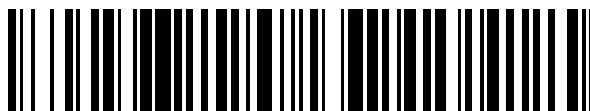


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 788 713**

51 Int. Cl.:

C07D 213/68	(2006.01)	A61K 31/5377	(2006.01)
A61K 31/4355	(2006.01)	A61P 13/00	(2006.01)
A61K 31/436	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)
A61K 31/437	(2006.01)	C07D 213/70	(2006.01)
A61K 31/4439	(2006.01)	C07D 213/74	(2006.01)
A61K 31/444	(2006.01)	C07D 401/04	(2006.01)
A61K 31/4545	(2006.01)	C07D 401/06	(2006.01)
A61K 31/4725	(2006.01)	C07D 401/12	(2006.01)
A61K 31/497	(2006.01)	C07D 407/06	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.05.2015 PCT/JP2015/065344**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.12.2015 WO15182686**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2015 E 15799163 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2020 EP 3150581**

54 Título: **Derivado de piridina**

30 Prioridad:

28.05.2014 JP 2014110432

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

22.10.2020

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;
INAGAKI, YUSUKE;
TSUCHIYA, KAZUYUKI;
HANADATE, TADAATSU;
KANAI, AKIRA;
KAIZAWA, HIROYUKI;
KAZAMI, JUNICHI;
MORIKAWA, HIROSHI;
HIRAMOTO, MASASHI;
ENJO, KENTARO y
TAKAMATSU, HAJIME

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 788 713 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

Derivado de piridina

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un nuevo derivado de piridina o a una sal del mismo que es útil como producto farmacéutico, específicamente a un producto farmacéutico para tratar nicturia, y a un producto farmacéutico que contiene un compuesto de este tipo como principio activo.

10

Antecedentes de la técnica

La nicturia es un síntoma de las vías urinarias bajas definido como “la queja de que el individuo tiene que levantarse por la noche una o más veces para orinar” (Neurourol Urodyn 2002; 21: 167-178). La prevalencia de la nicturia aumenta con la edad (J Urol 2010; 184: 440-446) y los principales pacientes con nicturia son adultos más ancianos. Afecta a la calidad de vida (QOL) ya que 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 se considera que la nicturia es 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).

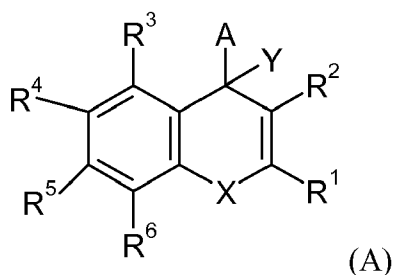
La arginina vasopresina (abreviada a continuación en el presente documento como AVP) es una hormona antidiurética que se sintetiza biológicamente y se secreta en el eje de la hipófisis y es un péptido que consiste en nueve aminoácidos. Los receptores de AVP se clasifican en tres subtipos: V1a, V1b y 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 de agua renal, disminuyendo el volumen de orina. Por este motivo, se supone que la secreción de AVP nocturna reducida con la edad es una 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 (abreviada a continuación en el presente documento como dDAVP) es un agonista del receptor V2 selectivo usado para tratar a pacientes con nicturia y se notifica que reduce el volumen de orina nocturno y el número de micciones nocturnas, dando como resultado un aumento de la duración del sueño inicial sin perturbaciones (J Urol 2013; 190: 958-964 y J Urol 2013; 190: 965-972). Desafortunadamente, los agonistas del receptor V2 inducen en teoría retención de líquidos y aumentan los riesgos de hiponatremia. Se notifica que los agonistas de receptor V2 deben administrarse con precaución y monitorización del nivel de sodio en suero en adultos más ancianos que son la mayoría de los pacientes con nicturia (Neurourol urodyn 2004; 23: 302-305).

La leucina aminopeptidasa placentaria (abreviada a continuación en el presente documento 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 aminopeptidasa por Rogi *et al.* en el año 1996 (J Biol Chem 1996; 271: 56-61). La aminopeptidasa regulada por insulina (abreviada a continuación en el presente documento como IRAP) clonada por Keller *et al.* a partir de cuerpos adiposos epididimarios de rata tiene una homología del 87% con respecto a P-LAP humana. Posteriormente se sugirió que la IRAP era una aminopeptidasa que escinde AVP y se notificó que era 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 a partir de material suprarrenal bovino es una IRAP como resultado de estudios bioquímicos y farmacológicos (J Biol Chem 2001; 276: 48623-48626).

Experimentos usando ratones deficientes para P-LAP indican que la administración de AVP en ratones de tipo natural y ratones deficientes para P-LAP da como resultado una gran reducción del volumen de orina de 24 h en ratones deficientes para P-LAP, aunque no se observa ninguna diferencia significativa en el volumen de orina de 24 h entre los ratones de tipo natural y deficientes para P-LAP. Esto sugiere la posible implicación de P-LAP en la regulación del volumen de orina mediante degradación de AVP (documento NPL 1).

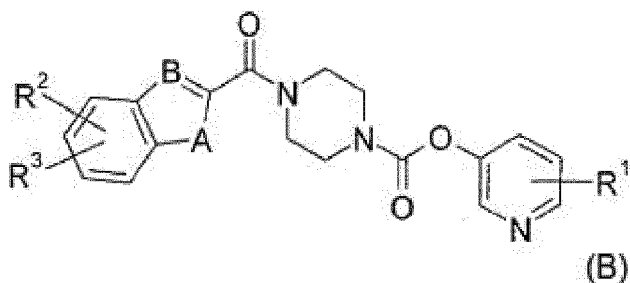
Se notifica que los compuestos representados por la fórmula (A) a continuación son inhibidores de IRAP útiles como agente terapéutico para demencia y diabetes, y similares (documentos PTL 1 y 2).



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

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

Además, se notifica que los compuestos representados por la fórmula (B) a continuación son inhibidores de FAAH
 10 útiles como agente terapéutico para nicturia, cistitis intersticial, síndrome de vejiga dolorosa o síndrome de prostatitis no bacteriana crónica/dolor pélvico crónico (documento PTL 3).



en la que A es NR⁴, S u O; B es CR⁵ o N; y los otros símbolos se definen en el documento PTL 3.

15 Sin embargo, no se ha notificado ningún agente antidiurético o agente terapéutico para nicturia basado 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.

20

Lista de referencias

Bibliografía de patentes

25 [PTL 1] Documento WO 2006/026832

[PTL 2] Documento WO 2009/065169

[PTL 3] Documento EP 2 351 749 A1

30

Bibliografía de no patentes

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

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

Sumario de invención

Problema técnico

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

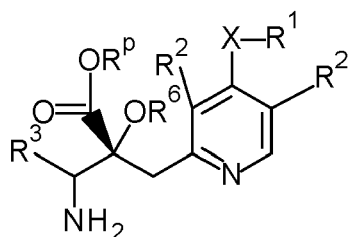
Solución al problema

45 Los inventores han supuesto que la inhibición de la actividad nocturna de P-LAP, es decir aminopeptidasa que escinde AVP, mantendrá y/o aumentará un nivel de AVP endógena para potenciar el efecto antidiurético, lo cual contribuirá a

un número reducido de micciones nocturnas y han estudiado ampliamente compuestos que inhiben P-LAP (incluyendo IRAP de rata, un homólogo de P-LAP humana).

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

10 La presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula (I) o a 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:



(I)

15 en la que X es O, S o NR⁴;

R⁴ es H, alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G¹, cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G², -(alquilen C₁₋₁₀)-(cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G²), -C(O)-(alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G¹), -C(O)-(cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G²), o -C(O)-(alquilen C₁₋₁₀)-(cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G²), o R⁴ forma junto con el -NR¹ adyacente, como -NR¹R⁴, un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros, en el que el grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno puede estar condensado con un anillo de benceno y tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G⁴;

R¹ es H, alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G¹, -(alquilen C₁₋₁₀)-X¹¹-(alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G¹), R¹¹, -(alquilen C₁₋₁₀)-R¹¹, -(alquilen C₁₋₁₀)-X¹¹-R¹¹ o -(alquilen C₁₋₁₀)-X¹¹-(alquilen C₁₋₁₀)-R¹¹;

R² son iguales o diferentes unos con respecto a otros y son H, alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G¹, halógeno, OH, SH, -O-(alquilo C₁₋₁₀), -O-(alquilen C₁₋₁₀)-arilo, -O-arilo, -S-(alquilo C₁₋₁₀), -S-(alquilen C₁₋₁₀)-arilo, -S-arilo, -O-(haloalquilo C₁₋₁₀), -C(O)-(alquilo C₁₋₁₀), -S(O)₂-(alquilo C₁₋₁₀), -S(O)-(alquilo C₁₋₁₀), NO₂, -NH₂, -NH-(alquilo C₁₋₁₀), -N(alquilo C₁₋₁₀)₂, -NH-arilo, -N(alquil C₁₋₁₀)-arilo, -C(O)OH, -C(O)O-(alquilo C₁₋₁₀), -CHO, -C(O)NH₂, -C(O)NH-(alquilo C₁₋₁₀), -C(O)N(alquilo C₁₋₁₀)₂, CN, -(alquilen C₁₋₁₀)-X²¹-(alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G¹), cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G² y que puede estar condensado con un anillo de benceno que tiene opcionalmente de uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo G³, arilo que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G⁵, -(alquilen C₁₋₁₀)-R²¹, -(alquilen C₁₋₁₀)-X²¹-R²¹ o -(alquilen C₁₋₁₀)-X²¹-(alquilen C₁₋₁₀)-R²¹;

R³ es R³², -(alquilen C₁₋₁₀)-X³¹-R³², -(alquilen C₂₋₆)-X³¹-R³², R³¹, -(alquilen C₁₋₁₀)-R³¹, -(alquilen C₁₋₁₀)-X³¹-R³¹, -(alquilen C₁₋₁₀)-X³¹-(alquilen C₁₋₁₀)-R³¹, -(alquilen C₂₋₆)-R³¹, -(alquilen C₂₋₆)-R³¹ o -CH=(heterociclo monocíclico saturado);

X¹¹, X²¹ y X³¹ son iguales o diferentes unos con respecto a otros y son O o S(O)_n, en el que n es 0, 1 ó 2;

50 R¹¹, R²¹ y R³¹ son iguales o diferentes unos con respecto a otros y son cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G², cicloalquilenilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G² y que puede estar condensado con un anillo de benceno que tiene opcionalmente de uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo G³, arilo que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G⁵, o grupo heterocíclico mono o bicíclico que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G⁵;

R³² es alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G¹, alqueno C₂₋₈ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G¹, o alquino C₂₋₆ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G¹;

5 R^P es H o un grupo éster y R⁶ es H; o R^P y R⁶ están unidos entre sí para formar, junto con -O-C(=O)-C-O- al que están unidos, 2,2-di(alquil C₁₋₁₀)-4-oxo-1,3-dioxolan-5,5-diilo;

10 si R³ es alquilo C₁₋₁₀ que está opcionalmente sustituido con de uno a cinco halógenos, -X-R¹ está opcionalmente unido a uno cualquiera de los R² unidos a un anillo de piridina al que también está unido -X-R¹, para constituir un grupo representado por una cualquiera de las fórmulas -X^b-(CH₂)_m-Y-, -X^b-CH=CH-, -X^b-CH=N- y -X^b-N=CH- y formar un heterociclo condensado con el anillo de piridina, en el que m es un número entero de 1 a 3, X^b es O, S o NH, Y es CH₂, O, S o NH y el heterociclo tiene opcionalmente de uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G²; -(alquilen C₁₋₁₀)-(cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G²); y los sustituyentes definidos en el grupo G³; en sustitución de uno o más átomos de H unidos al/a los átomo(s) de anillo del heterociclo;

20 -X-R¹ está opcionalmente unido a R³ para formar un grupo representado por la fórmula -X-(cadena de carbono C₅₋₁₅)-, en el que la cadena de carbono C₅₋₁₅ tiene opcionalmente de uno a dos átomos de O o S en sustitución de átomo(s) de C, tiene opcionalmente de uno a cinco enlaces insaturados y tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G⁴;

25 el grupo G¹ consiste en halógeno, OH, SH, -O-(alquilo C₁₋₁₀), -O-(alquilen C₁₋₁₀)-arilo, -O-arilo, -S-(alquilo C₁₋₁₀), -S-(alquilen C₁₋₁₀)-arilo, -S-arilo, -O-(haloalquilo C₁₋₁₀), -C(O)-(alquilo C₁₋₁₀), -C(O)-arilo, -S(O)₂-(alquilo C₁₋₁₀), -S(O)-(alquilo C₁₋₁₀), NO₂, -NH₂, -NH-(alquilo C₁₋₁₀), -N(alquilo C₁₋₁₀)₂, -NH-arilo, -N(alquil C₁₋₁₀)-arilo, -C(O)OH, -C(O)O-(alquilo C₁₋₁₀), -CHO, -C(O)NH₂, -C(O)NH-(alquilo C₁₋₁₀), -C(O)N(alquilo C₁₋₁₀)₂, -C(O)NH-arilo y CN;

30 los grupos G² y G⁴ consisten en los sustituyentes en el grupo G¹, alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G¹, -O-(alquilen C₂₋₃)-O- y -O-(alquilen C₃₋₄)-;

el grupo G³ consiste en los sustituyentes en el grupo G¹ y alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G¹; y

35 el grupo G⁵ consiste en: i) los sustituyentes en el grupo G¹; ii) alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₈ y alquino C₂₋₆, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G¹; iii) -(alquilen C₁₋₁₀)-O-(alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₈ o alquino C₂₋₆, que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G¹); iv) cicloalquilo C₃₋₁₂ y cicloalqueno C₃₋₁₂ que puede estar condensado con un anillo de benceno que tiene opcionalmente de uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo G³, el cicloalquilo C₃₋₁₂ y el cicloalqueno C₃₋₁₂ tienen opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G²; v) arilo que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G³; vi) grupo heterocíclico mono o bicíclico que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G³; vii) -(alquilen C₁₋₁₀)-R^G; viii) -(alquilen C₁₋₁₀)-O-R^G; ix) -C(O)-R^G; x) -C(O)-O-R^G; xi) -C(O)-O-(alquilen C₁₋₁₀)-R^G; y xii) -S(O)₂-R^G, en los que los R^G son iguales o diferentes unos con respecto a otros y son cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G², cicloalqueno C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G² y que puede estar condensado con un anillo de benceno que tiene opcionalmente de uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo G³, arilo que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G³, o un grupo heterocíclico mono o bicíclico que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G³.

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

55 Se describe una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo. La composición farmacéutica abarca un agente para tratar nicturia. La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo y un excipiente.

La presente invención también se refiere al compuesto representado por la fórmula (I) o a una sal del mismo para su uso en el tratamiento de nicturia

60 Efectos ventajosos de la invención

65 El compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo tiene actividad inhibidora frente a P-LAP, es decir la enzima metabolizante 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 su uso en el tratamiento de nicturia y

también se espera que se use como agente para su uso en el tratamiento de cualquier otra disfunción urinaria o poliuria asociada con un nivel reducido de AVP, tal como polaquiuria, incontinencia urinaria y enuresis nocturna.

Breve descripción de los dibujos

5 La figura 1 es un gráfico que muestra cambios temporales en los volúmenes de orina de grupos individuales en la prueba farmacológica (4): prueba de antiuresis en ratas continuamente hidratadas con carga con agua adicional. El eje vertical representa el volumen de orina (ml/30 min) y el eje horizontal representa el tiempo transcurrido (h) desde la administración del compuesto de prueba. Los grupos representados por "...+agua" son grupos cargados con agua. Las flechas en el eje horizontal representan los puntos de tiempo de carga con agua adicional.

Descripción de realizaciones

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

15 En la presente memoria descriptiva, el "alquilo C₁₋₁₀" es un alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado. En una realización, el alquilo C₁₋₁₀ es un alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, 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. El alquilo C₁₋₁₀ es, en una realización, un alquilo C₁₋₄; en una realización, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo; y en una realización, metilo o etilo.

20 El "alquilo C₁₋₁₀" en la definición de R¹ y R³ es un alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado en el "alquilo C₁₋₁₀" definido anteriormente. El "alquilo C₁₋₁₀" de R¹ es, en una realización, metilo, n-hexilo, hexan-2-ilo, 4-metilpentan-2-ilo, 3,3-dimetilpentilo o 3,3-dimetilbutilo. El "alquilo C₁₋₁₀" de R³ es, en una realización, un alquilo C₁₋₁₀ ramificado; en una realización, isobutilo, isopentilo, isohexilo, 2,2-dimetilpropilo o 3-etilpentilo; y en una realización, isobutilo.

25 El "alqueno C₂₋₈" es un alqueno C₂₋₈ lineal o ramificado; específicamente, vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo, 1-metilvinilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1,3-butadienilo, 3-metil-1,3-butadienilo o 1,3-pentadienilo; en una realización, un alqueno C₂₋₆; en una realización, 2-metil-1-propenilo o 3-metil-1,3-butadienilo; y en una realización, 2-metil-1-propenilo.

30 El "alquino C₂₋₆" es un alquino C₂₋₆ lineal o ramificado; específicamente, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, 1-metil-2-propinilo, 1,3-butadiinilo o 1,3-pentadiinilo; en una realización, un alquino C₂₋₄; en una realización, etinilo, 2-propinilo o 3-butinilo; y en una realización, 3-butinilo.

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

40 El "alqueno C₂₋₆" es un alqueno C₂₋₆ lineal o ramificado; específicamente, vinileno, etilideno, propenileno, butenileno, pentenileno, hexenileno, 1,3-butadienileno o 1,3-pentadienileno; en una realización, un alqueno C₂₋₄; en una realización, vinileno o etilideno; y en una realización, vinileno.

45 El "alquino C₂₋₆" es un alquino C₂₋₆ lineal o ramificado; específicamente, etinileno, propinileno, butinileno, pentinileno, hexinileno, 1,3-butadiinileno o 1,3-pentadiinileno; en una realización, un alquino C₂₋₄; y en una realización, etinileno o propinileno.

50 El "halógeno" es F, Cl, Br o I.

55 El "haloalquilo C₁₋₁₀" es un alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado sustituido con uno o más halógenos. El haloalquilo 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.

60 El "cicloalquilo C₃₋₁₂" es un grupo de anillo de hidrocarburo saturado C₃₋₁₂ que está opcionalmente reticulado y forma opcionalmente un anillo espiro. El cicloalquilo C₃₋₁₂ es, específicamente, ciclopropilo, ciclobutilo, 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, 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; y en una realización, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo. El "cicloalquilo C₃₋₁₀" y el "cicloalquilo C₃₋₈" son grupos de anillo de hidrocarburo saturado C₃₋₁₀ y C₃₋₈, respectivamente, incluidos en el "cicloalquilo C₃₋₁₂" definido anteriormente.

65

El "cicloalqueno C_{3-12} " es un grupo de anillo de hidrocarburo C_{3-12} que tiene uno o más enlaces insaturados, que está opcionalmente reticulado y forma opcionalmente un anillo espiro. El cicloalqueno C_{3-12} es, específicamente, cicloalqueno, cicloalqueno, cicloalqueno, cicloalqueno. El "cicloalqueno C_{5-10} " está incluido en el "cicloalqueno C_{3-12} " definido anteriormente. En el "cicloalqueno C_{3-12} que puede estar condensado con un anillo de benceno que tiene opcionalmente de uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo G^3 ", el "cicloalqueno C_{3-12} condensado con un anillo de benceno" es un cicloalqueno C_{3-12} que tiene un anillo de benceno condensado con el mismo en la posición de un enlace insaturado del cicloalqueno C_{3-12} . El "cicloalqueno C_{3-12} condensado con un anillo de benceno" es, específicamente, 1-tetrahidronaftilo, 2-tetrahidronaftilo, dihidroinden-1-ilo, dihidroinden-2-ilo, 1-indenilo, 2-indenilo o 9-fluorenilo. El "cicloalqueno C_{5-6} condensado con un anillo de benceno" está incluido en el "cicloalqueno C_{3-12} condensado con un anillo de benceno" definido anteriormente; en una realización, 1-tetrahidronaftilo, 2-tetrahidronaftilo, dihidroinden-1-ilo o dihidroinden-2-ilo; y en una realización, dihidroinden-2-ilo.

El "arilo" es un grupo de anillo de hidrocarburo aromático mono, bi o tricíclico C_{6-14} ; específicamente, fenilo o naftilo; y en una realización, fenilo.

El "grupo heterocíclico mono o bicíclico" es un grupo heterocíclico mono o bicíclico de 3 a 15 miembros, en una realización de 5 a 10 miembros, que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, grupo heterocíclico saturado, aromático o parcialmente hidrogenado. Un átomo de anillo de azufre o nitrógeno del grupo heterocíclico está opcionalmente oxidado para formar un óxido o dióxido. El grupo heterocíclico mono o bicíclico es, específicamente, heteroarilo monocíclico tal como piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazolilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tienilo, furilo y similares; heteroarilo bicíclico tal como indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzofuranilo, benzotienilo y similares; grupo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente hidrogenado, tal como azetidínilo, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, azepanilo, diazepanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropiridinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, dihidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, dioxolanilo, dioxanilo, tetrahidrotiopiranilo, dihidrotiopiranilo y similares; grupo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente hidrogenado, tal como indolinilo, isoindolinilo, tetrahidroquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, dihidrobencimidazolilo, tetrahidrobencimidazolilo, tetrahidroquinoxalinilo, dihidroquinoxalinilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrobenzoxadinilo, dihidrobenzofurilo, cromanilo, cromenilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo y similares; o grupo heterocíclico reticulado tal como quinuclidinilo y similares. El grupo heterocíclico mono o bicíclico es, en una realización, un grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 10 miembros; en una realización, un grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 6 miembros; en una realización, un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros; y en una realización, un grupo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente hidrogenado de 5 a 6 miembros. El "grupo heterocíclico mono o bicíclico" de R^1 es, en una realización, piperidilo, tetrahidropiranilo, tienilo, tiazolilo o pirazolilo; y en una realización, piperidilo, tetrahidropiranilo, tienilo o pirazolilo. El "grupo heterocíclico mono o bicíclico" de R^3 es, en una realización, piperidilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo o pirazolilo; y en una realización, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo o pirazolilo.

