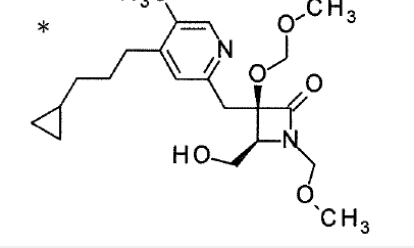
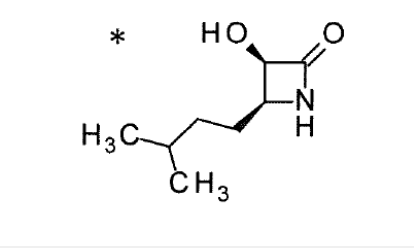
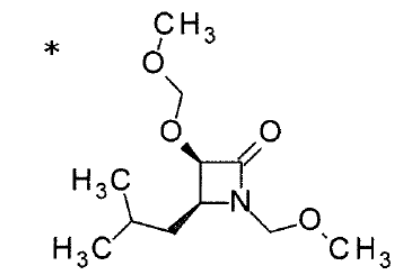
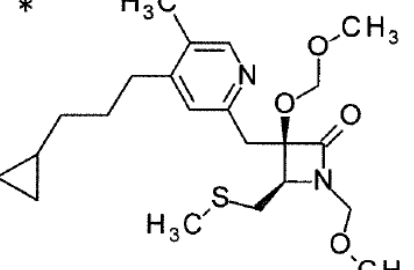
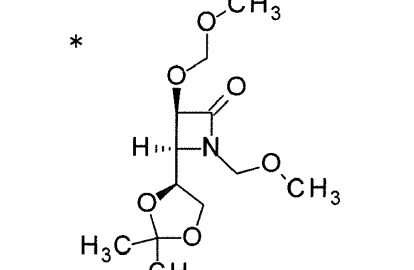
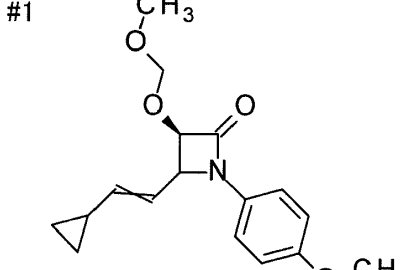
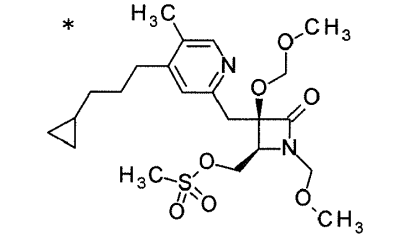
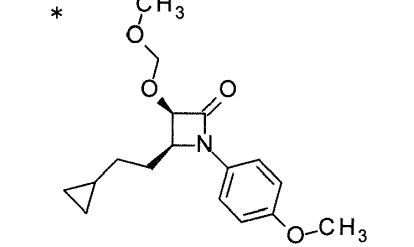
| Ej. | Sin. | DATOS |
|-----|------|---|
| 40 | 3 | ESI+: 347,2 ¹ H-RMN (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ ppm: -0,02 - 0,05 (4 H, m), 0,35 - 0,47 (4 H, m), 0,58 - 0,76 (2 H, m), 1,17 - 1,30 (3 H, m), 1,40 (1 H, dddd, <i>J</i> = 13,5, 11,1, 6,6, 4,7 Hz), 1,52 - 1,64 (1 H, m), 1,71 - 1,81 (2 H, m), 2,03 (1 H, dddd, <i>J</i> = 14,4, 11,1, 6,3, 3,3 Hz), 2,63 - 2,70 (2 H, m), 2,98 (1 H, dd, <i>J</i> = 9,3, 3,1 Hz), 3,08 (1 H, d, <i>J</i> = 13,9 Hz), 3,25 (1 H, d, <i>J</i> = 14,0 Hz), 7,14 (1 H, dd, <i>J</i> = 5,1, 1,5 Hz), 7,21-7,24 (1 H, m), 8,33 (1 H, d, <i>J</i> = 5,1 Hz) |
| 41 | 3 | ESI+: 365,3 ¹ H-RMN (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ ppm: 0,00 - 0,07 (2 H, m), 0,39 - 0,45 (2 H, m), 0,65 - 0,75 (1 H, m), 1,26 - 1,36 (2 H, m), 1,60 - 1,69 (2 H, m), 2,05 (3 H, s), 2,43 - 2,60 (2 H, m), 2,66 (1 H, dd, <i>J</i> = 17,0, 8,4 Hz), 2,77 (1 H, dd, <i>J</i> = 16,1, 8,2 Hz), 3,07 - 3,21 (4 H, m), 3,24 (2 H, s), 7,24 (1 H, d, <i>J</i> = 5,2 Hz), 8,26 (1 H, d, <i>J</i> = 5,2 Hz) |
| 42 | 3 | ESI+: 393,4 ¹ H-RMN (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ ppm: 0,00 - 0,06 (2 H, m), 0,39 - 0,45 (2 H, m), 0,64 - 0,75 (1 H, m), 0,94 (3 H, t, <i>J</i> = 7,4 Hz), 1,23 - 1,37 (2 H, m), 1,45 - 1,69 (4 H, m), 2,36 - 2,57 (4 H, m), 2,63 (1 H, dd, <i>J</i> = 16,5, 8,2 Hz), 2,76 (1 H, dd, <i>J</i> = 16,1, 7,9 Hz), 3,02 (1 H, dd, <i>J</i> = 11,2, 2,4 Hz), 3,05 - 3,28 (5 H, m), 7,15 (1 H, d, <i>J</i> = 5,1 Hz), 8,23 (1 H, d, <i>J</i> = 5,1 Hz) |
| 43 | 3 | ESI+: 393,4 |
| 44 | 3 | ESI+: 365,1 ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 0,00 - 0,05 (2 H, m), 0,36 - 0,41 (2 H, m), 0,63 - 0,74 (1 H, m), 1,21 - 1,29 (2 H, m), 1,49 - 1,58 (2 H, m), 1,96 (3 H, s), 2,29 - 2,44 (2 H, m), 2,51 - 2,59 (2 H, m), 2,85 - 2,95 (2 H, m), 3,01 - 3,19 (4 H, m), 7,12 (1 H, d, <i>J</i> = 5,1 Hz), 8,22 (1 H, d, <i>J</i> = 5,1 Hz) |
| 45 | 3 | ESI+: 379,2 |
| 46 | 3 | ESI+: 393,2 |
| 47 | 3 | ESI+: 363,3 |
| 48 | 3 | ESI+: 369,3 |
| 49 | 4 | ESI+: 363,3 |
| 50 | 4 | ESI+: 381,3 |
| 51 | 5 | ESI+: 349,2 |

ES 2 755 476 T3

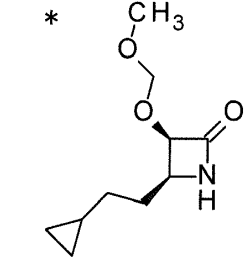
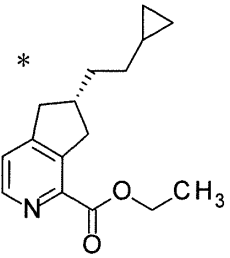
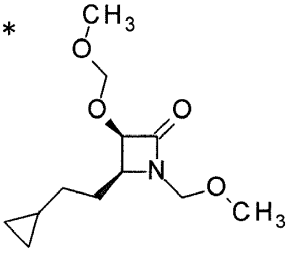
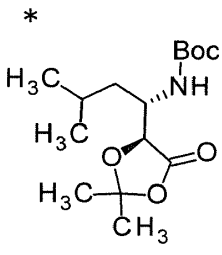
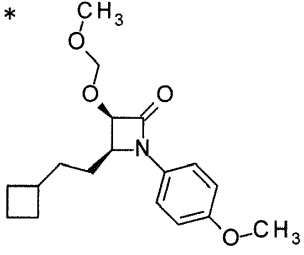
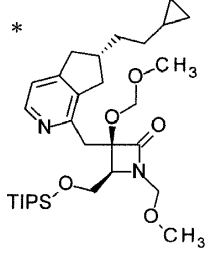
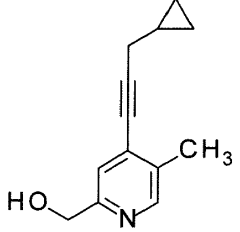
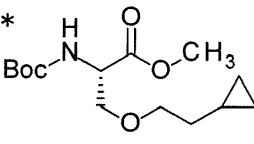
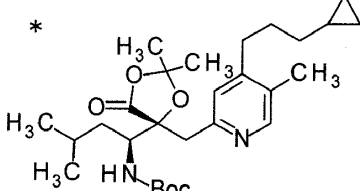
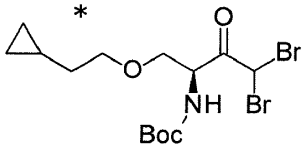
[Tabla 15]