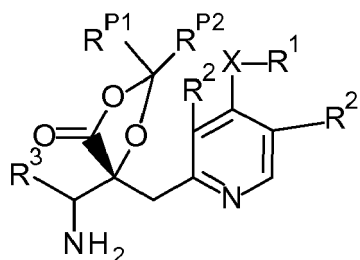
El "grupo heterocíclico monocíclico saturado" es un grupo heterocíclico monocíclico y saturado en el "grupo heterocíclico mono o bicíclico" definido anteriormente; específicamente, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, azepanilo, diazepanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dioxolanilo, dioxanilo o tetrahidrotiopiranilo; y en una realización, tetrahidropiranilo. El "-CH=(heterociclo monocíclico saturado)" es un grupo en el que CH está unido a un átomo de carbono de anillo del heterociclo monocíclico saturado mediante un doble enlace.

En el " R^4 forma junto con el -NR¹ adyacente, como -NR¹R⁴, un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros, en el que el grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno puede estar condensado con un anillo de benceno y tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G^4 ", el "grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros" es un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno monocíclico de 4 a 8 miembros o un grupo heterocíclico de este tipo condensado con un anillo de benceno, en el "grupo heterocíclico mono o bicíclico" definido anteriormente; específicamente, 1-azetidínilo, 1-pirrolidinilo, piperidino, 1-piperazinilo, 1-azepanilo, 1-diazepanilo, morfolino, indolin-1-ilo, isoindolin-2-ilo, tetrahidroquinolin-1-ilo, tetrahidroisoquinolin-2-ilo o tetrahidroquinoxalin-1-ilo; en una realización, piperidino o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo; y en una realización, piperidino. En el que el "grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros" tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G^4 y los sustituyentes están unidos a uno o más átomos de anillo del heterociclo (y/o del anillo de benceno condensado).

El "grupo éster" en la definición de R^P es un grupo éster, tal como alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-8} , haloalquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-8} , (alquil C_{1-10})-O-bencilo, nitrobenzilo, (alquil C_{1-10})-O-benzhidrido, benzhidrido, -(alquilen C_{1-10})-OC(O)-(alquilo C_{1-10}), -(alquilen C_{1-10})-C(O)-(alqueno C_{2-8}), -(alquilen C_{1-10})-O-C(O)-O-(cicloalquilo C_{3-8}), -(alquilen C_{1-10})-O-C(O)-(alqueno C_{2-8}), -(alquilen C_{1-10})-O-C(O)-(alquilen C_{1-10})-O-(alquilo C_{1-10}), -(alquilen C_{1-10})-O-(alquilo C_{1-10}), -(alquilen C_{1-10})-O-(alquilen C_{1-10})-O-(alquilo C_{1-10}), -(alquilen C_{1-10})-O-C(O)-O-(alquilo C_{1-10}), -(alquilen C_{1-10})-OC(O)-O-(alquilen C_{1-10})-O-(alquilo C_{1-10}), -(alquilen C_{1-10})-O-benzoilo, -(alquilen C_{1-10})-N(alquilo C_{1-10})₂, 2-oxotetrahidrofuran-5-ilo, 2-oxo-5-alquil-1,3-dioxolen-4-ilmetilo, tetrahidrofuranilcarboniloximetilo o 3-ftalidilo. En una realización, el grupo éster es un grupo alquilo C_{1-10} . Un compuesto en el que R^P es un grupo éster puede ser un

compuesto que puede convertirse en un compuesto de ácido carboxílico correspondiente en condiciones fisiológicas. La presente invención también abarca un compuesto de este tipo.

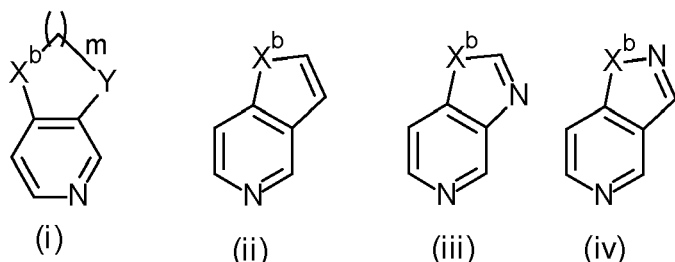
- 5 El "R^P y R⁶ están unidos entre sí para formar, junto con -O-C(=O)-C-O- al que están unidos, 2,2-di(alquil C₁₋₁₀)-4-oxo-1,3-dioxolan-5,5-diilo" significa que el compuesto representado por la fórmula (I) incluye compuestos representados por la fórmula (I-A):



(I-A)

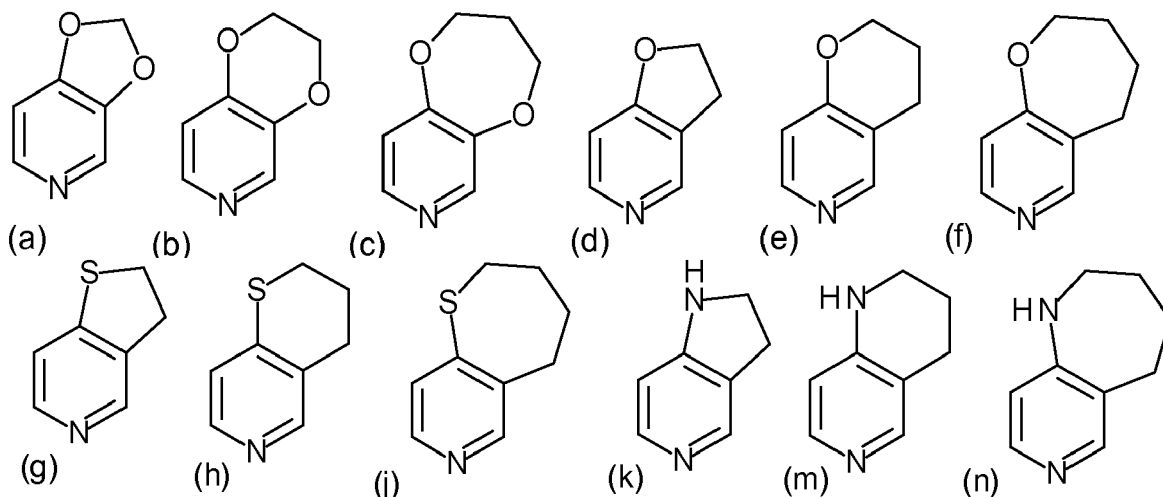
- 10 en la que R^{P1} y R^{P2} son iguales o diferentes unos con respecto a otros y son un alquilo C₁₋₁₀. En una realización, tanto R^{P1} como R^{P2} representan metilo.

- 15 En el "-X-R¹" está opcionalmente unido a uno cualquiera de los R² unidos a un anillo de piridina al que también está unido -X-R¹, para constituir un grupo representado por una cualquiera de las fórmulas -X^b-(CH₂)_m-Y-, -X^b-CH=CH-, -X^b-CH=N- y -X^b-N=CH- y formar un heterociclo condensado con el anillo de piridina", el "heterociclo condensado con un anillo de piridina" incluye anillos condensados representados por las fórmulas (i) a (iv) a continuación. Un anillo condensado de este tipo tiene un enlace con -CH₂-C(OR⁶)(COOR^P)-CH(NH₂)-R³ en uno cualquiera de los átomos de anillo de carbono adyacentes al átomo de anillo de nitrógeno del anillo de piridina (es decir, en la posición 2 ó 6 en el anillo de piridina). Un heterociclo de este tipo tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G⁴ en sustitución de uno o más átomos de H unidos al/a los átomo(s) de anillo del heterociclo.

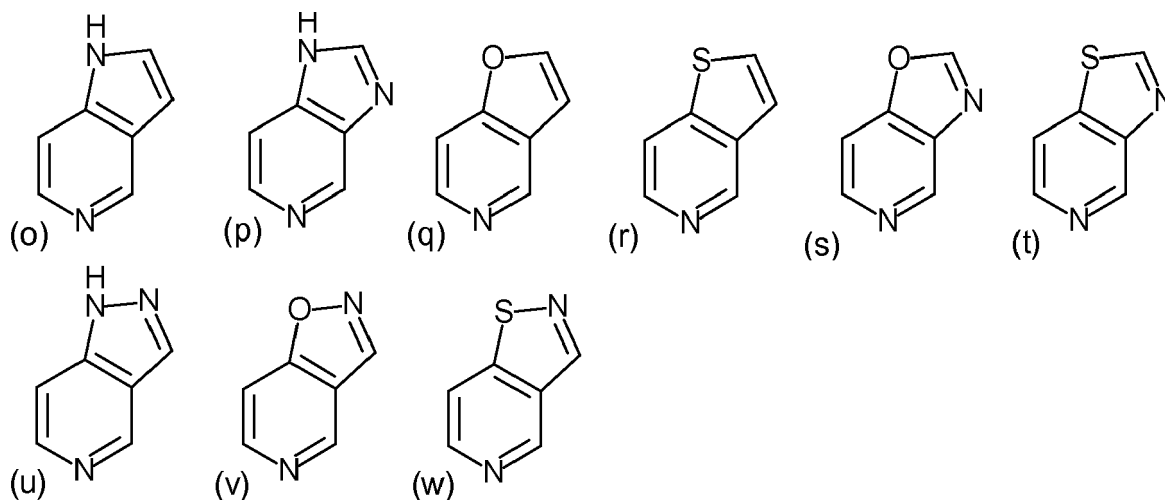


- 25 en las que X^b es O, S o NH; m es un número entero de 1 a 3; e Y es CH₂, O, S o NH.

En una realización, el "heterociclo condensado con un anillo de piridina" es un anillo condensado seleccionado del grupo que consiste en los siguientes anillos:

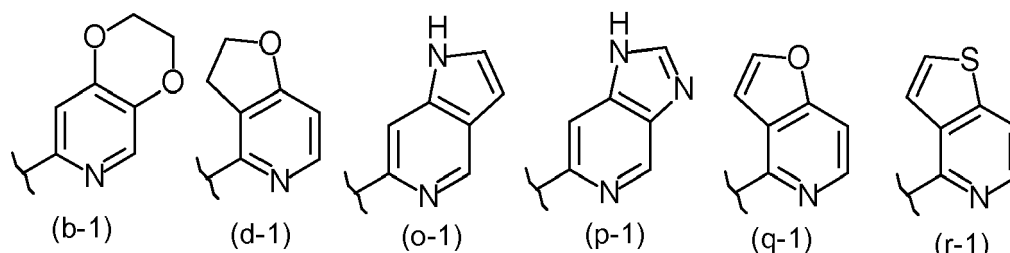


30



5 Entre los anillos condensados anteriores, el heterociclo condensado con un anillo de piridina, en una realización, se selecciona del grupo que consiste en los anillos condensados (a), (b), (d), (e), (g), (h), (k), (m), (o), (p), (q), (r), (s) y (t); en una realización, se selecciona del grupo que consiste en los anillos condensados (b), (d), (o), (p), (q) y (r); en una realización, se selecciona del grupo que consiste en los anillos condensados (d) y (q); y en una realización, es el anillo condensado (q).

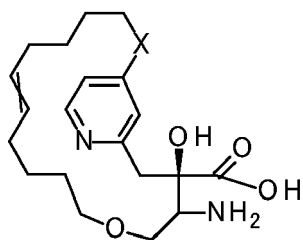
10 En una realización, el heterociclo condensado con un anillo de piridina se selecciona del grupo que consiste en los siguientes anillos condensados:



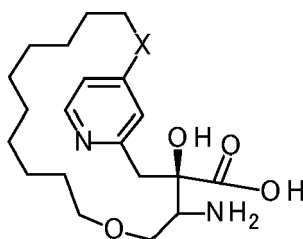
15 El heterociclo condensado con un anillo de piridina es, en una realización, el anillo condensado (d-1) o (q-1) de entre los anillos condensados anteriores; y en una realización, es el anillo condensado (q-1).

20 El "-X-R¹" está opcionalmente unido a R³ para formar un grupo representado por la fórmula -X-(cadena de carbono C₅₋₁₅)-, en el que la cadena de carbono C₅₋₁₅ tiene opcionalmente de uno a dos átomos de O o S en sustitución de átomo(s) de C, tiene opcionalmente de uno a cinco enlaces insaturados" significa que la cadena de carbono C₅₋₁₅ es un alquileo lineal o ramificado que tiene de 5 a 15 átomos de carbono, o un alquilenilo o alquilenilo lineal o ramificado que tiene de 5 a 15 átomos de carbono y de 1 a 5 enlaces insaturados y que de 1 a 2 átomos de carbono de la cadena de carbono pueden estar sustituidos por átomo(s) de O o S. El -X-(cadena de carbono C₅₋₁₅)- es, específicamente, -X-(alquileo C₅₋₁₅)-, -X-(alquilenilo C₅₋₁₅)-, -X-(alquilen C_{q1})-O-(alquileo C_{q2})-, -X-(alquilen C_{q1})-S-(alquileo C_{q2})-, -X-(alquilen C_{q1})-O-(alquilenilo C_{q2})-, -X-(alquilen C_{q1})-S-(alquilenilo C_{q2})-, -X-(alquilen C_{q1})-O-(alquilen C_{r1})-O-(alquilen C_{r2})-O-(alquilenilo C_{r3})-, -X-(alquilen C_{r1})-S-(alquilen C_{r2})-S-(alquilenilo C_{r3})-, -X-(alquilen C_{r1})-O-(alquilen C_{r2})-O-(alquilenilo C_{r3})-, -X-(alquilen C_{r1})-S-(alquilen C_{r2})-S-(alquilenilo C_{r3})-, -X-(alquilen C_{r1})-O-(alquilen C_{r2})-O-(alquilenilo C_{r3})- o -X-(alquilen C_{r1})-S-(alquilen C_{r2})-S-(alquilenilo C_{r3})-. Si la cadena de carbono es un alquileo, q1, q2, r1, r2 y r3 son cada uno un número entero de uno o más y si la cadena de carbono es un alquilenilo, q1, q2, r1, r2 y r3 son cada uno un número entero de dos o más, con la condición de que q1 + q2 = de 5 a 14 y r1 + r2 + r3 = de 5 a 13. El -X-(cadena de carbono C₅₋₁₅)- es, en una realización, -X-(alquilen C_{q1})-O-(alquilenilo C_{q2})- o -X-(alquilen C_{q1})-O-(alquilenilo C_{q2})-; y en una realización, -X-(alquilen C₅₋₁₁)-O-(alquilenilo C₁₋₃)- o -X-(alquilen C₅₋₁₁)-O-(alquilenilo C₁₋₃)-. En una realización, un compuesto en el que -X-R¹ está unido a R³ para formar un grupo representado por la fórmula -X-(cadena de carbono C₅₋₁₅)- está representado por la fórmula (I-B) o (I-C):

35



(I-B)



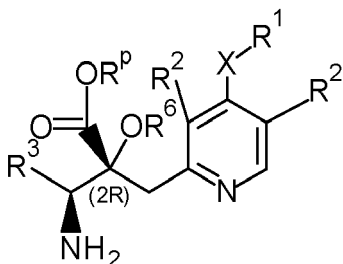
(I-C)

en las que el doble enlace representado con dos líneas cruzadas indica que el doble enlace forma un isómero E o un isómero Z, o una mezcla de los mismos.

5 El “-O-(alquilen C₂₋₃)-O-” y el “-O-(alquileno C₃₋₄)-” representan, cada uno, un grupo sustituyente bivalente que tiene dos enlaces en el mismo átomo de carbono de anillo. Específicamente, “-O-(alquilen C₂₋₃)-O-” es -O-(CH₂)₂-O- u -O-(CH₂)₃-O- y “-O-(alquileno C₃₋₄)-” es -O-(CH₂)₃- u -O-(CH₂)₄-.

10 En la presente memoria descriptiva, “tiene opcionalmente de uno a cinco 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 unos de otros.

15 El compuesto representado por la fórmula (I) tiene al menos dos átomos de carbono asimétricos. Un átomo de carbono asimétrico unido a -C(O)OR^p (posición 2) tiene configuración (R) y el átomo de carbono adyacente unido a -NH₂ (posición 3) puede tener 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:



(I')

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

25 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.

30 El compuesto representado por la fórmula (I) también puede tener estereoisómeros basándose en otro átomo de carbono asimétrico distinto de 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.

35 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 bases inorgánicas tales como sodio, potasio, magnesio, calcio y aluminio; sales con bases orgánicas tales como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina y ornitina; sales con diversos aminoácidos y derivados de aminoácido tales como acetil-leucina; y sales de amonio.

45 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.

A continuación se muestran algunas realizaciones del compuesto representado por la fórmula (I).

- 5 (1-1) El compuesto o una sal del mismo, en el que X es O, S o NR⁴; R⁴ es H, alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G¹, cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G², -(alquilen C₁₋₁₀)-(cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G¹), -C(O)-(alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G¹), -C(O)-(cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G²) o -C(O)-(alquilen C₁₋₁₀)-(cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G²), o R⁴ forma junto con el -NR¹ adyacente, como -NR¹R⁴, un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros, en el que el grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno puede estar condensado con un anillo de benceno y tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G⁴.
- 10
- 15 (1-2) El compuesto o una sal del mismo, en el que X es O, S o NR⁴; R⁴ es H; alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, OH y -O-(alquilo C₁₋₁₀); cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, halógeno, OH y -O-(alquilo C₁₋₁₀); -(alquilen C₁₋₁₀)-(cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, halógeno, OH y -O-(alquilo C₁₋₁₀)); -C(O)-(alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, OH y -O-(alquilo C₁₋₁₀)); -C(O)-(cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, halógeno, OH y -O-(alquilo C₁₋₁₀)) o -C(O)-(alquilen C₁₋₁₀)-(cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, halógeno, OH y -O-(alquilo C₁₋₁₀)); o R⁴ forma junto con el -NR¹ adyacente, como -NR¹R⁴, un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros, en el que el grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno puede estar condensado con un anillo de benceno y tiene opcionalmente de uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, halógeno, OH y -O-(alquilo C₁₋₁₀).
- 20
- 25
- 30 (1-3) El compuesto o una sal del mismo, en el que X es O, S o NR⁴; R⁴ es H, alquilo C₁₋₁₀ que está opcionalmente sustituido con de uno a cinco halógenos, cicloalquilo C₃₋₁₂, o -C(O)-(cicloalquilo C₃₋₁₂ que está opcionalmente sustituido con de uno a cinco alquilos C₁₋₁₀); o R⁴ forma junto con el -NR¹ adyacente, como -NR¹R⁴, un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros, en el que el grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno puede estar condensado con un anillo de benceno y está opcionalmente sustituido con de uno a cinco alquilos C₁₋₁₀.
- 35
- (1-4) El compuesto o una sal del mismo, en el que X es O o S.
- (1-5) El compuesto o una sal del mismo, en el que X es NR⁴; R⁴ es H, alquilo C₁₋₁₀ que está opcionalmente sustituido con de uno a cinco halógenos, cicloalquilo C₃₋₁₂, o -C(O)-(cicloalquilo C₃₋₁₂ que está opcionalmente sustituido con de uno a cinco alquilos C₁₋₁₀); o R⁴ forma junto con el -NR¹ adyacente, como -NR¹R⁴, un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros, en el que el grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno puede estar condensado con un anillo de benceno y está opcionalmente sustituido con de uno a cinco alquilos C₁₋₁₀.
- 40
- (1-6) El compuesto o una sal del mismo, en el que X es O.
- 45 (1-7) El compuesto o una sal del mismo, en el que X es S.
- (2-1) El compuesto o una sal del mismo, en el que:
- 50 (a) R¹ es H, alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G¹, -(alquilen C₁₋₁₀)-X¹¹-(alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G¹), R¹¹, -(alquilen C₁₋₁₀)-R¹¹, -(alquilen C₁₋₁₀)-X¹¹-R¹¹ o -(alquilen C₁₋₁₀)-X¹¹-(alquilen C₁₋₁₀)-R¹¹; R¹¹ es cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G², cicloalqueno C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G² y que puede estar condensado con un anillo de benceno que tiene opcionalmente de uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo G³, arilo que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G⁵, o grupo heterocíclico mono o bicíclico que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G⁵; X¹¹ es O o S(O)_n, en el que n es 0, 1 ó 2;
- 55
- 60 (b) R³ es alquilo C₁₋₁₀ que está opcionalmente sustituido con de uno a cinco halógenos; -X-R¹ está unido a uno cualquiera de los R² unidos a un anillo de piridina al que también está unido -X-R¹, para constituir un grupo representado por una cualquiera de las fórmulas -X^b-(CH₂)_m-Y-, -X^b-CH=CH-, -X^b-CH=N- y -X^b-N=CH- y formar un heterociclo condensado con el anillo de piridina, en el que m es un número entero de 1 a 3, X^b es O, S o NH, Y es CH₂, O, S o NH y el heterociclo tiene opcionalmente de uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G²; -(alquilen C₁₋₁₀)-(cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo
- 65

G²); y los sustituyentes definidos en el grupo G³; en sustitución de uno o más átomos de H unidos al/a los átomo(s) de anillo del heterociclo; o

(c) -X-R¹ está unido a R³ para formar un grupo representado por la fórmula -X-(cadena de carbono C₅₋₁₅)-, en el que la cadena de carbono C₅₋₁₅ tiene opcionalmente de uno a dos átomos de O o S en sustitución de átomo(s) de C, tiene opcionalmente de uno a cinco enlaces insaturados y tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G⁴.

(2-1a) El compuesto o una sal del mismo según (a) en (2-1).