| Ej. | Sin. | DATOS |
|-----|------|---|
| 52 | 5 | ESI+: 361,3 ¹ H-RMN (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ ppm: 0,03 - 0,08 (2 H, m), 0,42 - 0,48 (2 H, m), 0,67 - 0,78 (1 H, m), 1,01 (3 H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz) 1,06 (3 H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,30 - 1,38 (2 H, m), 1,63 - 1,88 (5 H, m), 2,61 - 2,74 (1 H, m), 2,79 (1 H, dd, <i>J</i> = 16,3, 8,4 Hz), 2,90 (1 H, dd, <i>J</i> = 18,3, 8,4 Hz), 3,24 - 3,45 (3 H, m), 3,61 (1 H, d, <i>J</i> = 13,9 Hz) 3,63 - 3,68 (1 H, m), 7,80 (1 H, d, <i>J</i> = 6,0 Hz), 8,49 (1 H, d, <i>J</i> = 6,0 Hz) |
| 53 | 5 | ESI+: 335,3 |
| 54 | 5 | ESI+: 347,3 |
| 55 | 5 | ESI+: 347,3 |
| 56 | 7 | ESI+: 363,3 |
| 57 | 8 | ESI+: 359,1 |
| 58 | 8 | ESI+: 333,1 |
| 59 | 8 | ESI+: 335,1 |
| 60 | 8 | ESI+: 359,1 |
| 61 | 8 | ESI+: 371,3 |
| 62 | 8 | ESI+: 307,3 |
| 63 | 8 | ESI+: 335,3 |
| 64 | 8 | ESI+: 357,3 |
| 65 | 8 | ESI+: 293,2 |
| 66 | 8 | ESI+: 321,2 |
| 67 | 8 | ESI+: 321,2 |
| 68 | 9 | ESI+: 337,2 |
| 69 | 9 | ESI+: 361,2 |
| 70 | 9 | ESI+: 335,2 |
| 71 | 9 | ESI+: 349,2 |
| 72 | 9 | ESI+: 379,4 |
| 73 | 9 | ESI+: 363,3 |
| 74 | 9 | ESI+: 337,2 |
| 75 | 9 | ESI+: 351,3 |
| 76 | 10 | ESI+: 419,4 |
| 77 | 10 | ESI+: 419,4 |
| 78 | 12 | ESI+: 337,1 |
| 79 | 12 | ESI+: 293,2 |
| 80 | 9 | ESI+: 413,3 |

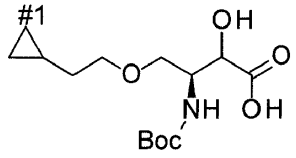
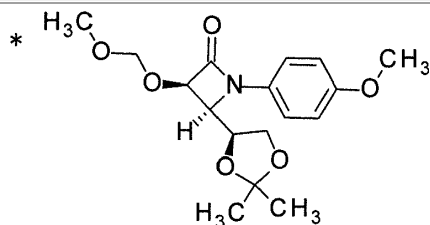
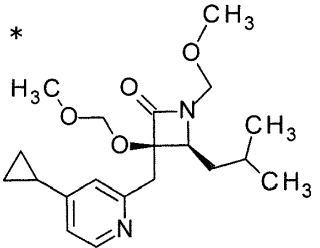
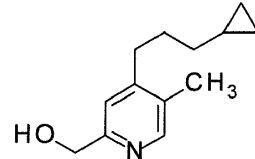
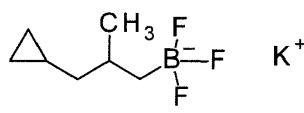
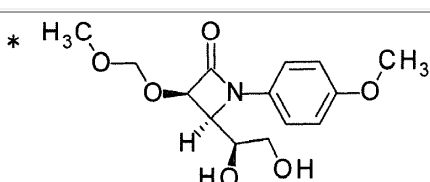
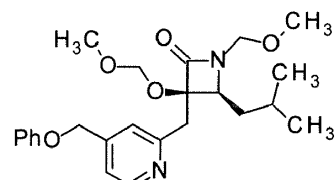
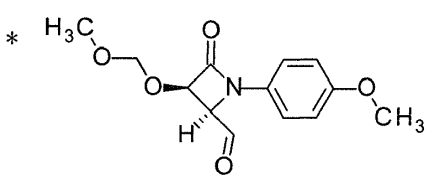
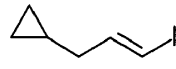
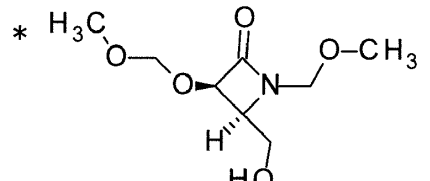
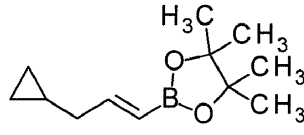
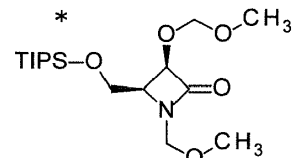
[Tabla 16]

| EjP | Estr. | EjP | Estr. |
|-----|---|-----|--|
| 1 |  | 6 |  |
| 2 |  | 7 |  |
| 3 |  | 8 |  |
| 4 |  | 9 |  |
| 5 |  | 10 |  |

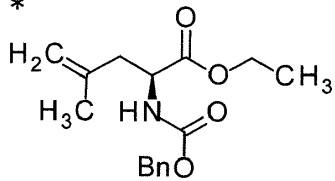
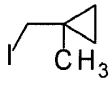
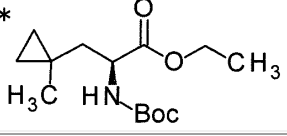
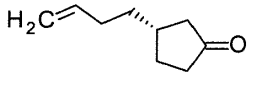
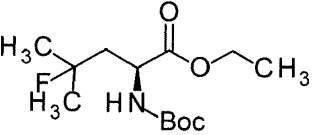
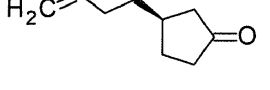
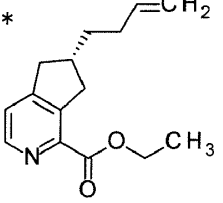
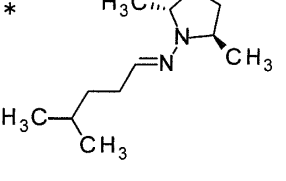
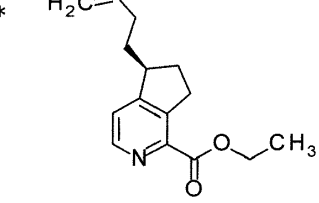
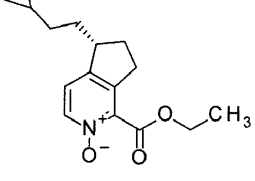
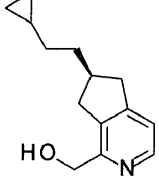
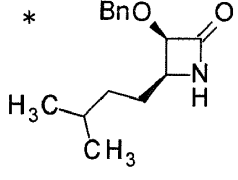
[Tabla 17]

| EjP | Estr. | | Estr. |
|-----|---|----|---|
| 11 |  | 16 |  |
| 12 |  | 17 |  |
| 13 |  | 18 |  |
| 14 |  | 19 |  |
| 15 |  | 20 |  |

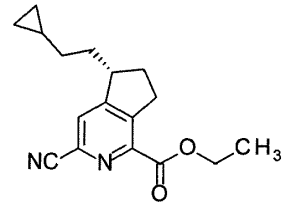
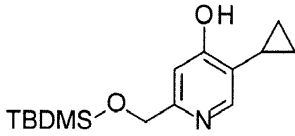
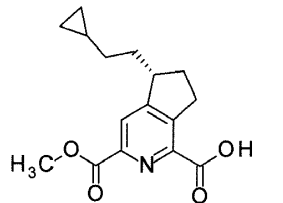
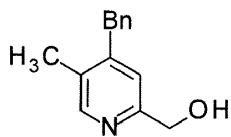
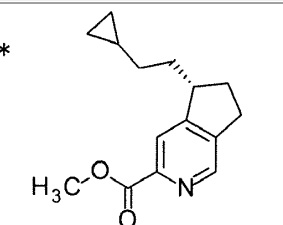
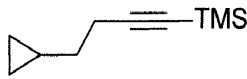
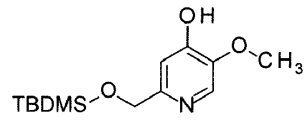
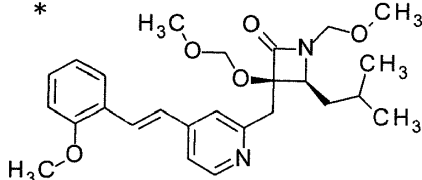
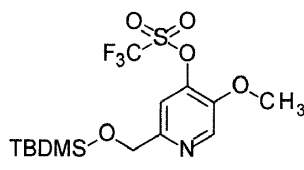
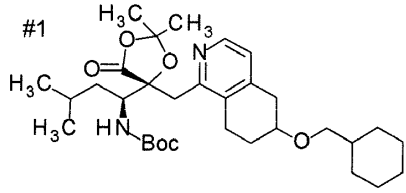
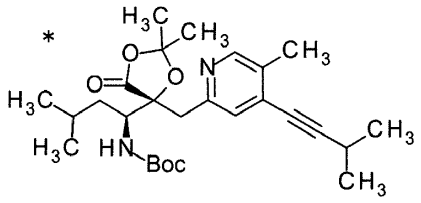
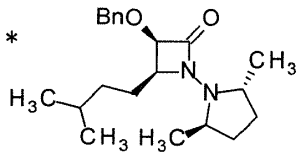
[Tabla 18]

| EjP | Estr. | EjP | Estr. |
|-----|---|-----|--|
| 21 |  | 27 |  |
| 22 |  | 28 |  |
| 23 |  | 29 |  |
| 24 |  | 30 |  |
| 25 |  | 31 |  |
| 26 |  | 32 |  |

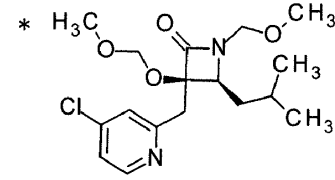
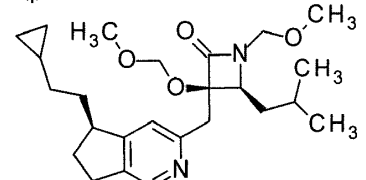
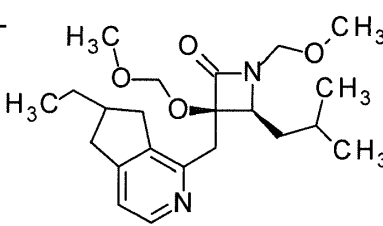
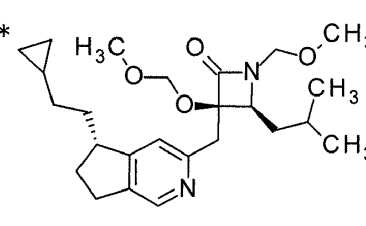
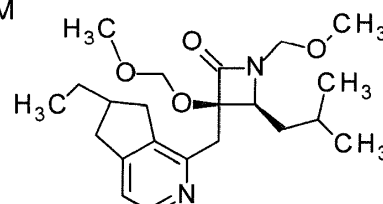
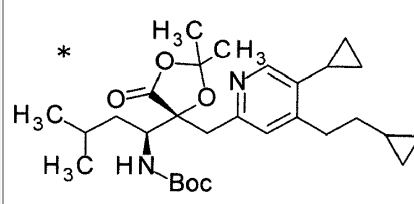
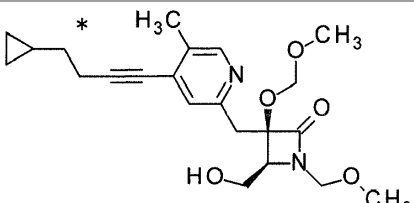
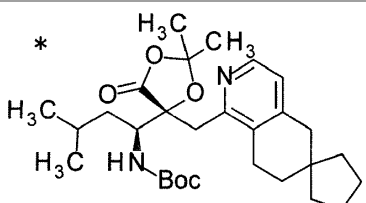
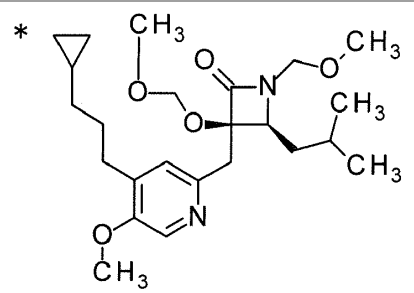
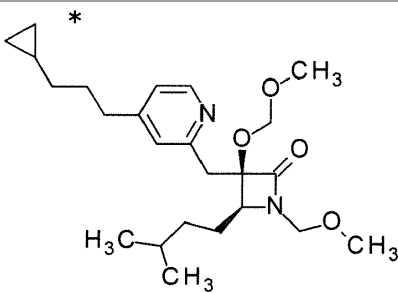
[Tabla 19]

| EjP | Estr. | EjP | Estr. |
|--------|--|-----|--|
| 33 | <p>*</p>  | 38 |  |
| 34 | <p>*</p>  | 39 | <p>*</p>  |
| 35 | <p>*</p>  | 40 | <p>*</p>  |
| 36 (1) | <p>*</p>  | 41 | <p>*</p>  |
| 36 (2) | <p>*</p>  | 42 | <p>*</p>  |
| 37 | <p>*</p>  | 43 | <p>*</p>  |

[Tabla 20]

| EjP | Estr. | EjP | Estr. |
|-----|---|-----|---|
| 44 | *  | 50 |  |
| 45 | *  | 51 |  |
| 46 | *  | 52 |  |
| 47 |  | 53 | *  |
| 48 |  | 54 | #1  |
| 49 | *  | 55 | *  |

[Tabla 21]

| EjP | Estr. | EjP | Estr. |
|--------|--|-----|---|
| 56 | <p>* </p> | 60 | <p>* </p> |
| 57 (1) | <p>\$-L </p> | 61 | <p>* </p> |
| 57 (2) | <p>\$-M </p> | 62 | <p>* </p> |
| 58 | <p>* </p> | 63 | <p>* </p> |
| 59 | <p>* </p> | 64 | <p>* </p> |

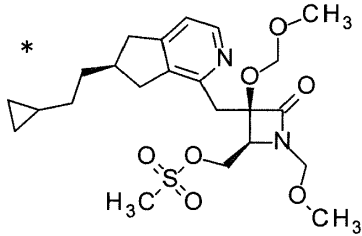
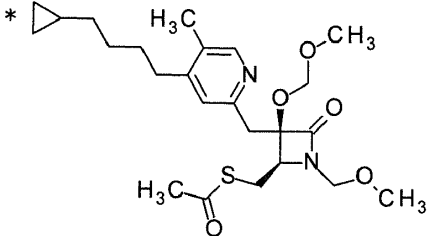
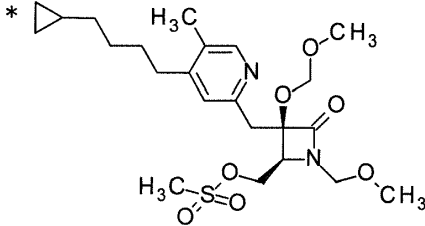
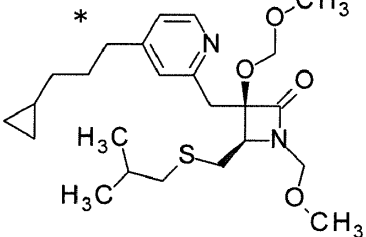
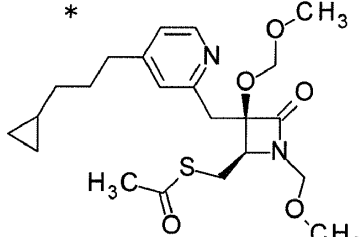
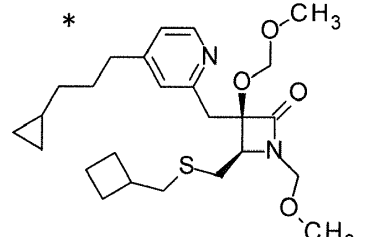
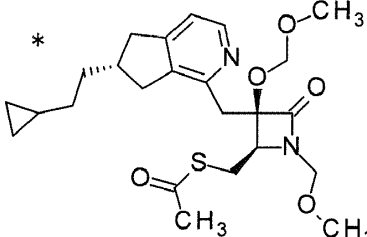
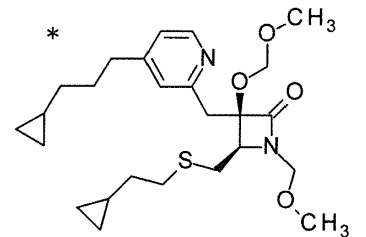
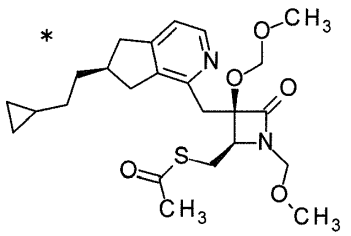
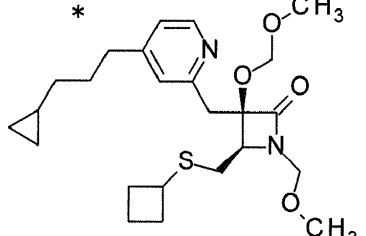
[Tabla 22]

| EjP | Estr. | EjP | Estr. |
|-----|-------|-----|-------|
| 65 | | 70 | |
| 66 | | 71 | |
| 67 | | 72 | |
| 68 | | 73 | |
| 69 | | 74 | |