(2-2) El compuesto o una sal del mismo, en el que:

(a) R¹ es H; alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y OH; -(alquilen C₁₋₁₀)-X¹¹{alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, OH, -O-(alquilo C₁₋₁₀) y -O-(haloalquilo C₁₋₁₀)}; cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, halógeno, haloalquilo C₁₋₁₀, OH, -O-(alquilo C₁₋₁₀), -O-(haloalquilo C₁₋₁₀), -O-(alquilen C₂₋₃)-O- y -O-(alquilen C₃₋₄)-; cicloalqueno C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, halógeno, haloalquilo C₁₋₁₀, OH, -O-(alquilo C₁₋₁₀) y -O-(haloalquilo C₁₋₁₀) y que puede estar condensado con un anillo de benceno; arilo que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, halógeno, haloalquilo C₁₋₁₀, OH, -O-(alquilo C₁₋₁₀) y -O-(haloalquilo C₁₋₁₀); grupo heterocíclico mono o bicíclico que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, halógeno, haloalquilo C₁₋₁₀, OH, -O-(alquilo C₁₋₁₀) y -O-(haloalquilo C₁₋₁₀); -C(O)-(alquilo C₁₋₁₀) y -C(O)-O-(alquilen C₁₋₁₀)-arilo; -(alquilen C₁₋₁₀)-R¹¹; -(alquilen C₁₋₁₀)-X¹¹-R¹¹; o -(alquilen C₁₋₁₀)-X¹¹-(alquilen C₁₋₁₀)-R¹¹; R¹¹ es cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, halógeno, haloalquilo C₁₋₁₀, OH, -O-(alquilo C₁₋₁₀), -O-(haloalquilo C₁₋₁₀), -O-(alquilen C₂₋₃)-O- y -O-(alquilen C₃₋₄)-; cicloalqueno C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, halógeno, haloalquilo C₁₋₁₀, OH, -O-(alquilo C₁₋₁₀) y -O-(haloalquilo C₁₋₁₀) y que puede estar condensado con un anillo de benceno; arilo que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, halógeno, haloalquilo C₁₋₁₀, OH, -O-(alquilo C₁₋₁₀) y -O-(haloalquilo C₁₋₁₀); o grupo heterocíclico mono o bicíclico que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, halógeno, haloalquilo C₁₋₁₀, OH, -O-(alquilo C₁₋₁₀) y -O-(haloalquilo C₁₋₁₀); X¹¹ es O o S;

(b) R³ es alquilo C₁₋₁₀ que está opcionalmente sustituido con de uno a cinco halógenos; -X-R¹ está unido a uno cualquiera de los R² unidos a un anillo de piridina al que también está unido -X-R¹, para constituir un grupo representado por una cualquiera de las fórmulas -X^b-(CH₂)_m-Y-, -X^b-CH=CH-, -X^b-CH=N- y -X^b-N=CH- y formar un heterociclo condensado con el anillo de piridina, en el que m es un número entero de 1 a 2, X^b es O, S o NH, Y es CH₂, O, S o NH y el heterociclo tiene opcionalmente de uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, halógeno, haloalquilo C₁₋₁₀, OH, -O-(alquilo C₁₋₁₀), -O-(haloalquilo C₁₋₁₀), -O-(alquilen C₂₋₃)-O- y -O-(alquilen C₃₋₄)-; -(alquilen C₁₋₁₀){cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, halógeno, haloalquilo C₁₋₁₀, OH, -O-(alquilo C₁₋₁₀), -O-(haloalquilo C₁₋₁₀), -O-(alquilen C₂₋₃)-O- y -O-(alquilen C₃₋₄)-}; alquilo C₁₋₁₀; halógeno; haloalquilo C₁₋₁₀; OH; -O-(alquilo C₁₋₁₀); -O-(alquilen C₁₋₁₀)-arilo; -O-arilo; -S-(alquilo C₁₋₁₀); y -O-haloalquilo C₁₋₁₀; en sustitución de uno o más átomos de H unidos al/a los átomo(s) de anillo del heterociclo; o

(c) -X-R¹ está unido a R³ para formar -X-(alquilen C₅₋₁₁)-O-(alquilen C₁₋₃)- o -X-(alquilen C₅₋₁₁)-O-(alquilen C₁₋₃)-.

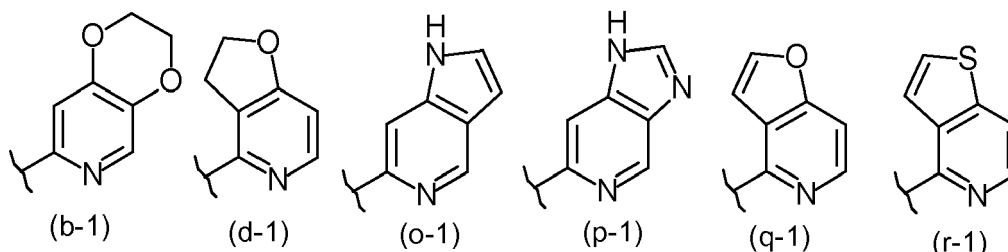
(2-2a) El compuesto o una sal del mismo según (a) en (2-2).

(2-3) El compuesto o una sal del mismo, en el que:

(a) R¹ es H; alquilo C₁₋₁₀; -(alquilen C₁₋₁₀)-O-(alquilo C₁₋₁₀); cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, halógeno y -O-(alquilen C₃₋₄)-; cicloalqueno C₃₋₁₂ condensado con un anillo de benceno; arilo que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y -O-(alquilo C₁₋₁₀); grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, -C(O)-(alquilo C₁₋₁₀) y -C(O)-O-(alquilen C₁₋₁₀)-arilo; -(alquilen C₁₋₁₀)-R¹¹; -(alquilen C₁₋₁₀)-O-(cicloalquilo C₃₋₁₂); -(alquilen C₁₋₁₀)-O-arilo; o -(alquilen C₁₋₁₀)-O-(alquilen C₁₋₁₀)-arilo;

R¹¹ es cicloalquilo C₃₋₁₂ que está opcionalmente sustituido con de uno a cinco alquilos C₁₋₁₀; arilo que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo C₁₋₁₀, -O-(alquilo C₁₋₁₀) y -O-(haloalquilo C₁₋₁₀); o grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 6 miembros que está opcionalmente sustituido con de uno a cinco alquilos C₁₋₁₀;

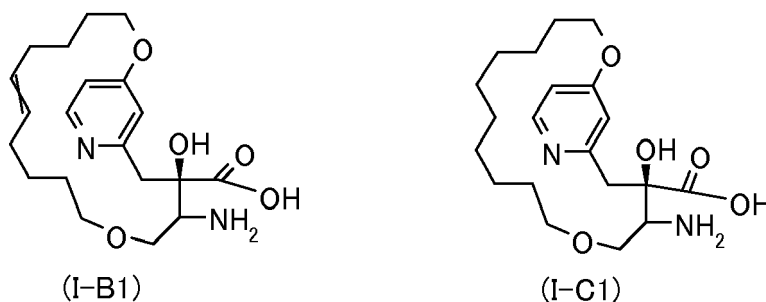
(b) R^3 es alquilo C_{1-10} que está opcionalmente sustituido con de uno a cinco halógenos; $-X-R^1$ está unido a uno cualquiera de los R^2 unidos a un anillo de piridina al que también está unido $-X-R^1$, para constituir un grupo representado por una cualquiera de las fórmulas $-O-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-$, $-NH-CH=CH-$, $-NH-CH=N-$, $-O-CH=CH-$ y $-S-CH=CH-$ y formar un heterociclo condensado con el anillo de piridina, en el que el heterociclo condensado con el anillo de piridina se selecciona del grupo que consiste en los anillos representados por las fórmulas (b-1), (d-1), (o-1), (p-1), (q-1) y (r-1):



10 en las que el heterociclo tiene de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-(alquilen C_{1-10})-$ (cicloalquilo C_{3-12}) y alquilo C_{1-10} , en sustitución de uno o más átomos de H unidos a/a los átomo(s) de anillo del heterociclo; y el otro R^2 es H; o

(c) un compuesto representado por la fórmula (I-B1) o (I-C1) o una sal del mismo:

15



en las que el doble enlace representado con dos líneas cruzadas indica que el doble enlace forma un isómero E, isómero Z o mezcla de los mismos.

20

(2-4) El compuesto o una sal del mismo según (a) o (b) en (2-3).

(2-5) El compuesto o una sal del mismo según (a) en (2-3).

25

(2-6) El compuesto o una sal del mismo según (b) en (2-3).

(2-7) El compuesto o una sal del mismo, en el que R^1 es alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} que está opcionalmente sustituido con de uno a tres alquilos C_{1-10} , $-(alquilen C_{1-10})-$ (cicloalquilo C_{3-10} que está opcionalmente sustituido con de uno a tres alquilos C_{1-10}), o $-(alquilen C_{1-10})-$ arilo.

30

(2-8) El compuesto o una sal del mismo, en el que R^1 es alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} que está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-10} , o $-(alquilen C_{1-10})-$ (cicloalquilo C_{3-10} que está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-10}).

35

(2-9) El compuesto o una sal del mismo, en el que R^1 es hexan-2-ilo, 4-metilciclohexilo, ciclohexilo, cicloheptilo, espiro[2,5]octilo, 2-(ciclopropil)etilo, 2-(1-metilciclopropil)etilo o 3-(ciclopropil)propilo.

(2-10) El compuesto o una sal del mismo, en el que R^1 es alquilo C_{1-10} .

40

(2-11) El compuesto o una sal del mismo, en el que R^1 es cicloalquilo C_{3-10} que está opcionalmente sustituido con de uno a tres alquilos C_{1-10} .

(2-12) El compuesto o una sal del mismo, en el que R^1 es ciclohexilo, cicloheptilo, 4-metilciclohexilo o espiro[2,5]octilo.

45

(2-13) El compuesto o una sal del mismo, en el que R^1 es $-(alquilen C_{1-10})-$ (cicloalquilo C_{3-10} que está opcionalmente sustituido con de uno a tres alquilos C_{1-10}).

(2-14) El compuesto o una sal del mismo, en el que R^1 es 2-(ciclopropil)etilo, 2-(1-metilciclopropil)etilo o 3-(ciclopropil)propilo.

(2-15) El compuesto o una sal del mismo según (2-6), en el que $-X-R^1$ está unido a uno cualquiera de los R^2 unidos a un anillo de piridina al que también está unido $-X-R^1$, para constituir un grupo representado por una cualquiera de las fórmulas $-O-CH_2-CH_2-$ y $-O-CH=CH-$ y formar un heterociclo condensado con el anillo de piridina tal como se representa por la fórmula (d-1) o (q-1) y el heterociclo tiene $-(alquilen C_{1-10})-(cicloalquilo C_{3-10})$ en sustitución de un átomo de H unido a un átomo de anillo del heterociclo.

(2-16) El compuesto o una sal del mismo según (2-15), en el que $-X-R^1$ está unido a uno cualquiera de los R^2 unidos a un anillo de piridina al que también está unido $-X-R^1$, para constituir un grupo representado por la fórmula $-O-CH=CH-$ y formar un heterociclo condensado con el anillo de piridina tal como se representa por la fórmula (q-1) y el heterociclo tiene $-(alquilen C_{1-10})-(cicloalquilo C_{3-10})$ en sustitución de un átomo de H unido a un átomo de anillo del heterociclo.

(3-1) El compuesto o una sal del mismo, en el que R^2 son iguales o diferentes unos con respecto a otros y son H, alquilo C_{1-10} que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G^1 , halógeno, OH, SH, $-O-$ (alquilo C_{1-10}), $-O-(alquilen C_{1-10})-arilo$, $-O-arilo$, $-S-(alquilo C_{1-10})$, $-S-(alquilen C_{1-10})-arilo$, $-S-arilo$, $-O-(haloalquilo C_{1-10})$, $-C(O)-(alquilo C_{1-10})$, $-S(O)_2-(alquilo C_{1-10})$, $-S(O)-(alquilo C_{1-10})$, NO_2 , $-NH_2$, $-NH-(alquilo C_{1-10})$, $-N(alquilo C_{1-10})_2$, $-NH-arilo$, $-N(alquilo C_{1-10})-arilo$, $-C(O)OH$, $-C(O)O-(alquilo C_{1-10})$, $-CHO$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH-(alquilo C_{1-10})$, $-C(O)N(alquilo C_{1-10})_2$, CN, $-(alquilen C_{1-10})-X^{21}-(alquilo C_{1-10})$ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G^1 , cicloalquilo C_{3-12} que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G^2 , cicloalqueno C_{3-12} que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G^2 y que puede estar condensado con un anillo de benceno que tiene opcionalmente de uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo G^3 , arilo que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G^5 , $-(alquilen C_{1-10})-R^{21}$, $-(alquilen C_{1-10})-X^{21}-R^{21}$ o $-(alquilen C_{1-10})-X^{21}-(alquilen C_{1-10})-R^{21}$;

R^{21} es cicloalquilo C_{3-12} que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G^2 , cicloalqueno C_{3-12} que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G^2 y que puede estar condensado con un anillo de benceno que tiene opcionalmente de uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo G^3 , arilo que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G^5 , o grupo heterocíclico mono o bicíclico que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G^5 ; y

X^{21} es O o $S(O)_n$, en el que n es 0, 1 ó 2.

(3-2) El compuesto o una sal del mismo, en el que R^2 son iguales o diferentes unos con respecto a otros y son H, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , halógeno, OH, $-O-(alquilo C_{1-10})$, $-O-(alquilen C_{1-10})-arilo$, $-O-arilo$, $-S-(alquilo C_{1-10})$, $-O-(haloalquilo C_{1-10})$, $-(alquilen C_{1-10})-O-(alquilo C_{1-10})$, cicloalquilo C_{3-12} que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} y halógeno, $-(alquilen C_{1-10})-(cicloalquilo C_{3-12})$ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} y halógeno), $-(alquilen C_{1-10})-O-(cicloalquilo C_{3-12})$ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} y halógeno), $-(alquilen C_{1-10})-O-(alquilen C_{1-10})-(cicloalquilo C_{3-12})$ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} y halógeno), $-(alquilen C_{1-10})-(arilo)$ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} y halógeno), $-(alquilen C_{1-10})-O-(arilo)$ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} y halógeno), o $-(alquilen C_{1-10})-O-(alquilen C_{1-10})-(arilo)$ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} y halógeno).

(3-3) El compuesto o una sal del mismo, en el que R^2 son iguales o diferentes unos con respecto a otros y son H, alquilo C_{1-10} , halógeno, $-(alquilen C_{1-10})-arilo$, o $-(alquilen C_{1-10})-O-(alquilen C_{1-10})-arilo$.

(3-4) El compuesto o una sal del mismo, en el que R^2 son iguales o diferentes unos con respecto a otros y son H o alquilo C_{1-10} .

(3-5) El compuesto o una sal del mismo, en el que R^2 son H.

(4-1) El compuesto o una sal del mismo, en el que R^3 es R^{32} , $-(alquilen C_{1-10})-X^{31}-R^{32}$, $-(alquilen C_{2-6})-X^{31}-R^{32}$, R^{31} , $-(alquilen C_{1-10})-R^{31}$, $-(alquilen C_{1-10})-X^{31}-R^{31}$, $-(alquilen C_{1-10})-X^{31}-(alquilen C_{1-10})-R^{31}$, $-(alquilen C_{2-6})-R^{31}$, $-(alquilen C_{2-6})-R^{31}$ o $-CH=(heterociclo monocíclico saturado)$; R^{31} es cicloalquilo C_{3-12} que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G^2 , cicloalqueno C_{3-12} que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G^2 y que puede estar condensado con un anillo de benceno que tiene opcionalmente de uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo G^3 , arilo que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G^5 , o grupo heterocíclico mono o bicíclico que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G^5 ; y X^{31} es O o $S(O)_n$, en el que n es 0, 1 ó 2.

(4-2) El compuesto o una sal del mismo, en el que R^3 es alquilo C_{1-10} que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y OH, alqueno C_{2-8} que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y OH, alqueno C_{2-6} que tiene opcionalmente

de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y OH, $-(\text{alquilen } C_{1-10})-X^{31}-\{\text{alquilo } C_{1-10}$ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, OH, $-\text{O}-(\text{alquilo } C_{1-10})$ y $-\text{O}-(\text{haloalquilo } C_{1-10})\}$, $-(\text{alquilen } C_{1-10})-X^{31}-\{\text{alqueno } C_{2-8}$ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, OH, $-\text{O}-(\text{alquilo } C_{1-10})$ y $-\text{O}-(\text{haloalquilo } C_{1-10})\}$, $-(\text{alquilen } C_{1-10})-\text{O}-\{\text{alqueno } C_{2-6}$ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, OH, $-\text{O}-(\text{alquilo } C_{1-10})$ y $-\text{O}-(\text{haloalquilo } C_{1-10})\}$, $-(\text{alquilen } C_{1-10})-\text{O}-\{\text{alqueno } C_{2-8}$ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, OH, $-\text{O}-(\text{alquilo } C_{1-10})$ y $-\text{O}-(\text{haloalquilo } C_{1-10})\}$, $-(\text{alquilen } C_{2-6})-\text{O}-\{\text{alqueno } C_{2-8}$ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, OH, $-\text{O}-(\text{alquilo } C_{1-10})$ y $-\text{O}-(\text{haloalquilo } C_{1-10})\}$, $-(\text{alquilen } C_{2-6})-\text{O}-\{\text{alquilo } C_{1-10}$ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, OH, $-\text{O}-(\text{alquilo } C_{1-10})$ y $-\text{O}-(\text{haloalquilo } C_{1-10})\}$, R^{31} , $-(\text{alquilen } C_{1-10})-R^{31}$, $-(\text{alquilen } C_{1-10})-X^{31}-R^{31}$, $-(\text{alquilen } C_{1-10})-X^{31}-\{\text{alquilen } C_{1-10}\}-R^{31}$, $-(\text{alquilen } C_{2-6})-R^{31}$, o $-\text{CH}=(\text{heterociclo monocíclico saturado})$;

R^{31} es cicloalquilo C_{3-12} que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G^2 , cicloalqueno C_{3-12} que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G^2 y que puede estar condensado con un anillo de benceno que tiene opcionalmente de uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo G^3 , arilo que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G^5 , o grupo heterocíclico mono o bicíclico que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G^5 ;

X^{31} es O o $S(O)_n$, en el que n es 0, 1 ó 2;

el grupo G^2 consiste en alquilo C_{1-10} , halógeno, haloalquilo C_{1-10} , OH, $-\text{O}-(\text{alquilo } C_{1-10})$ y $-\text{O}-(\text{haloalquilo } C_{1-10})$;

el grupo G^5 consiste en i) halógeno, OH, SH, $-\text{O}-(\text{alquilo } C_{1-10})$, $-\text{O}-(\text{alquilen } C_{1-10})$ -arilo, $-\text{O}$ -arilo, $-\text{S}-(\text{alquilo } C_{1-10})$, $-\text{O}-(\text{haloalquilo } C_{1-10})$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{alquilo } C_{1-10})$, $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{alquilo } C_{1-10})$ y CN; ii) alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-8} y alqueno C_{2-6} ; iii) $-(\text{alquilen } C_{1-10})-\text{O}-(\text{alquilo } C_{1-10})$, $-(\text{alquilen } C_{1-10})-\text{O}-(\text{haloalquilo } C_{1-10})$ y $-(\text{alquilen } C_{1-10})-\text{O}-(\text{alquilo } C_{1-10})$ sustituido con uno o más grupos hidroxilo; iv) cicloalquilo C_{3-12} que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G^2 y cicloalqueno C_{3-12} que puede estar condensado con un anillo de benceno; v) arilo que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G^3 ; vi) grupos heterocíclicos mono o bicíclicos que tienen opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G^3 ; vii) $-(\text{alquilen } C_{1-10})-R^G$; viii) $-(\text{alquilen } C_{1-10})-\text{O}-R^G$; ix) $-\text{C}(\text{O})-R^G$; y x) $-\text{S}(\text{O})_2-R^G$, en los que los R^G son iguales o diferentes unos con respecto a otros y son cicloalquilo C_{3-12} que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G^2 , cicloalqueno C_{3-12} que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G^2 y puede estar condensado con un anillo de benceno que tiene opcionalmente de uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo G^3 , arilo que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G^3 , o un grupo heterocíclico mono o bicíclico que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G^3 ; y

el grupo G^3 consiste en alquilo C_{1-10} , halógeno, haloalquilo C_{1-10} , OH, $-\text{O}-(\text{alquilo } C_{1-10})$, $-\text{O}-(\text{haloalquilo } C_{1-10})$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{alquilo } C_{1-10})$ y $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{alquilo } C_{1-10})$.

(4-3) El compuesto o una sal del mismo, en el que R^3 es: alquilo C_{1-10} que está opcionalmente sustituido con de uno a cinco halógenos; $-(\text{alquilen } C_{1-10})-\text{O}-(\text{alquilo } C_{1-10})$ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y OH); $-(\text{alquilen } C_{1-10})-\text{O}-(\text{alqueno } C_{2-8})$; arilo que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, CN, $-(\text{alquilen } C_{1-10})-\text{O}-(\text{alquilo } C_{1-10})$, cicloalquilo C_{3-8} , arilo que está opcionalmente sustituido con $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{alquilo } C_{1-10})$, grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 6 miembros y $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{cicloalquilo } C_{3-8})$; $-(\text{alquilen } C_{1-10})-(\text{cicloalquilo } C_{3-8})$; $-(\text{alquilen } C_{1-10})-(\text{grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 6 miembros})$; $-(\text{alquilen } C_{1-10})-\text{O}-(\text{cicloalquilo } C_{3-8})$; $-(\text{alquilen } C_{1-10})-\text{O}-\{\text{arilo que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, }-\text{O}-(\text{alquilo } C_{1-10})$, CN y $-(\text{alquilen } C_{1-10})-\text{O}-(\text{alquilo } C_{1-10})\}$; $-(\text{alquilen } C_{1-10})-\text{O}-(\text{grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo } C_{1-10}$ y haloalquilo $C_{1-10})$; $-(\text{alquilen } C_{1-10})-\text{O}-(\text{alquilen } C_{1-10})$ -arilo; $-(\text{alquilen } C_{1-10})-\text{O}-(\text{alquilen } C_{1-10})-(\text{cicloalquilo } C_{3-8})$; $-(\text{alquilen } C_{1-10})-\text{S}(\text{O})_n-(\text{alquilo } C_{1-10})$, en el que n es 0, 1 ó 2; $-(\text{alquilen } C_{1-10})-\text{S}-(\text{cicloalquilo } C_{3-8})$; $-(\text{alquilen } C_{1-10})-\text{S}-(\text{alquilen } C_{1-10})-(\text{cicloalquilo } C_{3-8})$; $-(\text{alquilen } C_{2-6})$ -arilo; o $-\text{CH}=(\text{heterociclo monocíclico saturado})$.