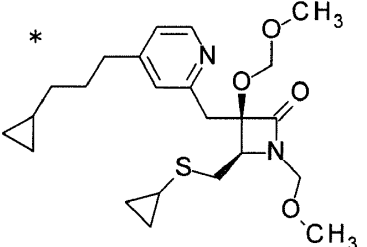
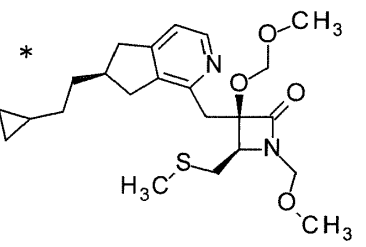
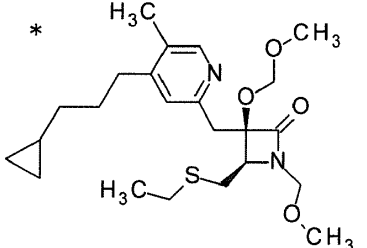
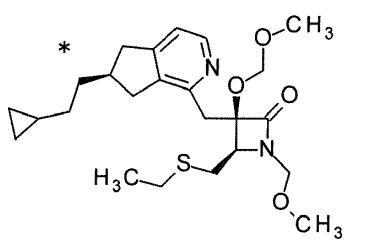
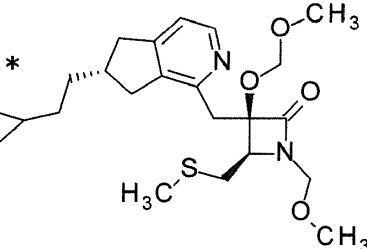
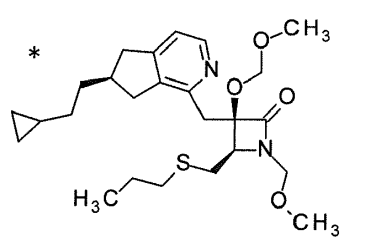
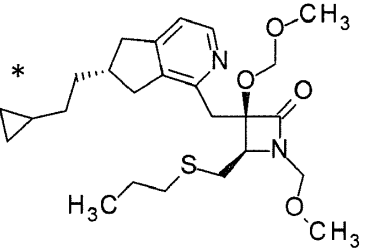
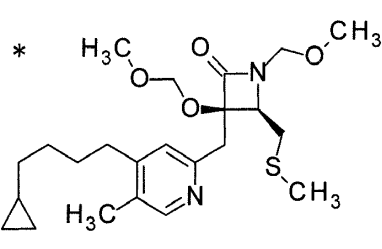
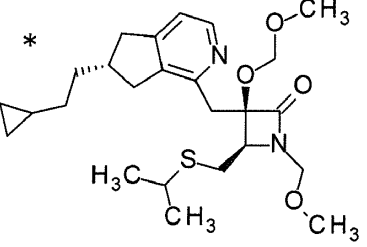
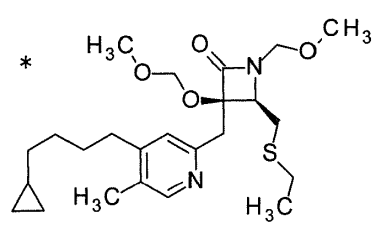
[Tabla 23]

| EjP | Estr. | EjP | Estr. |
|-----|----------|-----|----------|
| 75 | <p>*</p> | 80 | <p>*</p> |
| 76 | <p>*</p> | 81 | <p>*</p> |
| 77 | | 82 | <p>*</p> |
| 78 | | 83 | <p>*</p> |
| 79 | <p>*</p> | 84 | <p>*</p> |

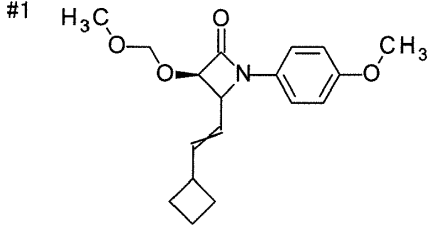
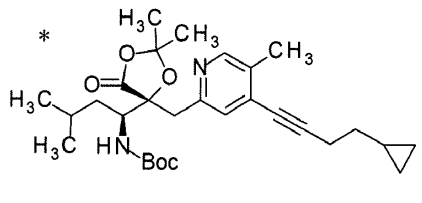
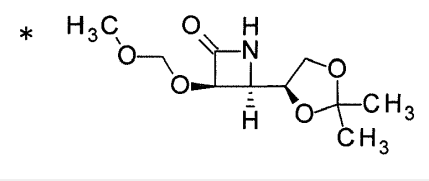
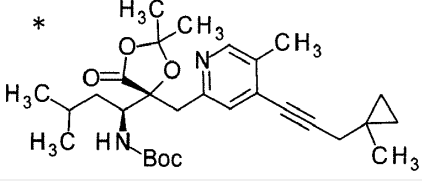
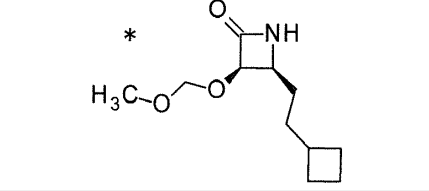
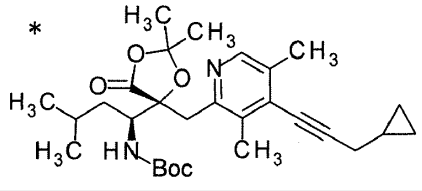
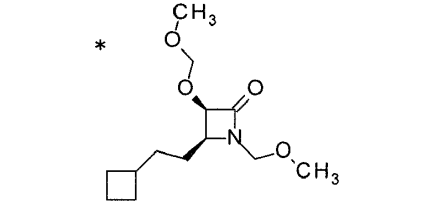
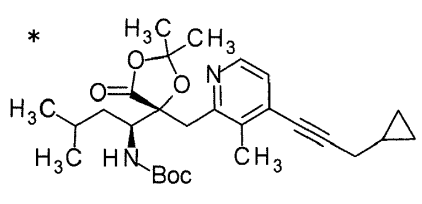
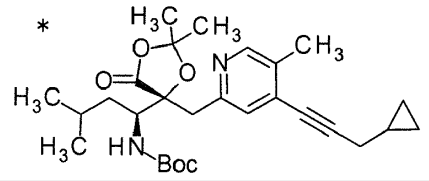
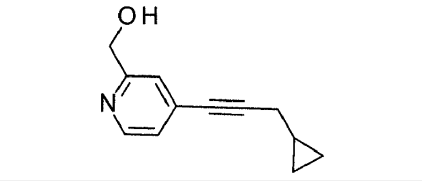
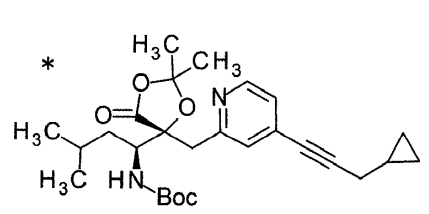
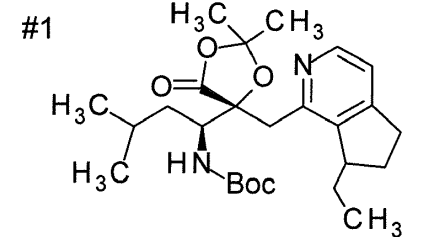
[Tabla 24]

| EjP | Estr. | EjP | Estr. |
|-----|---|-----|--|
| 85 |  | 90 |  |
| 86 |  | 91 |  |
| 87 |  | 92 |  |
| 88 |  | 93 |  |
| 89 |  | 94 |  |

[Tabla 25]

| EjP | Estr. | EjP | Estr. |
|-----|---|-----|--|
| 95 |  | 100 |  |
| 96 |  | 101 |  |
| 97 |  | 102 |  |
| 98 |  | 103 |  |
| 99 |  | 104 |  |

[Tabla 26]

| EjP | Estr. | EjP | Estr. |
|-----|---|-----|---|
| 105 | #1  | 111 | *  |
| 106 | *  | 112 | *  |
| 107 | *  | 113 | *  |
| 108 | *  | 114 | *  |
| 109 | *  | 115 |  |
| 110 | *  | 116 | #1  |