(4-4) El compuesto o una sal del mismo, en el que R^3 es: alquilo C_{1-10} que está opcionalmente sustituido con de uno a cinco halógenos; $-(\text{alquilen } C_{1-10})-\text{O}-(\text{alquilo } C_{1-10})$ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y OH); $-(\text{alquilen } C_{1-10})-\text{O}-(\text{alqueno } C_{2-8})$; $-(\text{alquilen } C_{1-10})-(\text{cicloalquilo } C_{3-8})$; $-(\text{alquilen } C_{1-10})-\text{O}-(\text{cicloalquilo } C_{3-8})$; $-(\text{alquilen } C_{1-10})-\text{O}-(\text{alquilen } C_{1-10})-(\text{cicloalquilo } C_{3-8})$; $-(\text{alquilen } C_{1-10})-\text{S}-(\text{alquilo } C_{1-10})$; $-(\text{alquilen } C_{1-10})-\text{S}-(\text{cicloalquilo } C_{3-8})$; $-(\text{alquilen } C_{1-10})-\text{S}-(\text{alquilen } C_{1-10})-(\text{cicloalquilo } C_{3-8})$; $-(\text{alquilen } C_{1-10})-\text{O}-\{\text{arilo que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, }-\text{O}-(\text{alquilo } C_{1-10})$, CN y $-(\text{alquilen } C_{1-10})-\text{O}-(\text{alquilo } C_{1-10})\}$; o $-(\text{alquilen } C_{1-10})-\text{O}-(\text{grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo } C_{1-10}$ y haloalquilo $C_{1-10})$.

(4-5) El compuesto o una sal del mismo, en el que R^3 es alquilo C_{1-10} , $-(\text{alquilen } C_{1-10})-\text{O}-(\text{alqueno } C_{2-8})$, $-(\text{alquilen } C_{1-10})-(\text{cicloalquilo } C_{3-8})$, $-(\text{alquilen } C_{1-10})-\text{O}-(\text{alquilen } C_{1-10})-(\text{cicloalquilo } C_{3-8})$, $-(\text{alquilen } C_{1-10})-\text{S}-(\text{alquilo } C_{1-10})$, $-(\text{alquilen } C_{1-10})-\text{S}-(\text{alquilen } C_{1-10})-(\text{cicloalquilo } C_{3-8})$, o $-\text{CH}=(\text{heterociclo monocíclico saturado})$.

- C₁₋₁₀)-S-(alquilen C₁₋₁₀)-(cicloalquilo C₃₋₈), o -(alquilen C₁₋₁₀)-O-(piridilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco halógenos).
- 5 (4-6) El compuesto o una sal del mismo, en el que R³ es alquilo C₁₋₁₀, -(alquilen C₁₋₁₀)-(cicloalquilo C₃₋₈), -(alquilen C₁₋₁₀)-S-(alquilo C₁₋₁₀), o -(alquilen C₁₋₁₀)-S-(alquilen C₁₋₁₀)-(cicloalquilo C₃₋₈).
- 10 (4-7) El compuesto o una sal del mismo, en el que R³ es isobutilo, isopentilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-fluoro-2-metilpropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-(ciclopropil)etilo, 2-(ciclobutil)etilo, 2-(ciclopentil)etilo, 3-(ciclopropil)propilo, 2-(ciclopropil)etiloximetilo, metiltiometilo, etiltiometilo, n-propiltiometilo, isopropiltiometilo, isobutiltiometilo, ciclobutiltiometilo, ciclopropilmetiltiometilo, ciclobutilmetiltiometilo o 2-(ciclopropil)etiltiometilo.
- (4-8) El compuesto o una sal del mismo, en el que R³ es alquilo C₁₋₁₀, -(alquilen C₁₋₁₀)-(cicloalquilo C₃₋₈) o -(alquilen C₁₋₁₀)-S-(alquilen C₁₋₁₀)-(cicloalquilo C₃₋₈).
- 15 (4-9) El compuesto o una sal del mismo, en el que R³ es isobutilo, 2-(ciclobutil)etilo o ciclopropilmetiltiometilo.
- (4-10) El compuesto o una sal del mismo, en el que R³ es alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con de uno a cinco halógenos.
- 20 (4-11) El compuesto o una sal del mismo, en el que R³ es alquilo C₁₋₁₀.
- (4-12) El compuesto o una sal del mismo, en el que R³ es isobutilo.
- 25 (4-13) El compuesto o una sal del mismo, en el que R³ es -(alquilen C₁₋₁₀)-(cicloalquilo C₃₋₈).
- (4-14) El compuesto o una sal del mismo, en el que R³ es -(alquilen C₁₋₁₀)-S-(alquilen C₁₋₁₀)-(cicloalquilo C₃₋₈).
- (4-15) El compuesto o una sal del mismo, en el que R³ es ciclopropilmetiltiometilo.
- 30 (4-16) El compuesto o una sal del mismo, en el que R³ es -(alquilen C₁₋₁₀)-S-(alquilo C₁₋₁₀).
- (4-17) El compuesto o una sal del mismo, en el que R³ es metiltiometilo o etiltiometilo.
- 35 (5-1) El compuesto o una sal del mismo, en el que R^P es H o un grupo éster y R⁶ es H; o R^P y R⁶ están unidos entre sí para formar, junto con -O-C(=O)-C-O- al que están unidos, 2,2-di(alquil C₁₋₁₀)-4-oxo-1,3-dioxolan-5,5-diilo.
- 40 (5-2) El compuesto o una sal del mismo, en el que R^P es H, o un grupo éster seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈, (alquil C₁₋₁₀)-O-bencilo, nitrobencilo, (alquil C₁₋₁₀)-O-benzhidrido, benzhidrido, -(alquilen C₁₋₁₀)-O-C(O)-(alquilo C₁₋₁₀), -(alquilen C₁₋₁₀)-C(O)-(alqueno C₂₋₈), -(alquilen C₁₋₁₀)-OC(O)-O-(cicloalquilo C₃₋₈), -(alquilen C₁₋₁₀)-O-C(O)-(alqueno C₂₋₈), -(alquilen C₁₋₁₀)-O-C(O)-(alquilen C₁₋₁₀)-O-(alquilo C₁₋₁₀), -(alquilen C₁₋₁₀)-O-(alquilo C₁₋₁₀), -(alquilen C₁₋₁₀)-O-(alquilen C₁₋₁₀)-O-(alquilo C₁₋₁₀), -(alquilen C₁₋₁₀)-OC(O)-O-(alquilo C₁₋₁₀), -(alquilen C₁₋₁₀)-O-C(O)-O-(alquilen C₁₋₁₀)-O-(alquilo C₁₋₁₀), -(alquilen C₁₋₁₀)-O-benzoilo, -(alquilen C₁₋₁₀)-N-(alquilo C₁₋₁₀)₂, 2-oxotetrahydrofuran-5-ilo, 2-oxo-5-alquil-1,3-dioxolan-4-ilmetilo, tetrahydrofuranilcarboniloximetilo y 3-ftalidilo y R⁶ es H; o R^P y R⁶ están unidos entre sí para formar, junto con -O-C(=O)-C-O- al que están unidos, 2,2-di(alquil C₁₋₁₀)-4-oxo-1,3-dioxolan-5,5-diilo.
- 45 (5-3) El compuesto o una sal del mismo, en el que R^P es H o alquilo C₁₋₁₀ y R⁶ es H; o R^P y R⁶ están unidos entre sí para formar, junto con -O-C(=O)-C-O- al que están unidos, 2,2-dimetil-4-oxo-1,3-dioxolan-5,5-diilo.
- 50 (5-4) El compuesto o una sal del mismo, en el que R^P es H o un grupo éster expuesto en (5-2) y R⁶ es H.
- (5-5) El compuesto o una sal del mismo, en el que R^P es H o alquilo C₁₋₁₀ y R⁶ es H.
- 55 (5-6) El compuesto o una sal del mismo, en el que R^P es H y R⁶ es H.
- (6) El compuesto o una sal del mismo, según una combinación de una cualquiera de las realizaciones (1-1) a (1-7), una cualquiera de las realizaciones (2-1) a (2-16), una cualquiera de las realizaciones (3-1) a (3-5), una cualquiera de las realizaciones (4-1) a (4-17) y una cualquiera de las realizaciones (5-1) a (5-6). Los ejemplos específicos del mismo incluyen, por ejemplo, las siguientes realizaciones:
- 60 (6-1) El compuesto o una sal del mismo, según una combinación de las realizaciones (1-2), (2-2), (3-2), (4-2) y (5-2).
- (6-1a) El compuesto o una sal del mismo, según una combinación de las realizaciones (1-2), (2-2a), (3-2), (4-2) y (5-2).
- 65 (6-2) El compuesto o una sal del mismo, según una combinación de las realizaciones (1-3), (2-3), (3-3), (4-3) y (5-3).

- (6-2a) El compuesto o una sal del mismo, según una combinación de las realizaciones (1-3), (2-5), (3-3), (4-3) y (5-3).
- 5 (6-3) El compuesto o una sal del mismo, según una combinación de las realizaciones (1-4), (2-4), (3-4), (4-4) y (5-5).
- (6-4) El compuesto o una sal del mismo, que es una combinación de las realizaciones (1-4), (2-2a), (3-4), (4-2) y (5-6).
- 10 (6-5) El compuesto o una sal del mismo, que es una combinación de las realizaciones (2-6) y (5-6).
- (6-6) El compuesto o una sal del mismo, según una combinación de las realizaciones (1-4), (2-7), (3-5), (4-5) y (5-6).
- (6-7) El compuesto o una sal del mismo, según una combinación de las realizaciones (1-6), (2-8), (3-5), (4-6) y (5-6).
- 15 (6-8) El compuesto o una sal del mismo, según una combinación de las realizaciones (1-6), (2-9), (3-5), (4-7) y (5-6).
- (6-9) El compuesto o una sal del mismo, según una combinación de las realizaciones (1-6), (2-8), (3-5), (4-8) y (5-6).
- 20 (6-10) El compuesto o una sal del mismo, según una combinación de las realizaciones (1-6), (2-9), (3-5), (4-9) y (5-6).
- (6-11) El compuesto o una sal del mismo, según una combinación de las realizaciones (2-15), (4-11) y (5-6).
- (6-12) El compuesto o una sal del mismo, según una combinación de las realizaciones (1-7), (2-7), (3-5), (4-5) y (5-6).
- 25 (6-13) El compuesto o una sal del mismo, según una combinación de las realizaciones (1-6), (2-5), (3-2), (4-2) y (5-5).
- (6-14) El compuesto o una sal del mismo, según una combinación de las realizaciones (1-6), (2-11), (3-2), (4-2) y (5-5).
- 30 (6-15) El compuesto o una sal del mismo, según una combinación de las realizaciones (1-6), (2-13), (3-2), (4-2) y (5-5).
- (6-16) El compuesto o una sal del mismo, según una combinación de las realizaciones (1-4), (2-5), (3-2), (4-10) y (5-5).
- 35 (6-17) El compuesto o una sal del mismo, según una combinación de las realizaciones (1-6), (2-10), (3-5), (4-11) y (5-6).
- (6-18) El compuesto o una sal del mismo, según una combinación de las realizaciones (1-6), (2-11), (3-5), (4-11) y (5-6).
- 40 (6-19) El compuesto o una sal del mismo, según una combinación de las realizaciones (1-6), (2-11), (3-5), (4-14) y (5-6).
- 45 (6-20) El compuesto o una sal del mismo, según una combinación de las realizaciones (1-6), (2-13), (3-5), (4-11) y (5-6).
- (6-21) El compuesto o una sal del mismo, según una combinación de las realizaciones (1-6), (2-13), (3-5), (4-13) y (5-6).
- 50 (6-22) El compuesto o una sal del mismo, según una combinación de las realizaciones (2-16), (4-11) y (5-6).
- (6-23) El compuesto o una sal del mismo, según una combinación de las realizaciones (1-6), (2-11), (3-5), (4-16) y (5-6).
- 55 En una realización, el compuesto representado por la fórmula (I) es un compuesto representado por la fórmula (I') según una cualquiera de las realizaciones (6-1) a (6-23).
- 60 En una realización, el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los siguientes compuestos, o una sal del mismo:
- ácido (2R,3S)-3-amino-2-[[4-(2-ciclopropiletoxi)piridin-2-il]metil]-2-hidroxi-5-metilhexanoico;
- 65 ácido (2R,3S)-3-amino-2-[[4-(ciclohexiloxi)piridin-2-il]metil]-2-hidroxi-5-metilhexanoico;
- ácido (2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-5-metil-2-[[4-(espiro[2,5]oct-6-iloxi)piridin-2-il]metil]hexanoico;

ácido (2R,3R)-3-amino-4-[(ciclopropilmetil)sulfanil]-2-hidroxi-2-({4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il}metil)butanoico;

5 ácido (2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-5-metil-2-({4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il}metil)hexanoico;

ácido (2R,3S)-3-amino-5-ciclobutil-2-{{4-(2-ciclopropiletoxi)piridin-2-il}metil}-2-hidroxipentanoico;

10 ácido (2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-5-metil-2-({4-[2-(1-metilciclopropil)etoxi]piridin-2-il}metil)hexanoico;

ácido (2R,3S)-3-amino-2-{{4-(3-ciclopropilpropoxi)piridin-2-il}metil}-2-hidroxi-5-metilhexanoico;

ácido (2R,3S)-3-amino-2-{{4-(cicloheptiloxi)piridin-2-il}metil}-2-hidroxi-5-metilhexanoico; y

15 ácido (2R,3S)-3-amino-2-({4-[(2R)-hexan-2-iloxi]piridin-2-il}metil)-2-hidroxi-5-metilhexanoico.

El compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo es, en una realización, un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos descritos anteriormente y los siguientes compuestos, o una sal del mismo:

20 ácido (2R,3R)-3-amino-4-(etilsulfanil)-2-hidroxi-2-({4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il}metil)butanoico; y

ácido (2R,3R)-3-amino-2-hidroxi-2-({4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il}metil)-4-(metilsulfanil)butanoico.

25 En otras realizaciones, el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo es ácido (2R,3S)-3-amino-2-{{2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridin-4-il}metil}-2-hidroxi-5-metilhexanoico o una sal del mismo.

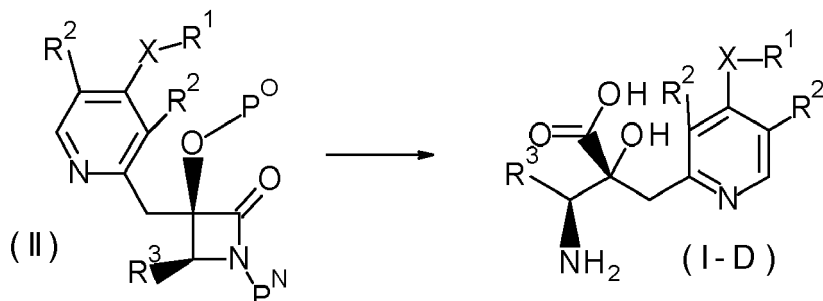
(Métodos de preparación)

30 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, la sustitución del grupo funcional con un grupo protector adecuado (un grupo que puede convertirse fácilmente en el grupo funcional) en la fase del material de partida a un producto intermedio puede ser eficaz dependiendo del tipo de grupos funcionales en la tecnología de producción en algunos casos. Un grupo protector de este tipo puede incluir, por ejemplo, los grupos protectores descritos en "Greene's Protective Groups in Organic

35 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 descrito introduciendo el grupo protector, llevando a cabo la reacción y eliminando el grupo protector según sea necesario.

40 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 procedimientos de producción también puede llevarse a cabo con referencia a las referencias adjuntas en la presente descripción. Además, los métodos de preparación de la presente invención incluyen, por ejemplo, los ejemplos tal como se muestran a continuación.

45 (Procedimiento de producción 1)



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

El compuesto (I-D) puede producirse mediante apertura de anillo y desprotección del compuesto (II).

55 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 durante habitualmente de 0,1 horas a cinco días en un disolvente que es inerte con respecto a la reacción con desde enfriamiento hasta calentamiento con reflujo. Los

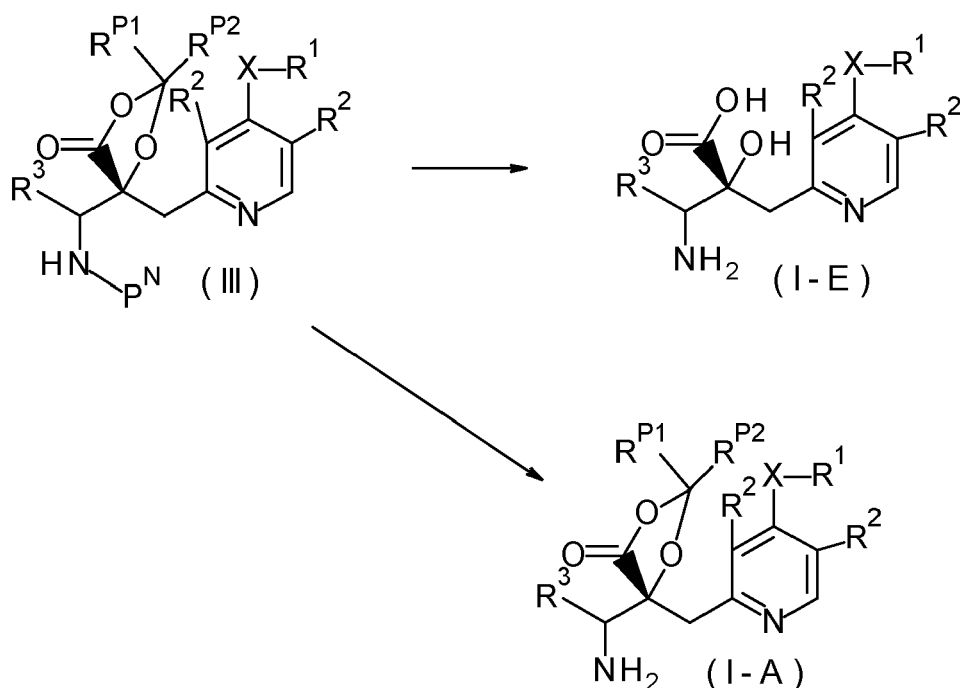
ejemplos del disolvente incluyen, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol y propanol; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo; 1,4-dioxano; N,N-dimetilformamida; tetrahidrofurano y similares. En algunos casos, se usa preferiblemente un disolvente mixto de un disolvente de este tipo y agua para la reacción. Los ejemplos del reactivo hidrolítico usado en el presente documento incluyen, por ejemplo, bases tales como disolución acuosa de hidróxido de sodio y disolución acuosa de hidróxido de potasio; y ácidos tales como ácido clorhídrico y ácido trifluoroacético. En algunos casos, se prefiere tratar el compuesto (II) con una base y después con un ácido, o tratarlo con un ácido y después con una base.

5

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.

10

(Procedimiento de producción 2)



15

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

En esta reacción, se usan el compuesto (III) y un reactivo de desprotección en cantidades equivalentes, o cualquiera de los mismos en una cantidad en exceso, y se agita la mezcla durante habitualmente de 0,1 horas a cinco días en un disolvente que es inerte con respecto a la reacción o en ausencia de un disolvente, con desde enfriamiento hasta calentamiento con reflujo. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento incluyen, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol y 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 un disolvente de este tipo y agua para la reacción. Los ejemplos del reactivo de desprotección incluyen, por ejemplo, bases tales como disolución acuosa de hidróxido de sodio y disolución acuosa de hidróxido de potasio; y ácidos tales como ácido clorhídrico y ácido trifluoroacético. En algunos casos, se prefiere tratar el compuesto (III) con una base y después con un ácido, o tratarlo con un ácido y después con una base.

20

25

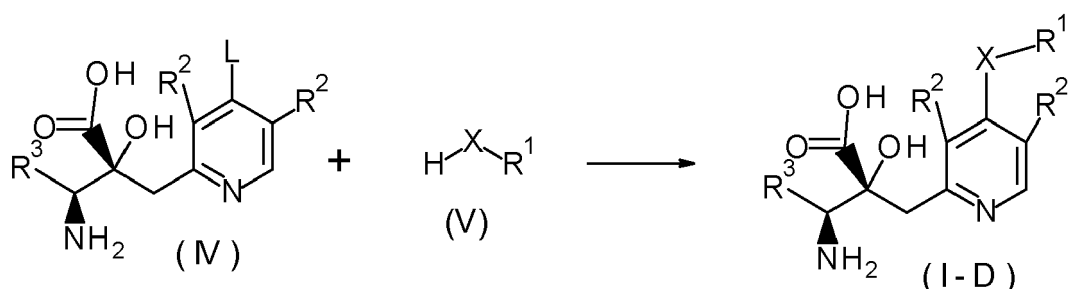
Los ejemplos de P^N, el grupo protector para un grupo amino, incluyen terc-butoxicarbonilo, metoximetilo, benciloximetilo y similares.

30

El compuesto (I-A) también puede prepararse a partir del compuesto (III) en condiciones de reacción seleccionadas. Por ejemplo, el compuesto (I-A) puede prepararse usando terc-butoxicarbonilo como grupo protector P^N y tratando con cloruro de hidrógeno, ácido trifluoroacético y similares, en un disolvente tal como 1,4-dioxano o tolueno.

35

(Procedimiento de producción 3)



En la fórmula, L representa un grupo saliente.

- 5 El compuesto (I-D) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (IV) con el compuesto (V). Los ejemplos del grupo saliente L incluyen grupos halógeno, metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo y p-toluenosulfonilo.

En esta reacción, se usan los compuestos (IV) y (V) en cantidades equivalentes, o cualquiera de los mismos en una cantidad en exceso, se agita la mezcla durante habitualmente de 0,1 horas a cinco días en un disolvente que es inerte con respecto a la reacción en presencia de una base con desde enfriamiento hasta calentamiento con reflujo, preferiblemente a una temperatura de 0 a 180°C. La reacción puede llevarse a cabo con irradiación de microondas. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como dietil éter, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo; N,N-dimetilformamida; dimetilsulfóxido; acetato de etilo; acetonitrilo; y una mezcla de los mismos. Los ejemplos de la base incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropilamina, hexametildisilazida 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. En algunos casos, la reacción se lleva a cabo ventajosamente en presencia de un catalizador de transferencia de fase, tal como cloruro de tetra-n-butilamonio.

[Referencias]

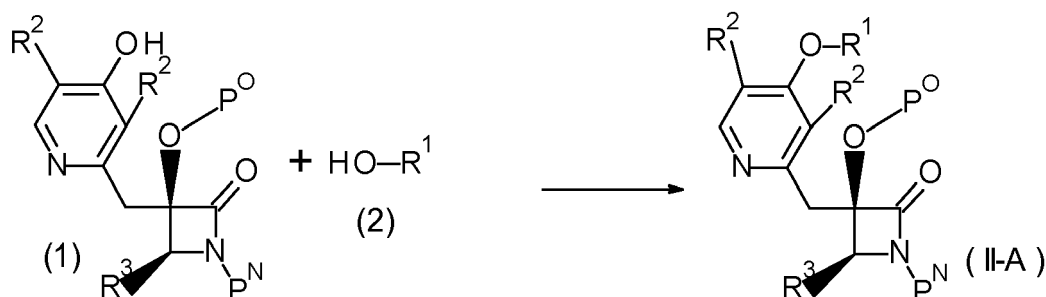
“Organic Functional Group Preparations” escrito por S. R. Sandler y W. Karo, 2ª edición, vol. 1, Academic Press Inc., 1991

“Courses in Experimental Chemistry (5ª edición)” editado por The Chemical Society of Japan, vol. 14 (2005) (Maruzen)

(Otro procedimiento de producción)

30 Un compuesto de fórmula (I) preparado mediante los procedimientos 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, tal como cianación, hidrogenación y esterificación, para producir otros compuestos representados por la fórmula (I).

35 (Síntesis de material de partida 1)



El compuesto (II-A) puede prepararse mediante reacción de Mitsunobu de los compuestos (1) y (2).

40 En esta reacción, se usan los compuestos (1) y (2) en cantidades equivalentes, o cualquiera de los mismos en una cantidad en exceso, se agita la mezcla de los compuestos y un reactivo de Tsunoda durante habitualmente de 0,1 horas a cinco días en un disolvente que es inerte con respecto a la reacción con desde enfriamiento hasta calentamiento con reflujo, preferiblemente a una temperatura de 0 a 180°C. La reacción puede llevarse a cabo con irradiación de microondas. En algunos casos, la reacción puede llevarse a cabo preferiblemente bajo una atmósfera de argón o nitrógeno y/o en condiciones anhidras. Los ejemplos del reactivo de Tsunoda usado en el presente documento incluyen (cianometil)tri-n-butilfosforano (CMBP) y (cianometil)trimetilfosforano (CMMP). Los ejemplos

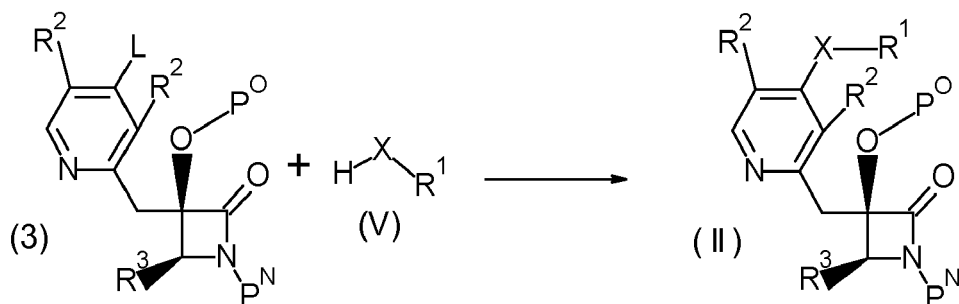
del disolvente usado en el presente documento incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, y una mezcla de los mismos.

[Referencias]

5 Tetsuto Tsunoda y Sho Ito, Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japón, 1997, 55(7), 631-641

T. Tsunoda *et al*, Tetrahedron letters, 1996, 37(14), 2459-2462

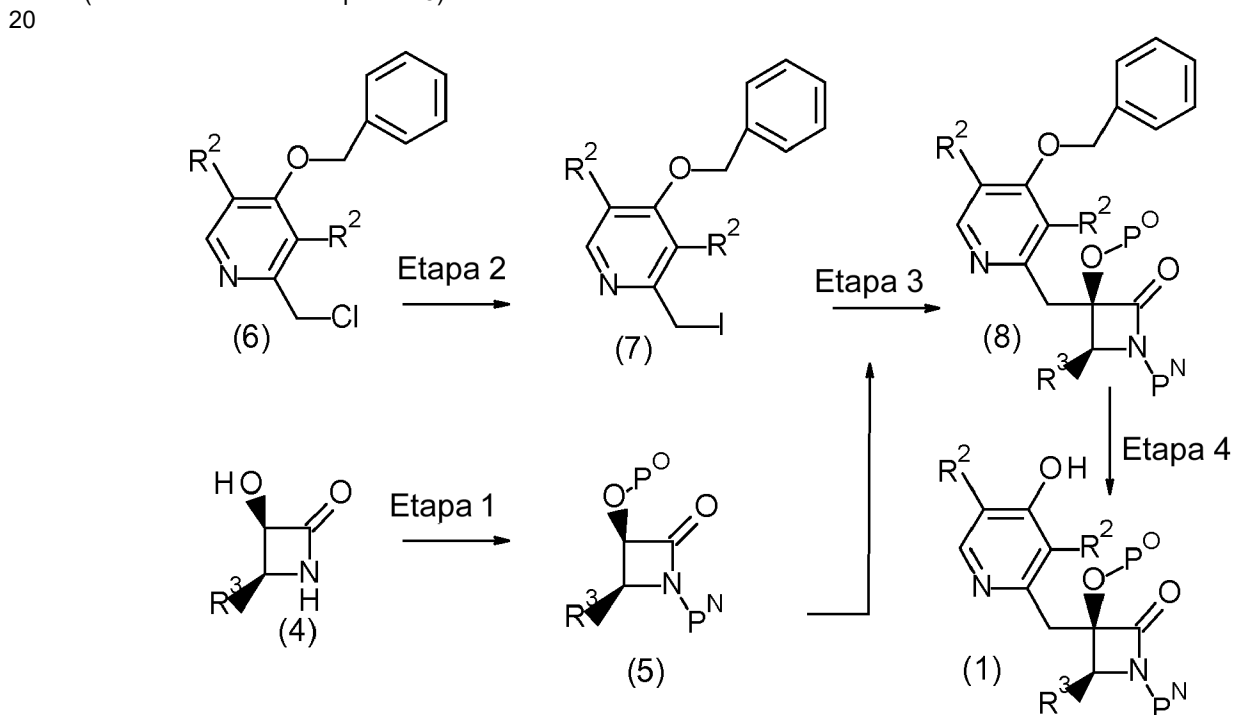
10 (Síntesis de material de partida 2)



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

Esta reacción puede llevarse a cabo mediante el mismo método que en el procedimiento de producción 3 descrito anteriormente.

20 (Síntesis de material de partida 3)



(Etapa 1)

25 El compuesto (5) puede prepararse mediante introducción de grupos protectores en el compuesto (4). P^O y P^N pueden ser iguales y son específicamente metoximetilo o benciloximetilo.

(Etapa 2)

30 El compuesto (7) puede prepararse mediante yodación del compuesto (6) mediante reacción de Finkelstein.

[Referencia]

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

(Etapa 3)

5

El compuesto (8) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (5) con el compuesto (7).

10

En esta reacción, se usan los compuestos (5) y (7) en cantidades equivalentes, o cualquiera de los mismos en una cantidad en exceso, se agita la mezcla durante habitualmente de 0,1 horas a cinco días en un disolvente que es inerte con respecto a la reacción en presencia de una base con desde enfriamiento hasta calentamiento, preferiblemente con enfriamiento. Los ejemplos del disolvente usado en el presente documento incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; hexano; y una mezcla de los mismos. Los ejemplos de la base incluyen bases orgánicas tales como diisopropilamida de litio, trietilamina, diisopropiletilamina, hexametildisilazida de potasio, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno y n-butil-litio; y bases inorgánicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio y terc-butóxido de potasio.

15

[Referencias]

20

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

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

25

(Etapa 4)

El compuesto (1) puede prepararse mediante reacción de hidrogenación catalítica del compuesto (8).

30

En esta reacción, se agita el compuesto (8) durante de una hora a cinco días en un disolvente que es inerte con respecto a la reacción, tal como metanol, etanol y similares, en presencia de un catalizador de metal bajo una atmósfera de hidrógeno y con desde enfriamiento hasta calentamiento, preferiblemente a una temperatura ambiente. Los ejemplos preferidos del catalizador de metal incluyen catalizadores de paladio tales como paladio sobre carbono y negro de paladio; catalizadores de platino tales como placa de platino y óxido de platino; y catalizadores de níquel tales como níquel reducido y níquel de Raney.

35

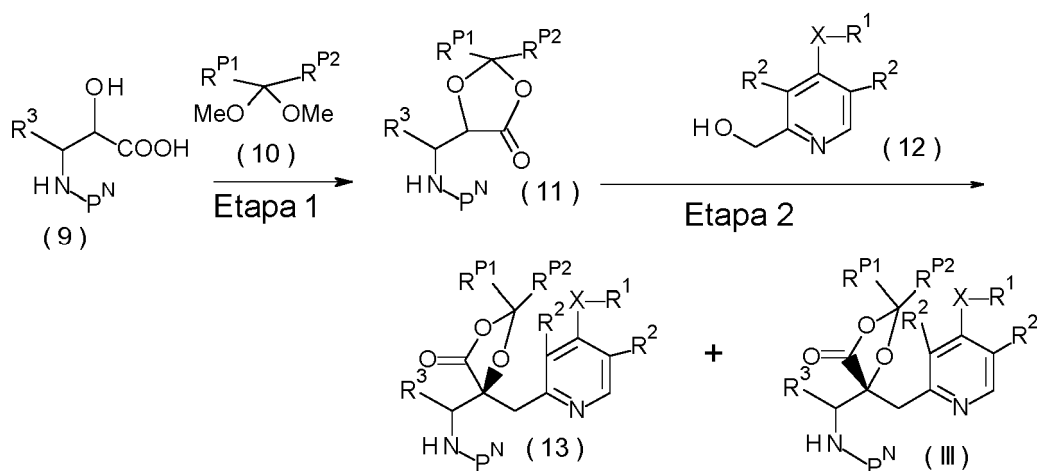
[Referencias]

"Organic Functional Group Preparations" escrito por S. R. Sandler y W. Karo, 2ª edición, vol. 1, Academic Press Inc., 1991

40

"Courses in Experimental Chemistry (5ª edición)" editado por The Chemical Society of Japan, vol. 14 (2005) (Maruzen)

(Síntesis de material de partida 4)



45

(Etapa 1)

El compuesto (11) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (9) con el compuesto (10) en presencia de p-toluenosulfonato de piridinio. En esta reacción, se agita una mezcla de los compuestos (9) y (10) durante de una hora a cinco días en un disolvente que es inerte con respecto a la reacción en presencia de p-toluenosulfonato de piridinio

50

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, metoximetilo, benciloximetilo, y similares.

(Etapa 2)

En esta etapa, los compuestos (III) y (13) se preparan haciendo reaccionar el compuesto (11) con el compuesto (12). En esta reacción, se trata el compuesto (11) con diisopropilamida de litio bajo una atmósfera de argón. Se somete a bromación el compuesto (12) con PBr₃ y después se añade al compuesto (11) tratado para provocar una reacción. En esta reacción, se agita una mezcla de los compuestos durante de una hora a cinco días en un disolvente que es inerte con respecto a la reacción con desde enfriamiento hasta calentamiento, preferiblemente con enfriamiento. 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.

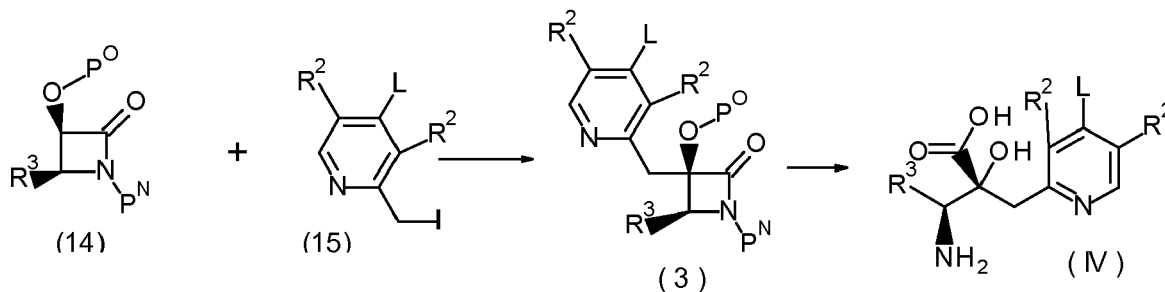
Un compuesto (III) que tiene una configuración deseada puede producirse a partir de un compuesto de partida (9) en el que el carbono asimétrico unido a -NHP^N tiene una configuración específica. En algunos casos, se prefiere añadir trimetilclorosilano en el momento de la reacción de los compuestos (11) y (12), dependiendo de la configuración del carbono asimétrico unido a -NHP^N.

[Referencias]

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

Tetrahedron Asymmetry, 1991, 2(7), 705-720

(Síntesis del material de partida 5)

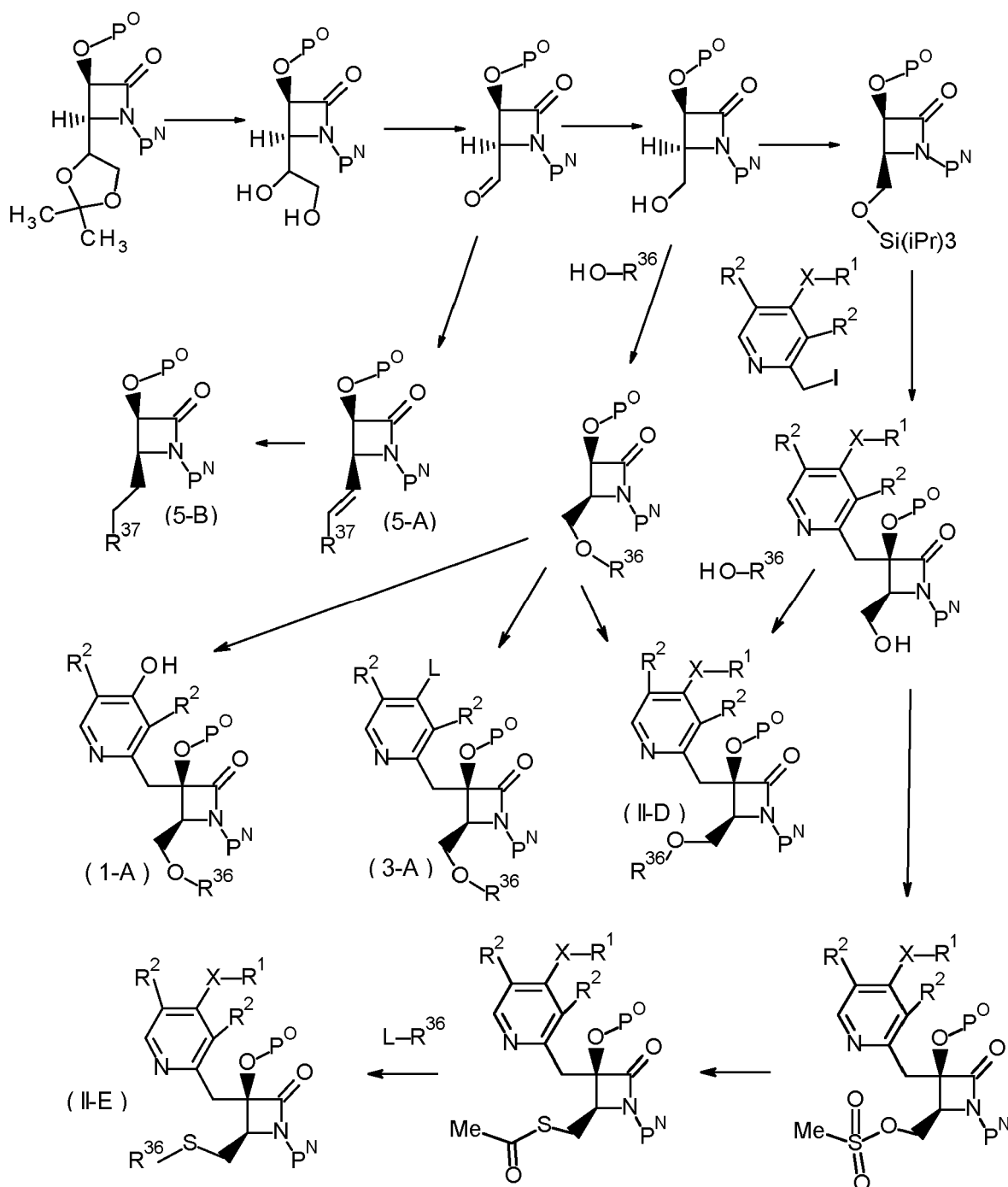


El compuesto (3) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (14) con el compuesto (15). La reacción puede llevarse a cabo mediante el mismo método que en la etapa 3 de la síntesis del material de partida 3. Se somete el compuesto (3) a apertura de anillo y desprotección para producir el compuesto (IV). La reacción puede llevarse a cabo mediante el mismo método que en el procedimiento de producción 1.

(Síntesis de otros materiales de partida)

Puede producirse un compuesto de partida deseado usando cualquier otro método conocido por los expertos en la técnica. Por ejemplo, pueden usarse los métodos mostrados en el esquema de reacción a continuación para producir los compuestos (5-A), (5-B), (1-A), (3-A), (II-D) y (II-E):

45



en los que R^{36} es R^{32} , R^{31} o $-(\text{alquilen } C_{1-10})-R^{31}$; y R^{37} es alquilo C_{1-10} que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G^1 , $-(\text{alquilen } C_{1-10})-X^{31}$, $-(\text{alquilo } C_{1-10})$ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G^1 , R^{31} , $-(\text{alquilen } C_{1-10})-R^{31}$, $-(\text{alquilen } C_{1-10})-X^{31}-R^{31}$, o $-(\text{alquilen } C_{1-10})-X^{31}$ - $(\text{alquilen } C_{1-10})-R^{31}$.

Se aíslan los compuestos representados por la fórmula (I) y se purifican como compuestos libres, o sales, hidratos, solvatos o polimorfos cristalinos de los mismos. También pueden producirse sales del compuesto representado por la fórmula (I) mediante una reacción de formación de sal convencional.

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.

Pueden producirse diversos isómeros mediante selección de compuestos de partida apropiados o pueden separarse basándose en diferencias en 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 de diastereómero con ácidos o bases ópticamente activos, o cromatografía usando una columna quiral), o pueden producirse a partir de compuestos de partida ópticamente activos apropiados.

- 5 Se confirmaron los efectos farmacológicos de los compuestos representados por la fórmula (I) mediante las pruebas descritas a continuación. Las dosis de compuestos de prueba individuales descritos en el presente documento se indican como pesos correspondientes de compuestos libres.

10 (1) Inhibición de la actividad de IRAP

10 Se homogeneizaron cuerpos adiposos epididimarios de rata y se sometieron a ultracentrifugación a 100.000 x g durante 30 minutos para obtener microsomas que contenían IRAP. Se mezclaron los microsomas (con un contenido en proteína total de 55 µg/pocillo) con un disolvente (dimetilsulfóxido; abreviado a continuación en el presente documento como DMSO (concentración final: 0,1%)) o con cada compuesto de prueba (razón habitual: 3; 15 concentración máxima: 10 µM). Después se añadió AVP a la disolución hasta una concentración final de 25 µM y se dejó reaccionar la disolución resultante durante una hora a 37°C. Después se añadió una disolución acuosa de ácido trifluoroacético (abreviado a continuación en el presente documento como TFA) a la disolución (concentración final: 20 1%) para detener la reacción enzimática. Después se determinó la AVP residual mediante espectrometría de masas (MALDI-EM). Basándose en los resultados, se calcularon los valores de Cl_{50} (nM), es decir concentraciones requeridas para una inhibición del 50% de la disminución del nivel de AVP en el grupo de control de disolvente, de los compuestos de prueba individuales mediante la regresión logística para evaluar la inhibición de la actividad de IRAP. Como 25 ejemplos comparativos, se realizaron pruebas similares con los compuestos de los ejemplos de referencia 1 y 2 descritos a continuación: diclorhidrato del ácido (2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-5-metil-2-({4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il}metil)hexanoico; y diclorhidrato del ácido (2S,3R)-3-amino-2-hidroxi-5-metil-2-({4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il}metil)hexanoico, respectivamente.

Los resultados se muestran en las tablas 1 y 2, e indican que los compuestos de ejemplo inhiben eficazmente la degradación de AVP mediante IRAP, es decir un homólogo de rata de P-LAP humana. Los compuestos de los ejemplos de referencia 1 y 2 tienen una configuración (2S), es decir configuración (S) en la posición 2, mientras que los 30 compuestos representados por la fórmula (I) tienen una configuración (2R), es decir configuración (R) en la posición 2. Los resultados indican que los compuestos de los ejemplos de referencia 1 y 2 tienen menos efecto de inhibir la degradación de AVP mediante IRAP en comparación con los compuestos de ejemplo y sugieren que la configuración en la posición 2 influye sobre el efecto de inhibir la degradación de AVP.

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

Se prepararon mediante lipofección células HEK293 forzadas a expresar de manera transitoria hP-LAP (J Biol Chem 1996; 271: 56-61), se homogeneizaron y después se sometieron a ultracentrifugación a 100.000 x g durante 30 minutos. De ese modo se prepararon microsomas que contenían hP-LAP. Se mezclaron los microsomas (con un 40 contenido en proteína total de 0,5 a 1,5 µg/pocillo) con un disolvente (DMSO; concentración final: 0,1%) o con cada compuesto de prueba (razón habitual: 3; concentración máxima: 10 µM). Después se añadió AVP a la disolución hasta una concentración final de 25 µM y se dejó reaccionar la disolución resultante durante una hora a 37°C. Después se añadió una disolución acuosa de TFA a la disolución (concentración final: 1%) para detener la reacción enzimática. Después se determinó la AVP residual mediante espectrometría de masas (MALDI-EM). Basándose en los resultados, 45 se calcularon los valores de Cl_{50} (nM), es decir concentraciones requeridas para una inhibición del 50% de la disminución del nivel de AVP en el grupo de control de disolvente, de los compuestos de prueba individuales mediante regresión logística para evaluar la inhibición de la actividad de P-LAP humana (hP-LAP). Los resultados se muestran en las tablas 1 y 2, e indican que los compuestos de ejemplo inhiben eficazmente la degradación de AVP mediante hP-LAP.