[Tabla 27]

| EjP | Estr. | EjP | Estr. |
|-----|----------|-----|----------|
| 117 | <p>*</p> | 123 | <p>*</p> |
| 118 | <p>*</p> | 124 | |
| 119 | <p>*</p> | 125 | <p>*</p> |
| 120 | <p>*</p> | 126 | |
| 121 | <p>*</p> | 127 | <p>*</p> |
| 122 | <p>*</p> | 128 | <p>*</p> |

[Tabla 28]

| EjP | Estr. | EjP | Estr. |
|-----|-------|-----|-------|
| 129 | | 134 | |
| 130 | | 135 | |
| 131 | | 136 | |
| 132 | | 137 | |
| 133 | | 138 | |

[Tabla 29]

| EjP | Estr. | EjP | Estr. |
|-----|-------|-----|-------|
| 139 | | 144 | |
| 140 | | 145 | |
| 141 | | 146 | |
| 142 | | 147 | |
| 143 | | 148 | |

[Tabla 30]

| EjP | Estr. | EjP | Estr. |
|-----|-------|-----|-------|
| 149 | | 154 | |
| 150 | | 155 | |
| 151 | | 156 | |
| 152 | | 157 | |
| 153 | | 158 | |

[Tabla 31]

| EjP | Estr. | EjP | Estr. |
|-----|-----------|-----|-----------|
| 159 | <p>*</p> | 165 | <p>#1</p> |
| 160 | <p>*</p> | 166 | <p>*</p> |
| 161 | <p>*</p> | 167 | <p>*</p> |
| 162 | <p>*</p> | 168 | <p>*</p> |
| 163 | <p>#1</p> | 169 | <p>*</p> |
| 164 | <p>#1</p> | 170 | <p>*</p> |

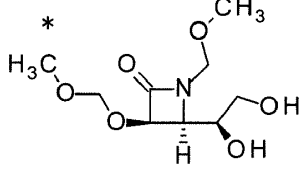
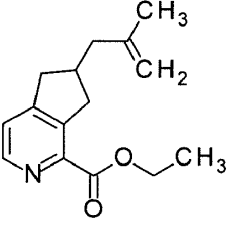
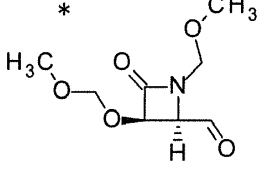
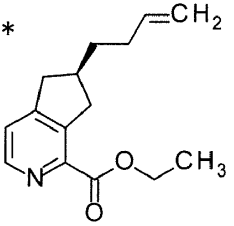
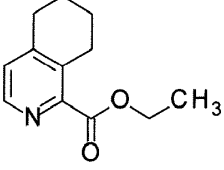
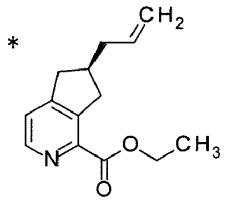
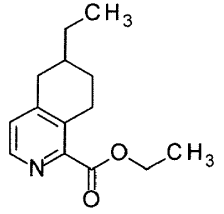
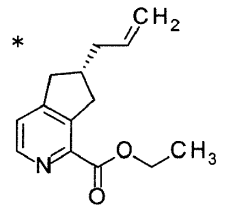
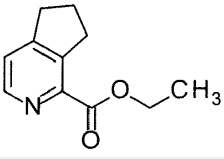
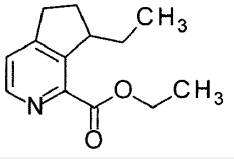
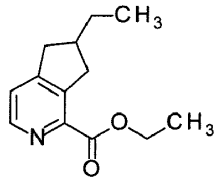
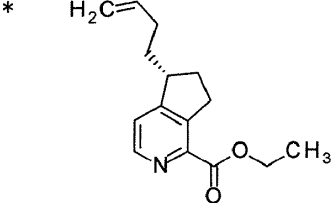
[Tabla 32]

| EjP | Estr. | EjP | Estr. |
|-----|-------|-----|-------|
| 171 | | 176 | |
| 172 | | 177 | |
| 173 | | 178 | |
| 174 | | 179 | |
| 175 | | 180 | |

[Tabla 33]

| EjP | Estr. | EjP | Estr. |
|-----|-------|-----|-------|
| 181 | | 187 | |
| 182 | | 188 | |
| 183 | | 189 | |
| 184 | | 190 | |
| 185 | | 191 | |
| 186 | | 192 | |

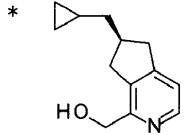
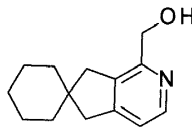
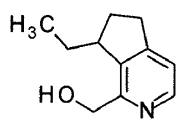
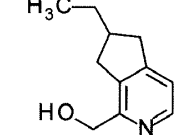
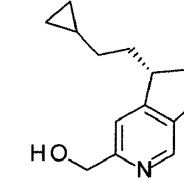
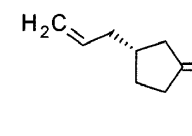
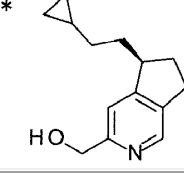
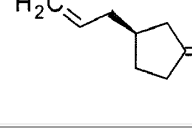
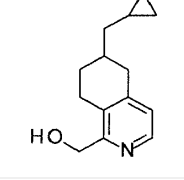
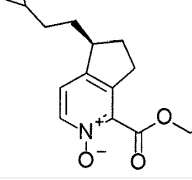
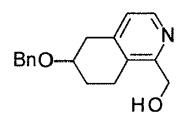
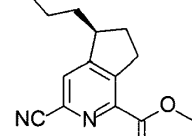
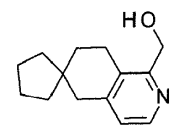
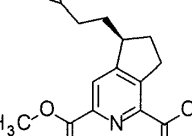
[Tabla 34]

| EjP | Estr. | EjP | Estr. |
|-----|---|-----|--|
| 193 |  | 199 |  |
| 194 |  | 200 |  |
| 195 |  | 201 |  |
| 196 |  | 202 |  |
| 197 |  | 203 |  |
| 198 |  | 204 |  |

[Tabla 35]

| EjP | Estr. | EjP | Estr. |
|-----|-------|-----|-------|
| 205 | | 211 | |
| 206 | | 212 | |
| 207 | | 213 | |
| 208 | | 214 | |
| 209 | | 215 | * |
| 210 | | 216 | * |

[Tabla 36]

| EjP | Estr. | EjP | Estr. |
|-----|--|-----|--|
| 217 | *  | 224 |  |
| 218 |  | 225 |  |
| 219 | *  | 226 | *  |
| 220 | *  | 227 | *  |
| 221 |  | 228 | *  |
| 222 |  | 229 | *  |
| 223 |  | 230 | *  |

[Tabla 37]

| EjP | Estr. | EjP | Estr. |
|-----|----------|-----|----------|
| 231 | <p>*</p> | 235 | <p>*</p> |
| 232 | | 236 | |
| 233 | <p>*</p> | 237 | |
| 234 | | 238 | <p>*</p> |

ES 2 755 476 T3

[Tabla 38]

| EjP | SinP | DATOS |
|-----|------|---|
| 1 | - | ESI+: 431,3 |
| 2 | - | ESI+: 393,3 |
| 3 | - | ESI+: 254,2 [M+Na]+ |
| 4 | - | ESI+: 298,2 [M+Na]+ |
| 5 | - | ESI+: 471,2 |
| 6 | - | ESI+: 451,3 |
| 7 | - | ESI+: 158,0 |
| 8 | - | ESI+: 423,3 |
| 9 | - | ESI+: 304,1 |
| 10 | - | ESI+: 306,2 |
| 11 | - | ESI+: 200,1 |
| 12 | - | ESI+: 244,2 |
| 13 | - | ESI+: 320,3 |
| 14 | - | ESI+: 202,1 |
| 15 | - | ESI+: 489,3 |
| 16 | - | ESI+: 260,2 |
| 17 | - | ESI+: 324,2 [M+Na]+ |
| 18 | - | ESI+: 561,3 |
| 19 | - | ESI+: 288,1 |
| 20 | - | ESI+: 450,0, 451,9, 454,0 [M+Na]+ |
| 21 | - | ESI- 302,1 [M-H]- |
| 22 | - | ESI+: 363,2 |
| 23 | - | ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: -0,25 - -0,04 (3 H, m), 0,01 - 0,12 (1 H, m), 0,25 - 0,37 (2 H, m), 0,57 - 0,68 (1 H, m), 0,84 (3 H, d, J= 6,6 Hz), 0,90 (1 H, dd, J= 13,9, 6,4 Hz), 1,14 (1 H, ddd, J= 13,1, 7,3, 5,4 Hz), 1,43 - 1,56 (1 H, m) |
| 24 | - | ESI+: 429,1 |
| 25 | - | Cl+: 207,9 M + |
| 26 | - | Cl+: 209,1 |
| 27 | - | ESI+: 338,2 |
| 28 | - | ESI+: 206,1 |
| 29 | - | ESI+: 298,2 |
| 30 | - | Cl+: 266,1 |
| 31 | - | ESI+: 206,1 |
| 32 | - | ESI+: 384,3 [M+Na]+ |
| 33 | - | ESI+: 314,0 [M+Na]+ |

ES 2 755 476 T3

[Tabla 39]

| EjP | SinP | DATOS |
|-------|------|---|
| 34 | - | ESI+: 294,1 [M+Na] ⁺ |
| 35 | - | ESI+: 278,1 |
| 36(1) | - | ESI+: 246,2 |
| 36(2) | - | ESI+: 246,2 |
| 37 | - | ESI+: 218,2 |
| 38 | - | ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 0,55 - 0,60 (2 H, m), 0,72 - 0,76 (2 H, m), 1,19 (3 H, s), 3,20 (2 H, s) |
| 39 | - | Cl ⁺ : 139,1 |
| 40 | - | Cl ⁺ : 139,1 |
| 41 | - | ESI+: 197,1 |
| 42 | - | ESI+: 276,2 |
| 43 | - | ESI+: 248,1 |
| 44 | - | ESI+: 285,1 |
| 45 | - | ESI+: 290,2 |
| 46 | - | ESI+: 246,2 |
| 47 | - | ESI+: 270,1 |
| 48 | - | ESI+: 402,1 |
| 49 | - | ESI+: 473,4 |
| 50 | - | ESI+: 280,2 |
| 51 | - | ESI+: 214,1 |
| 52 | - | Cl ⁺ : 167,1 |
| 53 | - | ESI+: 455,3 |
| 54 | - | ESI+: 559,3 |
| 55 | - | ESI+: 345,2 |
| 56 | - | ESI+: 357,2, 359,2 |
| 57(1) | - | ESI+: 391,4 |
| 57(2) | - | ESI+: 391,4 |
| 58 | - | ESI+: 403,2 |
| 59 | 1 | ESI+: 435,3 |
| 60 | 1 | ESI+: 431,3 |
| 61 | 1 | ESI+: 431,3 |
| 62 | 1 | ESI+: 501,4 |
| 63 | 1 | ESI+: 501,4 |
| 64 | 1 | ESI+: 419,4 |
| 65 | 1 | ESI+: 431,4 |
| 66 | 1 | ESI+: 535,3 |

ES 2 755 476 T3

[Tabla 40]

| EjP | SinP | DATOS | |
|-----|------|-------|-------|
| 67 | 1 | ESI+: | 417,3 |
| 68 | 1 | ESI+: | 517,4 |
| 69 | 1 | ESI+: | 531,4 |
| 70 | 1 | ESI+: | 517,4 |
| 71 | 1 | ESI+: | 431,2 |
| 72 | 1 | ESI+: | 519,5 |
| 73 | 1 | ESI+: | 501,3 |
| 74 | 1 | ESI+: | 549,5 |
| 75 | 1 | ESI+: | 507,3 |
| 76 | 1 | ESI+: | 433,4 |
| 77 | 2 | ESI+: | 222,1 |
| 78 | 2 | ESI+: | 218,2 |
| 79 | 2 | ESI+: | 379,3 |
| 80 | 2 | ESI+: | 405,4 |
| 81 | 2 | ESI+: | 405,4 |
| 82 | 3 | ESI+: | 246,1 |
| 83 | 5 | ESI+: | 457,3 |
| 84 | 5 | ESI+: | 483,3 |
| 85 | 5 | ESI+: | 483,3 |
| 86 | 5 | ESI+: | 485,2 |
| 87 | 6 | ESI+: | 437,2 |
| 88 | 6 | ESI+: | 463,3 |
| 89 | 6 | ESI+: | 463,3 |
| 90 | 6 | ESI+: | 465,2 |
| 91 | 8 | ESI+: | 451,2 |
| 92 | 8 | ESI+: | 463,3 |
| 93 | 8 | ESI+: | 463,3 |
| 94 | 8 | ESI+: | 449,2 |
| 95 | 8 | ESI+: | 435,2 |
| 96 | 8 | ESI+: | 437,3 |
| 97 | 8 | ESI+: | 435,2 |
| 98 | 8 | ESI+: | 463,3 |
| 99 | 8 | ESI+: | 463,3 |
| 100 | 8 | ESI+: | 435,2 |
| 101 | 8 | ESI+: | 449,2 |
| 102 | 8 | ESI+: | 463,3 |

ES 2 755 476 T3

[Tabla 41]

| EjP | SinP | DATOS | |
|-----|------|-------|---------------|
| 103 | 8 | ESI+: | 437,3 |
| 104 | 8 | ESI+: | 451,4 |
| 105 | 9 | ESI+: | 318,2 |
| 106 | 11 | ESI+: | 232,2 |
| 107 | 11 | ESI+: | 214,1 |
| 108 | 12 | ESI+: | 258,1 |
| 109 | 14 | ESI+: | 485,3 |
| 110 | 14 | ESI+: | 471,3 |
| 111 | 14 | ESI+: | 499,5 |
| 112 | 14 | ESI+: | 499,3 |
| 113 | 14 | ESI+: | 499,4 |
| 114 | 14 | ESI+: | 485,3 |
| 115 | 14 | ESI+: | 188,1 |
| 116 | 1 | ESI+: | 461,4 |
| 117 | 15 | ESI+: | 503,6 |
| 118 | 15 | ESI+: | 477,4 |
| 119 | 15 | ESI+: | 491,4 |
| 120 | 15 | ESI+: | 503,3 |
| 121 | 15 | ESI+: | 515,3 |
| 122 | 15 | ESI+: | 503,4 |
| 123 | 15 | ESI+: | 489,4 |
| 124 | 15 | ESI+: | 192,1 |
| 125 | 15 | ESI+: | 407,4 |
| 126 | 16 | CI+: | 211,2 |
| 127 | 16 | ESI+: | 260,2 |
| 128 | 16 | ESI+: | 246,2 |
| 129 | 16 | ESI+: | 246,2 |
| 130 | 16 | ESI+: | 260,2 |
| 131 | 16 | ESI+: | 260,2 |
| 132 | 16 | ESI+: | 260,2 |
| 133 | 16 | CI+: | 223,2 |
| 134 | 16 | ESI+: | 328,2 [M+Na]+ |
| 135 | 17 | ESI+: | 330,1 |
| 136 | 17 | ESI+: | 366,2 [M+Na]+ |
| 137 | 17 | ESI+: | 342,1 [M+Na]+ |
| 138 | 17 | ESI+: | 336,1 [M+Na]+ |

ES 2 755 476 T3

[Tabla 42]

| EjP | SinP | DATOS |
|-----|------|---|
| 139 | 18 | ESI+: 427,3 |
| 140 | 18 | ESI+: 377,4 |
| 141 | 18 | ESI+: 405,4 |
| 142 | 18 | ESI+: 415,2, 417,2 |
| 143 | 18 | ESI+: 433,4 |
| 144 | 18 | ESI+: 501,3 |
| 145 | 18 | ESI+: 485,2, 487,1 |
| 146 | 18 | ESI+: 489,3 |
| 147 | 18 | ESI+: 501,4 |
| 148 | 18 | ESI+: 487,3 |
| 149 | 18 | ESI+: 487,4 |
| 150 | 18 | ESI+: 499,2, 501,2 |
| 151 | 18 | ESI+: 485,3, 487,2 |
| 152 | 18 | ESI+: 501,4 |
| 153 | 18 | ESI+: 553,4 |
| 154 | 18 | ESI+: 561,3 |
| 155 | 18 | ESI+: 543,4 |
| 156 | 18 | ESI+: 543,4 |
| 157 | 18 | ESI+: 545,2, 547,2 |
| 158 | 18 | ESI+: 501,5 |
| 159 | 19 | ESI+: 296,2 [M+Na] ⁺ |
| 160 | 20 | ESI+: 436,0, 438,0, 440,0 [M+Na] ⁺ |
| 161 | 20 | ESI+: 426,0, 428,0, 430,0 [M+Na] ⁺ |
| 162 | 20 | ESI+: 419,9, 421,9, 423,9 [M+Na] ⁺ |
| 163 | 21 | ESI+: 290,1 |
| 164 | 21 | ESI+: 302,1 [M+Na] ⁺ |
| 165 | 21 | ESI+: 296,2 [M+Na] ⁺ |
| 166 | 22 | ESI+: 429,4 |
| 167 | 22 | ESI+: 403,4 |
| 168 | 22 | ESI+: 405,3 |
| 169 | 22 | ESI+: 538,4 |
| 170 | 22 | ESI+: 391,4 |
| 171 | 22 | ESI+: 439,2 |
| 172 | 22 | ESI+: 214,1 |
| 173 | 22 | ESI+: 439,4 |
| 174 | 22 | ESI+: 473,4 |