50 En las tablas 1 y 2 a continuación, los números en la columna "Ej." indican los números de ejemplo relacionados con los compuestos de prueba respectivos; "-" indica una prueba no realizada; "S-1" indica el compuesto del ejemplo de referencia 1; y "S-2" indica el compuesto del ejemplo de referencia 2. El valor con el símbolo "*" representa un valor medido usando una sal de diclorhidrato del compuesto del ejemplo.

55 [Tabla 1]

Ej.	IRAP Cl_{50} (nM)	hP-LAP Cl_{50} (nM)	Ej.	IRAP Cl_{50} (nM)	hP-LAP Cl_{50} (nM)	Ej.	IRAP Cl_{50} (nM)	hP-LAP Cl_{50} (nM)
1	1,5	3,2	34	48	33	69	7,3	8,6
2(1)	1,8	4,6	35	10	15	70	13	17
2(2)	6,0	6,8	36	4,9	2,6	71	15	45
3	1,6	2,5	37	2,9	7,8	72	0,77	0,94
4	1,7	2,4	38	4,1	10	73	1,1	1,6
5	2,3	7,2	39	33	17	74	5,3	9,8

ES 2 788 713 T3

6	1,2	1,3	40	8,0	3,0	75	1,2	2,3
7(1)	8,9	4,5	41	1,8	4,2	76	4,9	17
7(2)	200	-	42	3,8	3,8	77	8,8	2,6
8	170	-	43	1,9	2,8	78	6,7	4,0
9	1,7	8,5	44	1,9	1,8	79	33	30
10	4,9	16	45	0,42	0,89	80	6,4	6,5
11	23	52	46	12	4,0	81	6,5	3,8
12	30	21	47	2,0	1,5	82	1,9	3,6
13	1,3	1,0	48	5,2	1,6	83	4,3	24
14	1,5	3,1	49	4,1	2,9	84	2,7	3,7
15	11	7,2	50	14	13	85	110	-
16	8,6	14	51	13	16	86	6,6	5,9
17(2)	11	8,6	52	8,8	4,0	87	1,4	1,3
18	11	5,6	53	290	-	88	2,4	12
19	20	34	54	10	10	89	12	9,0
20	2,4	10	55	1,9	2,1	90	1,0	0,95
21	4,0	11	56	1,8	2,0	91	15	16
22	250	-	57	130	-	92	1,1	1,2
23	8,2	13	58	1,3	3,0	93	4,1	5,2
24	6,2	4,0	59	1,7	4,4	94	6,8	9,1
25	2,7	1,8	60	2,0	1,6	95	1,5	1,5
26	5,2	1,9	61	1,9	1,8	96	8,7	6,9
27	9,5	8,9	62	290	-	97	2,8	3,0
28	1,2	2,9	63	34	63	98	4,9	3,2
29	2,2	4,1	64	7,6	4,6	99	7,4	43
30	11	2,7	65	39	22	100	2,0	3,0
31	27	20	66	1,9	2,3	101	200	-
32	120	200	67	1,9	1,8	102	6,5	7,2
33	2,5	1,5	68	5,4*	22*			

[Tabla 2]

Ej.	IRAP Cl ₅₀ (nM)	hP-LAP Cl ₅₀ (nM)	Ej.	IRAP Cl ₅₀ (nM)	hP-LAP Cl ₅₀ (nM)	Ej.	IRAP Cl ₅₀ (nM)	hP-LAP Cl ₅₀ (nM)
103	1,0	1,4	118	35	120	133	1,0	7,1
104	21	26	119	3,3	13	134	19	27
105	0,62	1,9	120	3,7	9,7	135	15	31
106	2,5	8,7	121	1,6	13	136	4,8	5,5
107	1,7	4,5	122	4,8	26	137	3,8	13
108	2,1	4,5	123	6,1	35	138	14	18
109	35	74	124	0,92	2,9	139	8,5	15
110	9,8	46	125	0,90	5,2	140	3,0	14
111	3,2	17	126	1,5	4,2	141	2,0	21
112	26	49	127	2,0	10	142	2,6	21
113	12	32	128	6,5	6,0	143	1,9	13
114	13	84	129	55	98	144	2,9	21
115	8,1	38	130	3,3	51	145	0,77	1,3
116	4,0	21	131	0,91	4,9	146	19	24
117	15	7,9	132	1,8	5,2			
S-1	2.400	-	S-2	5.200	-			

5 (3) Prueba de anti diuresis en ratas cargadas con agua (administración oral)

Se disolvieron compuestos de prueba individuales en un vehículo (que contenía el 10% de N,N-dimetilformamida, el 10% de propilenglicol y el 80% de agua destilada) y se administró la disolución resultante por vía oral a las ratas. A las ratas en un grupo de control de vehículo sólo se les administró el vehículo. Una hora después de la administración, se administraron por vía oral 30 ml/kg de agua destilada a las ratas. Una hora después de la carga con agua, se midió el volumen de orina (los volúmenes de orina de menos de 0,3 ml se consideraron como 0 ml) para calcular la razón del volumen de orina (tasa de excreción urinaria) con respecto a la cantidad de carga con 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):

Inhibición de la micción (%) = [(tasa de excreción urinaria en el grupo de control de vehículo) - (tasa de excreción urinaria en el grupo al que se le administró compuesto)] / (tasa de excreción urinaria en el grupo de control de vehículo) x 100

5 La tabla 3 muestra la inhibición de la micción (%) observada cuando se administraron respectivamente algunos compuestos de ejemplo incluidos en los compuestos de fórmula (I) en la cantidad de 3 mg/kg. El valor con un símbolo “*” representa la inhibición (%) observada cuando se administró 1 mg/kg del compuesto correspondiente.

[Tabla 3]

10

Ej.	Inhibición (%)	Ej.	Inhibición (%)	Ej.	Inhibición (%)
1	88	28	92	103	92*
3	59	29	93	105	98
4	93	41	55	110	57
5	90	55	91	111	57
6	96	83	80	119	97
9	82	84	64	139	90
18	52	88	89	143	100
20	94	92	61		

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 cual da como resultado una producción de orina reducida.

15

(4) Prueba de antiuresis en ratas continuamente hidratadas con carga con agua adicional (administración oral)

20

Se usaron ratas Wistar macho en la prueba. Inicialmente, se administró de manera forzada una carga de agua con 15 ml/kg de agua destilada a las ratas. Cada 30 minutos después de la carga con agua, se midió el volumen de orina recogido durante 30 minutos y se administró de manera forzada agua destilada a las ratas en una cantidad igual al volumen de orina excretado durante los últimos 30 minutos. Se repitió este procedimiento de carga con agua hasta terminarse la prueba para mantener el estado diurético. Después de que el volumen de orina cada 30 minutos se volviera estable, se administraron por vía oral compuestos de ejemplo individuales incluidos en compuestos de fórmula (I) (EJ-a: 100 mg/kg del compuesto del ejemplo 17(1); o EJ-b: 30 mg/kg del compuesto del ejemplo 105) o dDAVP (30 mg/kg) disueltos en un vehículo (que contenía el 10% de N,N-dimetilformamida, el 10% de propilenglicol y el 80% de agua destilada; 3 ml/kg) o en agua destilada. Se dividieron adicionalmente los grupos individuales en dos subgrupos y se administró de manera forzada agua destilada adicional con una carga de 15 ml/kg a uno de los subgrupos dos veces, es decir a las dos horas y tres horas después de la administración. Para comparación, el grupo de vehículo al que sólo se le administró el vehículo también se sometió a las administraciones adicionales de carga con agua. Se extrajo sangre de la mitad de las ratas en cada grupo sometido a administraciones adicionales de carga con agua, a las tres horas después de la administración (inmediatamente antes de la segunda carga con agua adicional) y de la otra mitad a las cuatro horas después de la administración, y se midieron los niveles de sodio en plasma con un analizador de electrolitos automático para determinar los niveles de sodio en plasma a las tres horas y cuatro horas después de la administración, respectivamente (cada grupo consistía en de siete a ocho ratas). En la figura 1 se muestran cambios en el volumen de orina en grupos individuales y en la tabla 4 se muestran los niveles de sodio en plasma del grupo al que se le administraron cargas con agua adicionales.

35

[Tabla 4]

	3 horas después de la administración	4 horas después de la administración
Grupo de vehículo	140,6 ± 0,4 mmol/l	139,6 ± 0,2 mmol/l
Grupo de EJ-a	134,9 ± 0,4 mmol/l	133,2 ± 0,7 mmol/l
Grupo de EJ-b	140,4 ± 0,4 mmol/l	139,2 ± 0,5 mmol/l
Grupo de dDAVP	132,0 ± 0,4 mmol/l	128,0 ± 0,3 mmol/l

40

En los grupos de EJ-a, EJ-b y dDAVP sin cargas con agua adicionales, la producción de orina se redujo rápidamente después de la administración del compuesto de prueba y casi se detuvo después de dos horas desde la administración, y tal efecto se mantuvo hasta cuatro horas después de la administración. En cambio, en los grupos de EJ-a y EJ-b con cargas con agua adicionales, la producción de orina se redujo como resultado de la administración de los compuestos de prueba individuales pero se reanudó después de la administración de las cargas con agua adicionales. Después de cuatro horas desde la administración del material de prueba, se recuperaron los volúmenes de orina hasta una cantidad de aproximadamente la mitad de la del grupo de vehículo, mientras que la producción de orina no se reanudó en los grupos a los que se les administró dDAVP ni siquiera después de la administración de las cargas con agua adicionales (véase la figura 1).

45

50

- 5 En los grupos de vehículo, EJ-a y EJ-b, los niveles de sodio en plasma disminuyeron ligeramente después de tres horas y cuatro horas desde la administración, mientras que se observaron disminuciones más significativas en el nivel de sodio en plasma en el grupo de dDAVP en comparación con los grupos de vehículo, EJ-a y EJ-b. Se supone que tal resultado refleja el nivel de sodio en plasma reducido debido a la retención de líquidos corporales provocada por las cargas con agua adicionales (véase la tabla 4).
- 10 El nivel de AVP en plasma está regulado estrictamente por osmolalidad en plasma. Se sabe que una ingesta de agua excesiva reduce la producción y secreción de AVP provocando diuresis. Los resultados indican que los compuestos de ejemplo tienen un efecto antidiurético basado en la inhibición de P-LAP mediante AVP endógena y sugieren que tales compuestos tienen un bajo impacto sobre el nivel de sodio en plasma, incluso en un caso de ingesta de agua excesiva, porque un nivel reducido de AVP endógena reduce el efecto antidiurético. Por tanto, se espera que el compuesto representado por la fórmula (I) implique menos riesgos de hiponatremia, a diferencia de los agonistas del receptor V2.
- 15 Una composición farmacéutica que contiene uno o más compuestos representados por la fórmula (I) o sales de los mismos como principio activo puede prepararse mediante un método habitual usando un excipiente generalmente usado en la técnica, es decir, un excipiente o un portador para un producto farmacéutico.
- 20 Una composición farmacéutica de este tipo puede administrarse en cualquier forma, tal como administración oral de comprimidos, pastillas, cápsulas, gránulos, polvo o líquido, y administración parental mediante inyección intraarticular, intravenosa o intramuscular, supositorios, líquido transdérmico, parches transdérmicos, líquido transmucoso, parches transmucosos o inhalaciones.
- 25 Una composición sólida para administración oral puede estar en forma, por ejemplo, de un comprimido, polvo y gránulos. Una composición sólida de este tipo contiene uno o más principios 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 pastillas pueden estar recubiertos con azúcar o una película de material soluble gástrico o entérico, si es necesario.
- 30 Una composición líquida para administración oral incluye una emulsión, disolución, suspensión, jarabe y elixir farmacéuticamente aceptable, 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.
- 35 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.
- 40 Estos componentes se esterilizan mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, combinación con un bactericida o irradiación, por ejemplo. Estos componentes también pueden formularse para dar una composición sólida estéril que va a disolverse o suspenderse en un disolvente estéril para inyección antes de su uso.
- 45 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 única dosis o en de dos a cuatro dosis separadas. 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 única dosis o en dosis separadas. 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 única dosis o en dosis separadas. La dosis se determina de manera apropiada dependiendo, por ejemplo, del 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.
- 50
- 55 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.
- 60 El compuesto representado por la fórmula (I) puede usarse en combinación con diversos agentes terapéuticos o agentes preventivos para enfermedades para 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 de manera simultánea, secuencial o a intervalos de tiempo deseados. La preparación que va a administrarse de manera simultánea puede combinarse con el compuesto de fórmula (I) o formularse como preparación independiente.
- 65

Ejemplos

A continuación en el presente documento, se describirán en más detalle los procedimientos de producción para el compuesto representado por la fórmula (I) con referencia a los ejemplos. Los procedimientos de producción para los compuestos de partida se describirán en los ejemplos de producción y los procedimientos de producción para los compuestos comparativos se describirán en los ejemplos de referencia.

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 de hidróxido de sodio 1 M" se refiere a una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/l.

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

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; Et₃N: trietilamina; DIPEA: diisopropilietilamina; Pd(OAc)₂: acetato de paladio; Pd/C: paladio sobre carbono; NaBH₄: borohidruro de sodio; LDA: diisopropilamida de litio; CMBP: (cianometil)tri-n-butilfosforano; CMMP: (cianometil)trimetilfosforano; ODS: octadecilsililo; PEj.: número de ejemplo de producción; Ej.: número de ejemplo; REj.: número de ejemplo de referencia; PSin: el 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 (Me: metilo, Et: etilo, cHex: ciclohexilo, Boc: terc-butoxicarbonilo, Ph: fenilo, Bn: bencilo, tBu: terc-butilo, TIPS: triisopropilsililo, TBDMS: terc-butil(dimetil)sililo); 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 lo contrario); APCI/ESI+: APCI/ESI-MS (ionización química a presión atmosférica (APCI); APCI/ESI indica medición simultánea mediante APCI y ESI; que representa [M+H]⁺ a menos que se especifique lo contrario); EI: valor de m/z en espectrometría de masas (ionización por electrones (EI); que representa [M]⁺ a menos que se especifique lo contrario); y CI+: valor de m/z en espectrometría de masas (ionización química (CI); que representa [M+H]⁺ a menos que se especifique lo contrario).

El símbolo "*" en una fórmula estructural química indica que el compuesto correspondiente es un isómero individual que tiene la configuración indicada. El símbolo "#" indica que el compuesto correspondiente tiene la configuración estérica indicada y es mezcla de isómeros que tienen las 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 isómeros que tienen las configuraciones (R) y (S), respectivamente, en el resto de sulfóxido. El símbolo "\$" indica que el compuesto correspondiente tiene la configuración indicada y es una mezcla de exodiestereómeros en el resto de biciclo[2.2.1]hept-2-ilo. "HCl" en una fórmula estructural indica que el compuesto es un monoclóhidrato, "2HCl" indica que el compuesto es un diclorhidrato y "3HCl" indica que el compuesto es un triclóhidrato. Un doble enlace representado con dos líneas cruzadas en una fórmula química indica que el doble enlace forma un isómero E o isómero Z, o una mezcla de los mismos.

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

Se usó RINT-TTRII en la medición de difracción de rayos X de polvo descrita en el presente documento. La difracción se llevó a cabo en las siguientes condiciones: tubo de rayos X: Cu; corriente de tubo: 300 mA; tensión de tubo: 50 kV; ancho de muestreo: 0,020°; velocidad de barrido: 4°/min; longitud de onda: 1,54056 Å; intervalo de ángulo de difracción en la medición (2θ): de 2,5 a 40°. En la difracción de rayos X de polvo, la distancia de red cristalina y el patrón completo son importantes para la identificación de cristales en vista de las características de los datos. El ángulo de difracción y la intensidad pueden variar ligeramente dependiendo de la dirección de crecimiento de cristal, el tamaño de partícula y las condiciones de medición, y no deben interpretarse estrictamente. Tal como se usa en el presente documento, el ángulo de difracción (2θ) en el patrón de difracción de rayos X de polvo se interpreta con un margen de error generalmente aceptable en la medición, por ejemplo, un margen de error de ±0,2°.

Ejemplo 1

Bajo una atmósfera de argón, se añadió CMBP (0,353 ml) a una mezcla de (3R,4S)-3-[(4-hidroxipiridin-2-il)metil]-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (150 mg), 2-ciclopropil-etanol (116 mg) y tolueno (1,5 ml) y se agitó la mezcla a 150°C durante 1 hora bajo irradiación de microondas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y posteriormente se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt). Se añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio 6 M (1,5 ml) a una mezcla del compuesto obtenido y MeOH (1,5 ml) y se agitó la mezcla a 50°C durante 2 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y posteriormente se concentró a presión reducida. Se enfrió una mezcla del residuo resultante y DOX (1,5 ml) con un baño de agua helada, posteriormente se añadió ácido clorhídrico 9 M (1,5 ml) a la misma y se agitó la mezcla a 50°C durante 1 hora. Se dejó enfriar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y posteriormente se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna ODS (MeCN/el 0,1% de disolución acuosa de ácido fórmico). Después de añadir MeOH y MeCN al compuesto

obtenido, se eliminó por destilación el disolvente de la mezcla obtenida para dar ácido (2R,3S)-3-amino-2-[[4-(2-ciclopropiletoxi)piridin-2-il]metil]-2-hidroxi-5-metilhexanoico (27 mg) como un sólido.

Ejemplo 2

5 Se añadió ácido clorhídrico 6 M (1,1 ml) a una mezcla de (3R,4S)-3-[[4-(2-ciclopropiletoxi)piridin-2-il]metil]-4-[(3-ciclopropilpropoxi)metil]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (121 mg) y THF (5 ml) y se agitó la mezcla a 60°C durante 1 hora. Se dejó enfriar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y posteriormente se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna ODS (MeCN/el 0,1% de disolución acuosa de ácido fórmico) para dar (1) ácido (2R,3S)-3-amino-4-[[4-(2-ciclopropiletoxi)piridin-2-il]metil]-2-hidroxi-5-metilhexanoico (26,8 mg) y (2) ácido (2R,3S)-3-amino-2-[[4-(2-ciclopropiletoxi)piridin-2-il]metil]-2-hidroxi-4-[[4-(2-hidroxi-5-metilhexanoil)oxi]butanoico (31,7 mg) cada uno como un sólido.

Ejemplo 3

15 Se añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio 6 M (1,2 ml) a una mezcla de (3R,4S)-3-[[4-(ciclohexiloxi)piridin-2-il]metil]-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (85 mg) y MeOH (1,2 ml) y se agitó la mezcla a 70°C durante 4,5 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción resultante con un baño de agua helada, se añadió ácido clorhídrico concentrado (1 ml) a la misma. Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 20 13 horas y posteriormente a 50°C durante 1,5 horas. Se concentró la mezcla de reacción resultante a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ODS (MeCN/el 0,1% de disolución acuosa de ácido fórmico). Se disolvió el compuesto obtenido en una mezcla de MeCN y una cantidad en exceso de ácido clorhídrico 1 M, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para dar diclorhidrato de ácido (2R,3S)-3-amino-2-[[4-(ciclohexiloxi)piridin-2-il]metil]-2-hidroxi-5-metilhexanoico (54,6 mg) como un sólido.

Ejemplo 4

25 Se añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio 6 M (0,5 ml) a una mezcla de (3R,4S)-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-3-[[4-(espiro[2.5]octa-6-iloxi)piridin-2-il]metil]azetidín-2-ona (40 mg) y MeOH (0,5 ml) y se agitó la mezcla a 70°C durante 5 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción resultante con un baño de agua helada, se añadió ácido clorhídrico 6 M (0,5 ml) a la misma y se concentró a presión reducida. Se añadieron ácido clorhídrico 1 M (1 ml) y MeCN (0,5 ml) al residuo resultante y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se purificó la mezcla obtenida mediante cromatografía en columna ODS (MeCN/el 0,1% de disolución acuosa de ácido fórmico) para dar ácido (2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-5-metil-2-[[4-(espiro[2.5]octa-6-iloxi)piridin-2-il]metil]hexanoico (8,2 mg) como un sólido.

Ejemplo 5

30 Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a una mezcla de (3R,4R)-4-[[[ciclopropilmetil]sulfanil]metil]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-3-[[4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il]metil]azetidín-2-ona (39,7 mg) y CH₂Cl₂ (0,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción resultante a presión reducida, se añadieron MeOH (1,5 ml) y disolución acuosa de hidróxido de sodio 6 M (1,5 ml) al residuo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción resultante para ajustar el pH a aproximadamente 7 y se concentró la mezcla a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante 35 cromatografía en columna ODS (MeCN/el 0,1% de disolución acuosa de ácido fórmico) para dar ácido (2R,3R)-3-amino-4-[[[ciclopropilmetil]sulfanil]-2-hidroxi-2-[[4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il]metil]butanoico (18,4 mg) como un sólido.

Ejemplo 6

40 Se añadió ácido clorhídrico 6 M (1 ml) a (3R,4S)-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-3-[[4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il]metil]azetidín-2-ona (30 mg) y se agitó la mezcla a 60°C durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción resultante a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ODS (MeCN/el 0,1% de disolución acuosa de ácido fórmico). Se añadió una cantidad en exceso de ácido clorhídrico 1 M al compuesto obtenido y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para dar diclorhidrato de ácido (2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-5-metil-2-[[4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il]metil]hexanoico (25 mg) como un sólido.

Ejemplo 7

50 Se añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio 6 M (2 ml) a una mezcla de (3R,4S)-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-3-[[4-[(1-feniletotoxi)piridin-2-il]metil]azetidín-2-ona (93 mg) y MeOH (4 ml) y se agitó la mezcla a 60°C durante 6 horas. Se concentró la mezcla de reacción resultante a presión reducida. Se añadieron DOX (4 ml) y ácido clorhídrico 1 M (20 ml) al residuo resultante y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción resultante a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ODS (MeCN/el 0,1% de disolución acuosa de ácido fórmico) para dar (1) ácido (2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-5-

metil-2-[[4-(1-feniletoksi)piridin-2-il]metil]hexanoico (20,4 mg) y (2) ácido (2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-2-[[4-hidroxipiridin-2-il]metil]-5-metilhexanoico (13,3 mg) cada uno como un sólido.