ES 2 755 476 T3

[Tabla 43]

| EjP | SinP | DATOS | |
|-----|------|-------|-------|
| 175 | 22 | ESI+: | 405,3 |
| 176 | 22 | ESI+: | 489,4 |
| 177 | 22 | ESI+: | 513,5 |
| 178 | 22 | ESI+: | 281,2 |
| 179 | 22 | ESI+: | 487,4 |
| 180 | 24 | ESI+: | 489,3 |
| 181 | 24 | ESI+: | 519,4 |
| 182 | 24 | ESI+: | 489,3 |
| 183 | 28 | ESI+: | 407,3 |
| 184 | 28 | ESI+: | 393,4 |
| 185 | 28 | ESI+: | 441,3 |
| 186 | 28 | ESI+: | 457,4 |
| 187 | 16 | ESI+: | 260,2 |
| 188 | 28 | ESI+: | 477,4 |
| 189 | 28 | ESI+: | 475,3 |
| 190 | 28 | ESI+: | 475,4 |
| 191 | 28 | ESI+: | 336,2 |
| 192 | 28 | ESI+: | 332,2 |
| 193 | 29 | ESI+: | 236,0 |
| 194 | 30 | ESI+: | 204,1 |
| 195 | 36 | ESI+: | 206,1 |
| 196 | 36 | ESI+: | 234,2 |
| 197 | 36 | ESI+: | 192,1 |
| 198 | 36 | ESI+: | 220,1 |
| 199 | 36 | ESI+: | 246,2 |
| 200 | 36 | ESI+: | 246,1 |
| 201 | 36 | ESI+: | 232,1 |
| 202 | 36 | ESI+: | 232,2 |
| 203 | 36 | ESI+: | 220,1 |
| 204 | 36 | ESI+: | 246,1 |
| 205 | 36 | ESI+: | 246,2 |
| 206 | 36 | ESI+: | 312,2 |
| 207 | 36 | ESI+: | 260,1 |
| 208 | 36 | ESI+: | 260,1 |
| 209 | 37 | ESI+: | 164,1 |
| 210 | 37 | ESI+: | 192,1 |

[Tabla 44]

| EjP | SinP | DATOS |
|-----|------|--|
| 211 | 37 | ESI+: 150,1 |
| 212 | 28 | ESI+: 248,2 |
| 213 | 37 | ESI+: 218,2 |
| 214 | 37 | ESI+: 206,2 |
| 215 | 37 | ESI+: 218,2 |
| 216 | 37 | ESI+: 204,2 |
| 217 | 37 | ESI+: 204,1 |
| 218 | 37 | ESI+: 178,1 |
| 219 | 37 | ESI+: 218,1 |
| 220 | 37 | ESI+: 218,1 |
| 221 | 37 | ESI+: 218,1 |
| 222 | 37 | ESI+: 270,1 |
| 223 | 37 | ESI+: 218,2 |
| 224 | 37 | ESI+: 218,1 |
| 225 | 37 | ESI+: 178,2 |
| 226 | 39 | CI+: 125,1 |
| 227 | 40 | CI+: 125,0 |
| 228 | 42 | ESI+: 276,2 |
| 229 | 44 | ESI+: 285,2 |
| 230 | 45 | ESI+: 290,2 |
| 231 | 46 | ESI+: 246,1 |
| 232 | 48 | ESI+: 412,2 |
| 233 | 49 | ESI+: 473,4 |
| 234 | 49 | ESI+: 332,2 |
| 235 | 49 | ESI+: 501,4 |
| 236 | 49 | ESI+: 328,2 |
| 237 | 52 | ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 0,15 (9 H, s), 0,25 - 0,30 (2 H, m), 0,44 - 0,49 (2 H, m), 1,12 (3 H, s), 2,25 (2 H, s) |
| 238 | 56 | ESI+: 427,3, 449,3 |

[Aplicabilidad industrial]

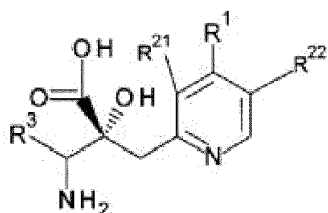
- 5 El compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo tiene actividad inhibidora contra P-LAP, es decir, la enzima degradadora de AVP, y mantiene y/o aumenta un nivel de AVP endógena para reducir la producción de orina. Por tanto, se espera que un compuesto de este tipo se use como agente para tratar la nicturia, y también se espera que se use como agente para tratar cualquier otra disfunción miccional o poliuria asociada con un nivel disminuido de AVP, tal como polaquiuria, incontinencia urinaria y enuresis nocturna.

10

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo:

5 [fórmula 1]



(I)

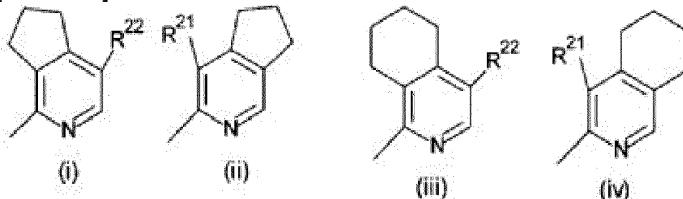
en la que

10 R¹ es alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹; alqueno C₂₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹; alquino C₂₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹; -alquilen C₁₋₁₀-X-(alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹); R⁴; grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno y azufre, y que tiene opcionalmente de 1 a 15 5 sustituyentes seleccionados del grupo G³; -alquilen C₁₋₁₀-R⁴; -alquilen C₂₋₆-R⁴; -alquilen C₁₋₁₀-X-R⁴; o -alquilen C₁₋₁₀-X-alquilen C₁₋₁₀-R⁴,

o R¹ forma, junto con R²¹ o R²² en el anillo de piridina unido al mismo, un anillo hidrocarbonado condensado con el anillo de piridina, representado por cualquiera de las siguientes fórmulas (i) a (iv):

20

[fórmula 2]



25

en las que el anillo hidrocarbonado tiene opcionalmente de 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹, cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G², -alquilen C₁₋₁₀-R⁴ y -O-alquilen C₁₋₁₀-R⁴, o el anillo hidrocarbonado forma opcionalmente un espiroanillo con cicloalcano C₃₋₈,

30

R²¹ y R²² son iguales o diferentes y cada uno es H; alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹; -X-alquilo C₁₋₁₀; -X-halógeno-alquilo C₁₋₁₀; cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G²; o -alquilen C₁₋₁₀-(cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G²), R³ es alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹; -alquilen C₁₋₁₀-X-(alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹); -alquilen C₁₋₁₀-X-(alqueno C₂₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹); -alquilen C₁₋₁₀-(cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G²); -alquilen C₁₋₁₀-X-(cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G²); o -alquilen C₁₋₁₀-X-alquilen C₁₋₁₀-(cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G²),

40

cada X es independientemente O S,

45

cada R⁴ es independientemente cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G²; cicloalqueno que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G²; o arilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G³, el grupo G¹ consiste en halógeno, OH, -O-alquilo C₁₋₁₀, -S-alquilo C₁₋₁₀, -O-halógeno-alquilo C₁₋₁₀ y CN,

50

el grupo G² consiste en los grupos del grupo G¹, alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹, y alquilen C₁₋₁₀-(cicloalquilo opcionalmente sustituido con de 1 a 4 grupos alquilo C₁₋₁₀), y

el grupo G³ consiste en los grupos del grupo G¹, alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5

sustituyentes seleccionados del grupo G¹ y benciloxicarbonilo.

2. Compuesto según la reivindicación 1 o una sal del mismo, en el que

5 R¹ es alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹; alqueno C₂₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹; alquino C₂₋₁₀ que tiene
 10 opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹; cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G²; cicloalqueno; arilo que tiene opcionalmente de 1 a 5
 sustituyentes seleccionados del grupo G³; grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene 1-4
 heteroátomos seleccionados de oxígeno y azufre, y que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes
 seleccionados del grupo G³; -alquilen C₁₋₁₀-(cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes
 seleccionados del grupo G²); -alquilen C₁₋₁₀-(arilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes
 seleccionados del grupo G³); -alquilen C₂₋₆-arilo; -alquilen C₁₋₁₀-O-cicloalquilo; o -alquilen C₁₋₁₀-O-arilo,

15 o R¹ forma, junto con R²¹ o R²² en el anillo de piridina unido al mismo, un anillo hidrocarbonado condensado
 con el anillo de piridina, representado por cualquiera de las fórmulas (i) a (iv), en el que el anillo
 hidrocarbonado tiene opcionalmente de 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo
 C₁₋₁₀, cicloalquilo, -alquilen C₁₋₁₀-(cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados
 del grupo G²), -O-alquilen C₁₋₁₀-(cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados
 del grupo G²) y -O-alquilen C₁₋₁₀-(arilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del
 grupo G³), o el anillo hidrocarbonado forma opcionalmente un espiroanillo con cicloalcano C₃₋₆,

20 R²¹ y R²² son iguales o diferentes y cada uno es H, alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5
 sustituyentes seleccionados del grupo G¹, -X-alquilo C₁₋₁₀ o cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5
 sustituyentes seleccionados del grupo G² y

25 R³ es alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹; -alquilen
 C₁₋₁₀-S-(alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹); -alquilen
 C₁₋₁₀-S-alqueno C₂₋₁₀; -alquilen C₁₋₁₀-(cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes
 30 seleccionados del grupo G²); -alquilen C₁₋₁₀-S-(cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes
 seleccionados del grupo G²); o -alquilen C₁₋₁₀-X-alquilen C₁₋₁₀-(cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5
 sustituyentes seleccionados del grupo G²).

35 3. Compuesto según la reivindicación 2 o una sal del mismo, en el que

35 R¹ es alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en
 halógeno y OH; alquino C₂₋₁₀; cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados
 del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀ y -alquilen C₁₋₁₀-cicloalquilo; cicloalqueno; arilo opcionalmente
 40 opcionalmente sustituido con un (-O-alquilo C₁₋₁₀); dihidropirano; tetrahidropirano; -alquilen C₁₋₁₀-(cicloalquilo
 opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₁₀); -alquilen C₁₋₁₀-(arilo que tiene opcionalmente de 1 a 5
 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀ y -O-alquilo C₁₋₁₀); -alquilen C₂₋₆-arilo;
 -alquilen C₁₋₁₀-O-cicloalquilo; o -alquilen C₁₋₁₀-O-arilo y R²¹ y R²² son iguales o diferentes y cada uno es H,
 45 alquilo C₁₋₁₀, -O-alquilo C₁₋₁₀ o cicloalquilo, o R¹ forma, junto con R²¹ o R²² en el anillo de piridina unido al
 mismo, un anillo hidrocarbonado condensado con el anillo de piridina, representado por cualquiera de las
 fórmulas (i) a (iii), en el que el anillo hidrocarbonado tiene opcionalmente de 1 a 4 sustituyentes
 seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, -alquilen C₁₋₁₀-(cicloalquilo opcionalmente sustituido
 con alquilo C₁₋₁₀), -O-alquilen C₁₋₁₀-cicloalquilo y -O-alquilen C₁₋₁₀-arilo, o el anillo hidrocarbonado forma
 opcionalmente un espiroanillo con cicloalcano C₃₋₆, y cada uno de R²¹ y R²² es H y

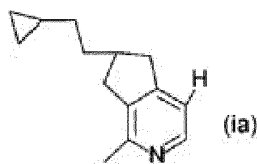
50 R³ es alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con de 1 a 5 halógenos; -alquilen C₁₋₁₀-S-alquilo C₁₋₁₀; -alquilen
 C₁₋₁₀-S-alqueno C₂₋₁₀; -alquilen C₁₋₁₀-(cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₁₀);
 -alquilen C₁₋₁₀-S- cicloalquilo C₃₋₈; o -alquilen C₁₋₁₀-X-alquilen C₁₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₈.

55 4. Compuesto según la reivindicación 3 o una sal del mismo, en el que R¹ es alquilo C₁₋₁₀; cicloalquilo
 sustituido con un (-alquilen C₁₋₁₀-cicloalquilo); o -alquilen C₁₋₁₀-cicloalquilo, R²¹ es H y R²² es H o alquilo
 C₁₋₁₀ o R¹ forma, junto con R²¹ o R²² en el anillo de piridina unido al mismo, un anillo hidrocarbonado
 condensado con el anillo de piridina, representado por cualquiera de las fórmulas (i) y (ii), en el que el anillo
 hidrocarbonado está sustituido con un (-alquilen C₁₋₁₀-cicloalquilo) y R³ es alquilo C₁₋₁₀, -alquilen C₁₋₁₀-S-
 60 alquilo C₁₋₁₀, -alquilen C₁₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₈, -alquilen C₁₋₁₀-S-cicloalquilo C₃₋₈ o -alquilen C₁₋₁₀-O-alquilen
 C₁₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₈.

65 5. Compuesto según la reivindicación 4 o una sal del mismo, en el que R¹ es -alquilen C₁₋₁₀-cicloalquilo, R²¹ es
 H y R²² es H o alquilo C₁₋₄ o R¹ forma, junto con R²¹ en el anillo de piridina unido al mismo, un anillo
 hidrocarbonado condensado con el anillo de piridina, representado por la fórmula (i), en el que el anillo
 hidrocarbonado está sustituido con un (-alquilen C₁₋₁₀-cicloalquilo) y R³ es alquilo C₁₋₁₀, -alquilen C₁₋₁₀-S-
 alquilo C₁₋₁₀ o -alquilen C₁₋₁₀-cicloalquilo C₃₋₆.

6. Compuesto según la reivindicación 5 o una sal del mismo, en el que R¹ es 3-ciclopropilpropilo, R²¹ es H y R²² es H o metilo, o R¹ forma, junto con R²¹ en el anillo de piridina unido al mismo, un anillo hidrocarbonado condensado con el anillo de piridina, representado por la siguiente fórmula (ia), y R³ es isobutilo, metiltiometilo, n-propiltiometilo o 2-ciclopropiletilo:

[fórmula 3]



7. Compuesto según la reivindicación 1 o una sal del mismo, en el que

R¹ es alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹; alqueno C₂₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹; alquino C₂₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹; -alquilen C₁₋₁₀-X-(alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹); R⁴; grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno y azufre, y que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G³; -alquilen C₁₋₁₀-R⁴; -alquilen C₂₋₆-R⁴; -alquilen C₁₋₁₀-X-R⁴; o -alquilen C₁₋₁₀-X-alquilen C₁₋₁₀-R⁴ y

R²¹ y R²² son iguales o diferentes y cada uno es H; alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹; -X-alquilo C₁₋₁₀; -X-halógeno-alquilo C₁₋₁₀; cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G²; o -alquilen C₁₋₁₀-(cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G²).

8. Compuesto según la reivindicación 1 o una sal del mismo, en el que

R¹ forma, junto con R²¹ o R²² en el anillo de piridina unido al mismo, un anillo hidrocarbonado condensado con el anillo de piridina, representado por cualquiera de las fórmulas (i) a (iv), en el que el anillo hidrocarbonado tiene opcionalmente de 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹, cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G², -alquilen C₁₋₁₀-R⁴ y -O-alquilen C₁₋₁₀-R⁴, o el anillo hidrocarbonado forma opcionalmente un espiroanillo con cicloalcano C₃₋₈ y

cada uno de R²¹ y R²² es H; alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G¹; -X-alquilo C₁₋₁₀; -X-halógeno-alquilo C₁₋₁₀; cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G²; o -alquilen C₁₋₁₀-(cicloalquilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo G²).

9. Compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

ácido (2R,3R)-3-amino-2-[[4-(3-ciclopropilpropil)-5-metilpiridin-2-il]metil]-2-hidroxi-4-(metilsulfanil)butanoico,

ácido (2R,3S)-3-amino-5-ciclopropil-2-[[4-(3-ciclopropilpropil)-5-metilpiridin-2-il]metil]-2-hidroxipentanoico,

ácido (2R,3S)-3-amino-2-[[4-(3-ciclopropilpropil)-5-metilpiridin-2-il]metil]-2-hidroxi-5-metilhexanoico,

ácido (2R,3S)-3-amino-2-[[6S]-6-(2-ciclopropiletil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]metil]-2-hidroxi-5-metilhexanoico,

ácido (2R,3S)-3-amino-5-ciclopropil-2-[[4-(3-ciclopropilpropil)piridin-2-il]metil]-2-hidroxipentanoico,

ácido (2R,3R)-3-amino-2-[[6R]-6-(2-ciclopropiletil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]metil]-2-hidroxi-4-(metilsulfanil)butanoico,

ácido (2R,3R)-3-amino-2-[[6R)-6-(2-ciclopropiletil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]metil]-2-hidroxi-4-(propilsulfanil)butanoico,

ácido (2R,3R)-3-amino-2-[[{(6S)-6-(2-ciclopropyletil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]metil}-2-hidroxi-4-(metilsulfanil)butanoico, y

5 ácido (2R,3S)-3-amino-2-[[{(6R)-6-(2-ciclopropyletil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il]metil}-2-hidroxi-5-metilhexanoico.

10. Composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 1.
- 10 11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, para su uso en el tratamiento de nicturia.
12. Compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de nicturia.