Ejemplo 8

Se añadió cloruro de hidrógeno (disolución de DOX 4 M, 0,6 ml) a una mezcla de {(1S)-1-[(4R)-2,2-dimetil-4-({4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il]metil)-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]-3-metilbutil}carbamato de terc-butilo (100 mg) y DOX (1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4,5 horas. Se concentró la mezcla de reacción resultante a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ODS (MeCN/el 0,1% de disolución acuosa de ácido fórmico). Se añadieron CH₂Cl₂ (1 ml) y cloruro de hidrógeno (disolución de DOX 4 M, 0,2 ml) al compuesto obtenido. Se eliminó por destilación el disolvente de la mezcla obtenida a presión reducida para dar diclorhidrato de (5R)-5-[(1S)-1-amino-3-metilbutil]-2,2-dimetil-5-({4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il]metil)-1,3-dioxolan-4-ona (72 mg) como un sólido.

Ejemplo 9

Se agitó una mezcla de (3R,4S)-4-(2-ciclobutiletíl)-3-[[4-(2-ciclopropiletóxi)piridin-2-il]metil]-3-(metoximetóxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (212 mg), THF (5 ml) y ácido clorhídrico 6 M (1 ml) a 60°C durante 1 hora. Se dejó enfriar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y posteriormente se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna ODS (MeCN/el 0,1% de disolución acuosa de ácido fórmico) para dar ácido (2R,3S)-3-amino-5-ciclobutil-2-[[4-(2-ciclopropiletóxi)piridin-2-il]metil]-2-hidroxi-pentanoico (124 mg) como un sólido.

Ejemplo 10

Bajo una atmósfera de argón, se agitó una mezcla de ácido (2R,3S)-3-amino-3-(4-bromofenil)-2-[[4-(ciclohexiloxi)piridin-2-il]metil]-2-hidroxi-propanoico (191 mg), cianuro de zinc (250 mg), bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(0) (87 mg), zinc (5 mg) y N,N-dimetilacetamida (3,8 ml) a 95°C durante la noche. Después de enfriar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente, se añadió agua a la misma y se extrajo la mezcla dos veces con CH₂Cl₂. Se combinó la fase orgánica obtenida, se lavó secuencialmente con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se añadió agua al residuo resultante y se retiraron los materiales insolubles mediante filtración y se purificó el filtrado mediante cromatografía en columna ODS (MeCN/el 0,1% de disolución acuosa de ácido fórmico). Se añadió una cantidad en exceso de ácido clorhídrico 1 M al compuesto obtenido y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para dar diclorhidrato de ácido (2R,3S)-3-amino-3-(4-cianofenil)-2-[[4-(ciclohexiloxi)piridin-2-il]metil]-2-hidroxi-propanoico (76 mg) como un sólido.

Ejemplo 11

Bajo una atmósfera de argón, se agitó una mezcla de ácido (2R,3S)-3-amino-4-(2-bromofenoxi)-2-[[4-(ciclohexiloxi)piridin-2-il]metil]-2-hidroxi-butanoico (141 mg), cianuro de zinc (345 mg), bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(0) (150 mg), zinc (19 mg) y N,N-dimetilacetamida (2,8 ml) a 95°C durante 8 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción resultante y se extrajo la mezcla dos veces con CH₂Cl₂. Se combinaron las fases orgánicas obtenidas, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se añadieron ácido clorhídrico 1 M y AcOEt al residuo resultante. Se separaron la fase orgánica y la fase acuosa y se purificó la fase acuosa obtenida mediante cromatografía en columna ODS (MeCN/el 0,1% de disolución acuosa de ácido fórmico) para dar ácido (2R,3S)-3-amino-4-(2-cianofenoxi)-2-[[4-(ciclohexiloxi)piridin-2-il]metil]-2-hidroxi-butanoico (58 mg) como un sólido.

Ejemplo 12

Se agitó una mezcla de diclorhidrato de ácido (15S,16R)-15-amino-16-hidroxi-2,13-dioxa-19-azabicyclo[16.3.1]docosa-1(22),7,18,20-tetraeno-16-carboxílico (30 mg), EtOH (10 ml) y el 10% de Pd/C (contenido de agua del 50%, 50 mg) a temperatura ambiente durante 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno de 3 atm. Se añadió Celite a la mezcla de reacción resultante y se retiraron los materiales insolubles mediante filtración. Se concentró el filtrado obtenido a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ODS (MeCN/el 0,1% de disolución acuosa de ácido fórmico). Se añadió una cantidad en exceso de ácido clorhídrico 1 M al compuesto obtenido y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para dar diclorhidrato de ácido (15S,16R)-15-amino-16-hidroxi-2,13-dioxa-19-azabicyclo[16.3.1]docosa-1(22),18,20-torieno-16-carboxílico (18 mg) como un sólido.

Ejemplo 13

Se añadió piperidina (0,11 ml) a una mezcla de ácido (2R,3S)-3-amino-2-[[4-cloropiridin-2-il]metil]-2-hidroxi-5-metilhexanoico (30 mg) y agua (0,6 ml) y se agitó la mezcla a 130°C durante 1 hora bajo irradiación de microondas. Se enfrió la mezcla de reacción resultante con un baño de agua helada, posteriormente se añadió ácido clorhídrico 1 M (1,2 ml) a la misma y se purificó mediante cromatografía en columna ODS (MeCN/el 0,1% de disolución acuosa

de ácido fórmico). Se añadió una cantidad en exceso de ácido clorhídrico 1 M al compuesto obtenido y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para dar diclorhidrato de ácido (2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-5-metil-2-[[4-(piperidin-1-il)piridin-2-il]metil]hexanoico (25,6 ml) como un sólido.

5 Ejemplo 14

Se añadió CMBP (0,23 ml) a una mezcla de (3R,4S)-3-[(4-hidroxi piridin-2-il)metil]-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (100 mg), 1-naftilmetanol (140 mg) y tolueno (2 ml) y se agitó la mezcla a 110°C durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción resultante a presión reducida. Se añadieron DOX (1 ml) y ácido clorhídrico 6 M (1 ml) al residuo resultante y se agitó la mezcla a 60°C durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción resultante y se lavó la mezcla con AcOEt. Se concentró la fase acuosa obtenida a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna ODS (MeCN/el 0,1% de disolución acuosa de ácido fórmico). Después de añadir una cantidad en exceso de ácido clorhídrico 1 M al compuesto obtenido, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para dar diclorhidrato de ácido (2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-5-metil-2-[[4-(1-naftilmetoxi)piridin-2-il]metil]hexanoico (55,6 mg) como un sólido.

15 Ejemplo 15

Se añadió CMBP (0,35 ml) a una mezcla de (3R,4S)-3-[(4-hidroxi piridin-2-il)metil]-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (150 mg), 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etanol (170 mg) y tolueno (3 ml) y se agitó la mezcla a 90°C durante la noche. Se dejó enfriar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y posteriormente se agitó la mezcla a 60°C durante 3 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente, se añadió agua a la misma y se lavó la mezcla con AcOEt. Se concentró la fase acuosa obtenida a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ODS (MeCN/el 0,1% de disolución acuosa de ácido fórmico) para dar ácido (2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-5-metil-2-[[4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etoxi]piridin-2-il]metil]hexanoico (65 mg) como un sólido.

30 Ejemplo 16

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió CMMP (100 mg) a una mezcla de (3R,4S)-3-[(4-hidroxi piridin-2-il)metil]-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (200 mg), (1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbíciclo[3.1.1]heptan-3-ol (135 mg) y tolueno (4 ml) y se agitó la mezcla a 170°C durante 1 hora bajo irradiación de microondas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y posteriormente se concentró a presión reducida. Se añadieron DOX (1,33 ml) y ácido clorhídrico 6 M (4 ml) al residuo resultante y se agitó la mezcla a 60°C durante la noche. Después de enfriar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente, se añadió agua a la misma y se lavó la mezcla con AcOEt. Se concentró la fase acuosa obtenida a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ODS (MeCN/el 0,1% de disolución acuosa de ácido fórmico). Se añadió una cantidad en exceso de ácido clorhídrico 1 M al compuesto obtenido y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para dar diclorhidrato de ácido (2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-5-metil-2-[[4-[[1S,2S,3R,5R)-2,6,6-trimetilbíciclo[3.1.1]hepta-3-il]oxi]piridin-2-il]metil]hexanoico (15 mg) como un sólido.

40 Ejemplo 17

45 (1) Se añadió tampón fosfato 0,2 M (30 ml) con el pH ajustado a 7,7 a diclorhidrato de ácido (2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-5-metil-2-[[4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il]metil]hexanoico (625 mg), posteriormente se añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M para ajustar el pH de la mezcla de reacción a aproximadamente 7,7 y luego se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se recogió el precipitado mediante filtración para dar ácido (2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-5-metil-2-[[4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il]metil]hexanoico (509 mg) como un sólido. Se usó el sólido obtenido (100 mg) para la reacción (2) que se describirá más adelante. Se combinó el sólido restante con un sólido de un mismo compuesto preparado por separado de la misma manera (5,27 g totales). Se añadió al sólido del compuesto EtOH (28,5 ml) y agua (19 ml) y se calentó la mezcla hasta 80°C y se agitó hasta que se disolvió el sólido. Se dejó enfriar gradualmente la disolución obtenida hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se recogió el precipitado mediante filtración para dar ácido (2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-5-metil-2-[[4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il]metil]hexanoico (4,29 g) como un cristal. El cristal obtenido tenía un patrón de difracción de rayos X de polvo que tenía picos a aproximadamente 2 θ (°) 5,2, 10,2, 10,4, 13,6, 17,0, 17,5, 18,5, 20,4, 20,9, 21,2 y 23,1.

60 (2) Se enfrió una mezcla de ácido (2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-5-metil-2-[[4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il]metil]hexanoico (100 mg) y MeOH (2 ml) con un baño de agua helada y posteriormente se añadió cloruro de tionilo (0,5 ml) a la misma con agitación. Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 3 días y posteriormente se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de amino-sílice (hexano/AcOEt). Se añadió una cantidad en exceso de ácido clorhídrico 1 M al compuesto obtenido y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para dar diclorhidrato de (2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-5-metil-2-[[4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il]metil]hexanoato de metilo (48 mg) como un sólido.

Ejemplo 18

Se añadió n-butanotiol (0,11 ml) a una mezcla de ácido (2R,3S)-3-amino-2-[(4-cloropiridin-2-il)metil]-2-hidroxi-5-metilhexanoico (100 mg), DIPEA (0,12 ml), carbonato de potasio (150 mg) y DMF (3 ml) y se agitó la mezcla a 120°C durante 3 horas bajo irradiación de microondas. Después de enfriar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente, se añadió agua a la misma. Se purificó la mezcla obtenida mediante cromatografía en columna ODS (MeCN/el 0,1% de disolución acuosa de ácido fórmico) para dar ácido (2R,3S)-3-amino-2-[[4-(butilsulfanil)piridin-2-il]metil]-2-hidroxi-5-metilhexanoico (15 mg) como un sólido.

Ejemplo 19

Se agitó una mezcla de ácido (2R,3S)-3-amino-2-[(4-cloropiridin-2-il)metil]-2-hidroxi-5-metilhexanoico (50 mg), 2-naftol (126 mg), carbonato de cesio (284 mg) y N,N-dimetilacetamida (1,5 ml) a 150°C durante 2 horas bajo irradiación de microondas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente, posteriormente se diluyó con agua y se lavó dos veces con dietil éter. Se añadió ácido clorhídrico 1 M (1,9 ml) a la fase acuosa obtenida y posteriormente se purificó mediante cromatografía en columna ODS (MeCN/el 0,1% de disolución acuosa de ácido fórmico). Se añadieron MeCN y una cantidad en exceso de ácido clorhídrico 1 M al compuesto obtenido y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para dar diclorhidrato de ácido (2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-5-metil-2-[[4-(2-naftiloxi)piridin-2-il]metil]hexanoico (10,4 mg) como un sólido.

Ejemplo 20

Se añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (0,25 ml) a una mezcla de {(1S)-1-[(4R)-4-[[2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridin-4-il]metil]-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]-3-metilbutil}carbamato de terc-butilo (10 mg), DOX (0,25 ml) y MeOH (0,25 ml) y se agitó la mezcla a 50°C durante 5 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y posteriormente se concentró a presión reducida. Después de añadir DOX (0,25 ml) al residuo resultante, se añadió cloruro de hidrógeno (disolución de DOX 4 M, 0,25 ml) a la misma con enfriamiento en un baño de hielo y posteriormente se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se enfrió de nuevo la mezcla de reacción resultante con un baño de agua helada, se añadieron disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (0,5 ml) y DOX a la misma y se concentró la mezcla a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna ODS (MeCN/el 0,1% de disolución acuosa de ácido fórmico) para dar ácido (2R,3S)-3-amino-2-[[2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridin-4-il]metil]-2-hidroxi-5-metilhexanoico (5 mg) como un sólido.

Ejemplos 21 a 101

Se produjeron los compuestos de ejemplo mostrados en las tablas que se describen más adelante de la misma manera que en el método descrito en los ejemplos anteriores.

Ejemplo 102

Bajo una atmósfera de argón, se agitó una mezcla de (3R,4S)-3-[(4-cloropiridin-2-il)metil]-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (300 mg), clorhidrato de N-(2,2,2-trifluoroetil)ciclohexanamina (270 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (129 mg), 2-(díciclohexilfosfina)-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo (135 mg), terc-butóxido de sodio (390 mg) y tolueno (12 ml) a 120°C durante 1 hora bajo irradiación de microondas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y posteriormente se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (3R,4S)-3-({4-[ciclohexil(2,2,2-trifluoroetil)amino]piridin-2-il}metil)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (150 mg) como un producto oleoso. Se preparó diclorhidrato de ácido (2R,3S)-3-amino-2-({4-[ciclohexil(2,2,2-trifluoroetil)amino]piridin-2-il}metil)-4-(4-fluorofenoxi)-2-hidroxibutanoico (15 mg) como un sólido a partir del producto oleoso anterior (80 mg) de la misma manera que en el método descrito en el ejemplo 6.

Ejemplo 103

Se agitó una mezcla de tioacetato de S-{{(2R,3R)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-3-({4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il}metil)-4-oxoazetidín-2-il}metil)} (200 mg), MeOH (2 ml), DMF (2 ml), yoduro de metilo (0,08 ml) y carbonato de potasio (180 mg) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción resultante. Se extrajo la mezcla con AcOEt y posteriormente se concentró a presión reducida. Se añadieron MeOH (2 ml) y disolución acuosa de hidróxido de sodio 6 M (1 ml) al residuo resultante y se agitó la mezcla a 60°C durante la noche. Después de enfriar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente, se concentró la mezcla a presión reducida. Se añadieron DOX (2 ml) y ácido clorhídrico 6 M (3 ml) al residuo resultante con enfriamiento en un baño de hielo. Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 5 horas y posteriormente se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna ODS (MeCN/el 0,1% de disolución acuosa de ácido fórmico) para dar ácido (2R,3R)-3-amino-2-hidroxi-2-({4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il}metil)-4-(metilsulfanil)butanoico (100 mg) como un sólido.

Ejemplo 104

Se agitó una mezcla de tioacetato de S-[[[2R,3R)-3-({4-[(2R)-hexan-2-ilo]piridin-2-il}metil)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-4-oxoazetidin-2-il]metil} (100 mg), MeOH (1 ml), DMF (1 ml), 1-yodo-2-metilpropano (0,08 ml) y carbonato de potasio (100 mg) a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción resultante. Se extrajo la mezcla con AcOEt y posteriormente se concentró a presión reducida. Se añadieron MeOH (1 ml) y disolución acuosa de hidróxido de sodio 6 M (1 ml) al residuo resultante y se agitó la mezcla de reacción resultante a 60°C durante 3 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y posteriormente se concentró a presión reducida. Se añadieron DOX (1 ml) y ácido clorhídrico 6 M (3 ml) al residuo resultante y se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante la noche y posteriormente se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna ODS (MeCN/el 0,1% de disolución acuosa de ácido fórmico). Se añadió una cantidad en exceso de ácido clorhídrico 1 M al compuesto obtenido y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para dar diclorhidrato de ácido (2R,3R)-3-amino-2-({4-[(2R)-hexan-2-ilo]piridin-2-il}metil)-2-hidroxi-4-(isobutilsulfanil)butanoico (48 mg) como un sólido.

15 Ejemplo 105

Se añadió ácido clorhídrico 3 M (6 ml) a una mezcla de (3R,4R)-4-[(etilsulfanil)metil]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-3-({4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il}metil)azetidin-2-ona (598 mg) y DOX (1,5 ml) y se agitó la mezcla a 60°C durante 2 horas. Después de añadir disolución acuosa de hidróxido de sodio 6 M (1,5 ml) a la mezcla de reacción resultante con enfriamiento en un baño de hielo, se concentró la mezcla a presión reducida. Se disolvió el residuo resultante en agua (10 ml) y se ajustó el pH de la disolución a aproximadamente 2,0 con disolución acuosa de hidróxido de sodio 6 M. Después de añadir EtOH (3 ml), se ajustó el pH de la disolución a aproximadamente 7,0 con disolución acuosa de hidróxido de sodio 6 M y ácido clorhídrico 1 M. Se agitó la mezcla obtenida a temperatura ambiente durante 15 horas. Se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con agua para dar ácido (2R,3R)-3-amino-4-(etilsulfanil)-2-hidroxi-2-({4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il}metil)butanoico (417 mg) como un cristal. El cristal obtenido tenía un patrón de difracción de rayos X de polvo que tenía picos a aproximadamente 2 θ (°) 5,1, 13,8, 17,6, 18,2, 18,5, 18,7, 19,1, 20,3, 20,7, 23,4, 24,3 y 25,2.

30 Ejemplos 106-146

Se produjeron los compuestos de ejemplo mostrados en las tablas que se describen más adelante de la misma manera que en el método descrito en los ejemplos anteriores.

Las tablas que se describen más adelante muestran la estructura, los datos fisicoquímicos y el método de producción de los compuestos de ejemplo.

35 Ejemplo de producción 1

Se agitó una mezcla de (3R,4S)-3-[(4-hidroxipiridin-2-il)metil]-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidin-2-ona (200 mg), cis-4-metilciclohexanol (0,224 ml), CMBP (0,467 ml) y tolueno (4 ml) a 90°C durante la noche. Se dejó enfriar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y posteriormente se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (3R,4S)-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-3-({4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il}metil)azetidin-2-ona (35 mg) como un producto oleoso.

45 Ejemplo de producción 2

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió CMMP (65 mg) a una mezcla de (3R,4S)-3-[(4-hidroxipiridin-2-il)metil]-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidin-2-ona (160 mg), (5R,8S)-1-oxaespиро[4.5]decan-8-ol (78 mg) y tolueno (2 ml) y se agitó la mezcla a 140°C durante 1,5 horas bajo irradiación de microondas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y posteriormente se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt/MeOH) para dar (3R,4S)-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-3-({4-[(5S,8R)-1-oxaespиро[4.5]deca-8-ilo]piridin-2-il}metil)azetidin-2-ona (63 mg) como un producto oleoso.

55 Ejemplo de producción 3

Bajo una atmósfera de argón, a una mezcla de (3R,4S)-3-hidroxi-4-isobutilazetidin-2-ona (38,9 g), cloro(metoxi)metano (90 ml) y THF (778 ml) se le añadió NaH (dispersión de aceite mineral al 60%, 26 g totales) en porciones (aprox. 5 g x 5 veces) a lo largo de un periodo de 1 hora con enfriamiento en un baño de hielo. Después de agitar la mezcla de reacción resultante durante 1 hora con enfriamiento en un baño de hielo, se añadió disolución acuosa de cloruro de amonio al 5% a la misma. Después de separar la fase orgánica, se extrajo la fase acuosa 3 veces con AcOEt. Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron secuencialmente con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato 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 resultante mediante

cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (3R,4S)-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (57,89 g) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 4

5 Se añadió hexametildisilazida de potasio (disolución 1,0 M en THF, 1,5 ml) 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) con enfriamiento en un baño de hielo, se agitó la mezcla durante 1 hora y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción resultante y se extrajo la mezcla con AcOEt. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (3R,4S)-4-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (247 mg) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 5

15 Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a una mezcla de clorhidrato de 4-(benciloxi)-2-(clorometil)piridina (17,5 g) y CHCl_3 . Después de separar la fase orgánica de la mezcla obtenida, se extrajo la fase acuosa con CHCl_3 . Se combinaron las fases orgánicas obtenidas, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a presión reducida. Se añadió yoduro de sodio (20 g) a una mezcla del producto oleoso obtenido, THF (100 ml) y acetona (100 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó la mezcla con tolueno. Se concentró la mezcla resultante hasta aproximadamente 50 ml a presión reducida y se añadieron tolueno y sulfato de magnesio anhidro a la mezcla obtenida. Se retiró el material insoluble mediante filtración y se concentró de nuevo el filtrado obtenido hasta aproximadamente 50 ml a presión reducida (mezcla A).

20 Bajo una atmósfera de argón, se añadió gota a gota LDA (disolución 1,12 M en hexano-THF, 60 ml) con agitación a una mezcla de (3R,4S)-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (10 g) y THF (200 ml) a -78°C . Se agitó la mezcla de reacción resultante a la misma temperatura durante 30 minutos y posteriormente se añadió gota a gota la mezcla A a la misma temperatura. Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 3 horas y posteriormente se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de enfriar la mezcla de reacción resultante hasta 0°C , se añadió agua a la misma y se extrajo la mezcla con AcOEt. Se secó la fase orgánica obtenida 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 dar (3R,4S)-3-[[4-(benciloxi)piridin-2-il]metil]-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (14,5 g) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 6

30 Con enfriamiento en un baño de hielo, se añadió cloruro de tionilo (17 ml) a una mezcla de [4-(benciloxi)piridin-2-il]metanol (23,6 g) y CH_2Cl_2 (500 ml). Se dejó calentar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción resultante a presión reducida y se añadió tolueno al residuo. Se concentró la mezcla obtenida a presión reducida y se lavó el residuo resultante con diisopropil éter para dar clorhidrato de 4-(benciloxi)-2-(clorometil)piridina (24,9 g) como un sólido.

Ejemplo de producción 7

45 Bajo una atmósfera de argón, se añadió el 10% de Pd/C (contenido de agua del 50%, 1,45 g) a una mezcla de (3R,4S)-3-[[4-(benciloxi)piridin-2-il]metil]-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (14,5 g) y MeOH (200 ml) y posteriormente se agitó la mezcla durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. Se filtró la mezcla de reacción resultante a través de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) para dar (3R,4S)-3-[[4-(4-hidroxipiridin-2-il)metil]-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (9,8 g) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 8

55 Bajo una atmósfera de argón, se agitó una mezcla de (3R,4S)-3-[[4-(ciclohexiloxi)piridin-2-il]metil]-4-(hidroximetil)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (250 mg), CMBP (280 mg), 2-bromofenol (220 mg) y tolueno (6 ml) a 90°C durante 8 horas. Se concentró la mezcla de reacción resultante a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (3R,4S)-4-[[2-bromofenoxi]metil]-3-[[4-(ciclohexiloxi)piridin-2-il]metil]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (338 mg) como un sólido.

Ejemplo de producción 9

60 Se añadió NaH (dispersión de aceite mineral al 60%, 3,0 g) a una mezcla de 2-ciclopropiletanol (5,04 g) y DMF (90 ml) con enfriamiento en un baño de hielo y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió una disolución de 4-cloropiridin-2-carbonitrilo (8,6 g) en DMF (10 ml) a la mezcla de reacción resultante y se agitó la mezcla a temperatura

ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción resultante con enfriamiento en un baño de hielo y se extrajo la mezcla con AcOEt. Se lavó la fase orgánica obtenida con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar 4-(2-ciclopropiletoxi)piridin-2-carbonitrilo (6,76 g) como un sólido.

Ejemplo de producción 10

Se añadió metóxido de sodio (disolución al 28% en MeOH, 7,2 ml) a una mezcla de 4-(2-ciclopropiletoxi)piridin-2-carbonitrilo (6,76 g) y MeOH (140 ml) con enfriamiento en un baño de hielo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 M (120 ml) a la mezcla de reacción resultante y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción resultante a presión reducida y se añadieron AcOEt y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo resultante. Se separó la fase orgánica de la mezcla obtenida y se extrajo la fase acuosa con AcOEt. Se lavó la fase orgánica obtenida con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y posteriormente se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró la fase orgánica a presión reducida, se añadió NaBH₄ (4,0 g) a una mezcla del residuo resultante y MeOH (150 ml) con enfriamiento en un baño de hielo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción resultante a presión reducida y se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio al residuo y se extrajo la mezcla con AcOEt. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se concentró la fase orgánica obtenida a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl₃/MeOH) para dar [4-(2-ciclopropiletoxi)piridin-2-il]metanol (5,89 g) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 11

Bajo una atmósfera de argón, se añadió bromuro de ciclopropilmetilo (0,03 ml) a una mezcla de (3R,4R)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-3-({4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il}metil)-4-(sulfanilmetil)azetidín-2-ona (120 mg), carbonato de potasio (50 mg), yoduro de sodio (100 mg) y DMF (5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio a la mezcla de reacción resultante y se extrajo la mezcla 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 se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (3R,4R)-4-{{(ciclopropilmetil)sulfanil}metil}-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-3-({4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il}metil)azetidín-2-ona (39,7 mg) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 12

Se añadieron AcOH (0,0176 ml) y hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metileno]-N-metilmetanaminio (71 mg) con enfriamiento en un baño de hielo a una mezcla de (3R,4S)-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-3-{{4-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il}metil}azetidín-2-ona (65 mg) y DMF (1 ml). Después de agitar la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió agua a la misma y se extrajo la mezcla dos veces con CHCl₃. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl₃/MeOH) para dar (3R,4S)-3-{{4-[(1-acetilpiperidin-4-il)oxi]piridin-2-il}metil}-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (49 mg) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 13

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agitó una mezcla de (3R,4S)-3-{{4-cloropiridin-2-il}metil}-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (200 mg), trans-4-metilciclohexanocarboxamida (90 mg), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (65 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (50 mg), carbonato de cesio (200 mg) y DOX (4 ml) a 110°C durante 20 horas. Se concentró la mezcla de reacción resultante a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar trans-N-(2-{{(2S,3R)-2-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-4-oxoazetidín-3-il}metil}piridin-4-il)-4-metilciclohexanocarboxamida (137 mg) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 14

Se agitó una mezcla de 1-óxido de 2,5-dimetil-4-nitropiridina (2 g), alcohol bencilico (6,7 ml), carbonato de potasio (3,3 g), cloruro de benciltri-n-butilamonio (700 mg) y agua (10,5 ml) a 160°C durante 1 hora bajo irradiación de microondas. Después de enfriar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente, se añadió agua a la misma y se extrajo la mezcla tres veces con CHCl₃. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl₃/MeOH) para dar 1-óxido de 4-(benciloxi)-2,5-dimetilpiridina (1,9 g) como un sólido.

Ejemplo de producción 15

Se agitó una mezcla de 1-óxido de 4-(benciloxi)-2,5-dimetilpiridina (4,3 g) y anhídrido acético (80 ml) a 80°C durante 1 hora. Se dejó enfriar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y posteriormente se concentró a presión reducida. Se añadieron MeOH (70 ml) y carbonato de potasio (6 g) al residuo resultante y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción resultante y se extrajo la mezcla con CHCl₃. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de amino-sílice (hexano/AcOEt) para dar [4-(benciloxi)-5-metilpiridin-2-il]metanol (1,94 g) como un sólido. Se combinó el compuesto obtenido con un mismo compuesto preparado por separado de la misma manera. Se añadió cloruro de tionilo (2,4 ml) con agitación con enfriamiento en un baño de hielo a una mezcla del [4-(benciloxi)-5-metilpiridin-2-il]metanol (3,56 g) y CH₂Cl₂ (70 ml) obtenidos y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción resultante a presión reducida y se añadió tolueno al residuo. Se eliminó por destilación el disolvente de la mezcla obtenida a presión reducida para dar clorhidrato de 4-(benciloxi)-2-(clorometil)-5-metilpiridina (4,41 g) como un sólido.

15 Ejemplo de producción 16

Después de enfriar una mezcla de 5-[(benciloxi)metil]-4-metoxi-2-metilpiridina (500 mg) y CH₂Cl₂ (10 ml) con un baño de agua helada, se añadió ácido m-cloroperbenzoico (contenido de agua de aproximadamente el 25%, 532 mg) a la misma y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió disolución acuosa de tiosulfato de sodio a la mezcla de reacción resultante y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de separar la fase acuosa de la fase orgánica, se lavó secuencialmente la fase orgánica con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. Se añadieron AcOH (1 ml) y anhídrido acético (1 ml) al residuo resultante y se agitó la mezcla a 100°C durante 3 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y posteriormente se concentró a presión reducida. Se añadieron MeOH (5,0 ml) y disolución acuosa de hidróxido de sodio 6 M (1 ml) al residuo resultante y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción resultante y se extrajo la mezcla con CHCl₃. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl₃/MeOH) para dar {5-[(benciloxi)metil]-4-metoxipiridin-2-il}metanol (380 mg) como un producto oleoso.

30 Ejemplo de producción 17

Se agitó una mezcla de carboxilato de 4-[(2-[(2S,3R)-2-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-4-oxoazetidín-3-il]metil]piridin-4-il)oxil]piperidin-1-bencilo (216 mg), el 10% de Pd/C (contenido de agua del 50%, 22 mg) y EtOH (5 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Se retiró el material insoluble mediante filtración de la mezcla de reacción resultante y posteriormente se concentró el filtrado a presión reducida. Se añadieron MeOH (5 ml) y el 10% de Pd/C (contenido de agua del 50%, 49 mg) al residuo resultante y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Se retiró el material insoluble mediante filtración de la mezcla de reacción resultante y posteriormente se concentró el filtrado a presión reducida para dar (3R,4S)-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-3-[[4-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il]metil]azetidín-2-ona (157 mg) como un producto oleoso.

45 Ejemplo de producción 18

Se agitó una mezcla de 1-óxido de 2,3,5-trimetil-4-(2-feniletoxi)piridina (510 mg), cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (570 mg) y MeCN (8 ml) a 40°C durante 1 hora. Se añadió Et₃N (0,43 ml) a la mezcla de reacción con agitación y se agitó la mezcla a 40°C durante 3 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente, se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la misma y se extrajo la mezcla 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 posteriormente se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar 2-(clorometil)-3,5-dimetil-4-(2-feniletoxi)piridina (370 mg) como un producto oleoso.

55 Ejemplo de producción 19

Se enfrió una mezcla de (4-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metanol (2,4 g) y DMF (20 ml) con un baño de agua helada, posteriormente se añadió NaH (dispersión de aceite mineral al 55%, 750 mg) a la misma y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió una mezcla de bromuro de bencilo (4 ml) y DMF (4 ml) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción resultante y se extrajo la mezcla con CHCl₃. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl₃/MeOH) para dar 5-[(benciloxi)metil]-4-metoxi-2-metilpiridina (1 g) como un producto oleoso.

65 Ejemplo de producción 20

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió NaBH₄ (270 mg) con enfriamiento en un baño de hielo a una mezcla de carboxilato de 1-(2-ciclohexiletil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-metilo (640 mg) y MeOH (9 ml) y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos. Se dejó calentar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción resultante con un baño de agua helada. Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio a la misma y se extrajo la mezcla tres veces con CH₂Cl₂. Se lavó la fase orgánica obtenida con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para dar [1-(2-ciclohexiletil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]metanol (560 mg) como un producto oleoso.

10 Ejemplo de producción 21

Se agitó una mezcla de ácido (2S,3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxi-5-metilhexanoico (4 g), 1,2-dicloroetano (20 ml), 2,2-dimetoxipropano (20 ml) y p-toluenosulfonato de piridinio (385 mg) a 80°C durante la noche. Después de enfriar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente, se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la misma y se extrajo la mezcla con AcOEt. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. Se añadieron EtOH y agua al residuo resultante y se calentó la mezcla hasta 60°C. Se dejó enfriar la mezcla obtenida hasta temperatura ambiente y posteriormente se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con agua para dar {(1R)-1-[(4S)-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]-3-metilbutil}carbamato de terc-butilo (3,4 g) como un sólido.

20 Ejemplo de producción 22

Después de enfriar una mezcla de {4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il}metanol (9,3 g) y THF (70 ml) con un baño de agua helada, se añadió gota a gota una mezcla de PBr₃ (4,2 ml) y THF (20 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción resultante con un baño de agua helada. Se añadió gota a gota MeOH (46,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió carbono activado (1 g) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió Celite a la mezcla de reacción y se retiró el material insoluble mediante filtración a través de Celite. Se concentró el filtrado obtenido a presión reducida. Se añadió AcOEt al residuo resultante y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió gota a gota diisopropil éter a la mezcla obtenida y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas. Se recogió el precipitado mediante filtración y se enjuagó con una mezcla de AcOEt-diisopropil éter (2:1) y diisopropil éter para dar bromhidrato de 2-(bromometil)-4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridina (13,8 g) como un sólido.

35 Ejemplo de producción 23

Se enfrió una mezcla de bromhidrato de 2-(bromometil)-4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridina (7,5 g) y THF (35 ml) hasta -78°C, se añadió gota a gota hexametildisilazida de litio (disolución 1,3 M en hexano, 16 ml) a la misma bajo una atmósfera de argón y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos. Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 0°C y se agitó durante 30 minutos (mezcla A).

Bajo una atmósfera de argón, se enfrió una mezcla de (3R,4S)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-4-[[triiisopropilsilil]oxi]metil]azetidín-2-ona (7 g) y THF (28 ml) hasta -78°C, se añadió gota a gota LDA (disolución 1,09 M en hexano-THF, 37 ml) a la misma y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió la mezcla A a la mezcla de reacción resultante y se agitó la mezcla durante 2 horas. Se añadió una mezcla de AcOH (2,1 ml) y THF (7 ml) a la mezcla de reacción resultante a -78°C y se agitó la mezcla durante 15 minutos. Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 0°C. Se añadió dimetilamina (disolución 2 M en THF, 19,4 ml) a la misma y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se vertió la mezcla de reacción resultante en una mezcla de agua y AcOEt y se separó la fase orgánica. Se lavó secuencialmente la fase orgánica obtenida con ácido clorhídrico 1 M, una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (3R,4S)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-3-({4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il}metil)-4-[[triiisopropilsilil]oxi]metil]azetidín-2-ona (7,1 g) como un producto oleoso.

55 Ejemplo de producción 24

Se añadió gota a gota una disolución de PBr₃ (1,17 ml) en CH₂Cl₂ (10 ml) con enfriamiento en un baño de hielo a una disolución de {4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il}metanol (3,44 g) en CH₂Cl₂ (42 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas y posteriormente se añadió a una mezcla helada de una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y CH₂Cl₂. Se agitó la mezcla obtenida a temperatura ambiente durante 20 minutos y posteriormente se extrajo con CH₂Cl₂. Se lavó la fase orgánica obtenida con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se diluyó con tolueno y se concentró a presión reducida hasta aproximadamente 20 ml. Se diluyó de nuevo la mezcla obtenida con tolueno y se concentró de nuevo a presión reducida hasta aproximadamente 25 ml (mezcla A).

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se enfrió una disolución de {(1S)-1-[(4S)-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]-3-metilbutil}carbamato de terc-butilo (3,12 g) en THF (62 ml) con un baño de hielo seco-acetona y se añadió gota a gota LDA (disolución 1,09 M en hexano-THF, 22 ml) a la misma. Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 40 minutos mientras se enfriaba con el baño de hielo seco-acetona. Se añadió gota a gota la mezcla A y se agitó adicionalmente la mezcla durante 2 horas. Se añadió AcOH a la mezcla de reacción resultante. Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y se añadió AcOEt a la misma. Se lavó la mezcla obtenida con una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar {(1S)-1-[(4R)-2,2-dimetil-4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il]metil}-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]-3-metilbutil}carbamato de terc-butilo (3,63 g) como un sólido espumoso.

Ejemplo de producción 25

Se añadió 1H-benzotriazol-1-metanol (35 mg) a una mezcla de (3R,4S)-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-3-[[4-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il]metil]azetidín-2-ona (65 mg) y MeCN (1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió borohidruro de triacetoxisodio (50 mg) a la mezcla de reacción resultante y se agitó adicionalmente la mezcla a temperatura ambiente durante 50 minutos. Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción resultante con enfriamiento en un baño de hielo y se extrajo la mezcla tres veces con CHCl₃-MeOH (5:1). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl₃/MeOH) para dar (3R,4S)-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-3-[[4-[(1S)-1-metilpiperidin-4-il]oxi]piridin-2-il]metil]azetidín-2-ona (56 mg) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 26

Se preparó ácido (2R,3S)-3-amino-2-[[4-cloropiridin-2-il]metil]-2-hidroxi-5-metilhexanoico (198 mg) como un sólido a partir de (3R,4S)-3-[[4-cloropiridin-2-il]metil]-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (382 mg) de la misma manera que en el método descrito en el ejemplo 9.

Ejemplo de producción 27

Se agitó una mezcla de (3R,4S)-4-(2-ciclobutiletíl)-3-(metoximetoxi)azetidín-2-ona (517 mg), 1,2-dicloroetano (13 ml), cloro(metoxi)metano (0,8 ml) y DIPEA (2 ml) a 90°C durante 12 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente. Se añadieron cloro(metoxi)metano (0,35 ml) y DIPEA (0,83 ml) a la misma y se agitó la mezcla a 90°C durante 5 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente. Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la misma y se extrajo la mezcla 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 resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (3R,4S)-4-(2-ciclobutiletíl)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (512 mg) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 28

Se añadió nitrato de amonio y cerio (IV) (4,7 g) a una mezcla de (3R,4S)-4-(2-ciclobutiletíl)-3-(metoximetoxi)-1-(4-metoxifenil)azetidín-2-ona (960 mg), MeCN (24 ml) y agua (12 ml) con enfriamiento en un baño de hielo y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadieron agua y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción resultante con agitación y posteriormente se añadió una disolución acuosa de hidrogenosulfito de sodio al 2% a la misma. Se filtró la mezcla de reacción resultante a través de Celite y se extrajo el filtrado 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 posteriormente se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (3R,4S)-4-(2-ciclobutiletíl)-3-(metoximetoxi)azetidín-2-ona (459 mg) como un sólido.

Ejemplo de producción 29

Se agitó una mezcla de (3R,4S)-4-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-(metoximetoxi)-1-(4-metoxifenil)azetidín-2-ona (3,2 g), AcOH (50 ml) y agua (13 ml) a 50°C durante 4 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y posteriormente se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl₃/MeOH) para dar (3R,4S)-4-[(1S)-1,2-dihidroxietyl]-3-(metoximetoxi)-1-(4-metoxifenil)azetidín-2-ona (2,6 g) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 30

Se añadió peryodato de sodio (2,3 g) a una mezcla de (3R,4S)-4-[(1S)-1,2-dihidroxietyl]-3-(metoximetoxi)-1-(4-metoxifenil)azetidín-2-ona (2,1 g), CH₂Cl₂ (40 ml) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio

(1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió sulfato de magnesio anhidro a la mezcla de reacción resultante y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se filtró la mezcla de reacción resultante a través de Celite y se eliminó por destilación el disolvente del filtrado a presión reducida para dar (2R,3R)-3-(metoximetoxi)-1-(4-metoxifenil)-4-oxoazetidín-2-carbaldehído (1,8 g) como un sólido.

Ejemplo de producción 31

Se añadió NaBH₄ (1,2 g) a una mezcla de (2R,3R)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-4-oxoazetidín-2-carbaldehído (5,1 g) y THF (50 ml) con enfriamiento en un baño de hielo y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Después de añadir agua (5 ml) a la mezcla de reacción resultante, se añadió sulfato de magnesio anhidro a la misma y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se filtró la mezcla de reacción resultante y posteriormente se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl₃/MeOH) para dar (3R,4S)-4-(hidroximetil)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (4,4 g) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 32

Se agitó una mezcla de (3R,4S)-4-(hidroximetil)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (100 mg), triisopropilclorosilano (0,21 ml), imidazol (140 mg) y DMF (2 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió la mezcla de reacción resultante a agua y se extrajo la mezcla 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 posteriormente se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (3R,4S)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-4-[[tr(isopropilsilil)oxi]metil]azetidín-2-ona (137 mg) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 33

Después de enfriar una mezcla de (3R,4S)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-3-({4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il}metil-4-[[tr(isopropilsilil)oxi]metil]azetidín-2-ona (7,1 g) y THF (100 ml) con un baño de agua helada, se añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio (disolución 1 M en THF, 19 ml) a la misma y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió la mezcla de reacción a una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo la mezcla 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 posteriormente se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl₃/MeOH) para dar (3R,4S)-4-(hidroximetil)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-3-({4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il}metil)azetidín-2-ona (4,7 g) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 34

Se agitó una mezcla de (3R,4S)-4-(2-hidroxietil)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-3-({4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il}metil)azetidín-2-ona (200 mg), 1-yodo-2-metilpropano (2 ml) y Ag₂O (1 g) a 90°C durante la noche. Se dejó enfriar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente. Se retiró el material insoluble mediante filtración y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (3R,4S)-4-(2-isobutoxietil)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-3-({4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il}metil)azetidín-2-ona (80 mg) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 35

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,085 ml) a una mezcla de (3R,4S)-4-(hidroximetil)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-3-({4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il}metil)azetidín-2-ona (222 mg), piridina (0,175 ml) y CH₂Cl₂ (4 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió CH₂Cl₂ a la mezcla de reacción resultante y se lavó secuencialmente la mezcla con ácido clorhídrico 0,5 M, una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para dar ácido metanosulfónico [(2S,3R)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-3-({4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il}metil)-4-oxoazetidín-2-il]metilo (247 mg) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 36

Se sometió a reflujo una mezcla de metanosulfonato de [(2S,3R)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-3-({4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il}metil)-4-oxoazetidín-2-il]metilo (247 mg), yoduro de sodio (457 mg) y acetona (10 ml) durante la noche. Se añadió yoduro de sodio (2 g) a la mezcla de reacción resultante y se sometió a reflujo la mezcla durante 13 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente, se añadió agua a la misma y se extrajo la mezcla dos veces con CH₂Cl₂. Se combinaron las fases orgánicas obtenidas, se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para dar (3R,4R)-4-(yodometil)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-3-({4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il}metil)azetidín-2-ona (250 mg) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 37

5 Bajo una atmósfera de argón, se añadió un sulfhidrato de sodio hidratado (48 mg) a una mezcla de (3R,4R)-4-(yodometil)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-3-({4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il}metil)azetidín-2-ona (147 mg) y DMF (2 ml) con enfriamiento en un baño de hielo y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió AcOH a la mezcla de reacción resultante para acidificar. Se añadió agua a la misma y se extrajo la mezcla con AcOEt. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para dar (3R,4R)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-3-({4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il}metil)-4-(sulfanilmetil)azetidín-2-ona (120 mg) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 38

15 Se agitó una mezcla de (2R,3R)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-4-oxoazetidín-2-carbaldehído (3,3 g), (trifenilfosforaniliden)acetaldehído (5,5 g) y CH₂Cl₂ (88 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar una mezcla de 3-[(3R)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-4-oxoazetidín-2-il]acrilaldehído y óxido de trifenilfosfina en una razón de aproximadamente 1:1 (3,7 g).

Ejemplo de producción 39

20 Se enfrió una mezcla de 5-[(ciclobutilmetil)sulfonyl]-1-fenil-1H-tetrazol (2,04 g) y THF (40 ml) hasta -78°C, se añadió hexametildisilazida de potasio (disolución 1,0 M en THF, 8,4 ml) a la misma y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió una disolución de (2R,3R)-3-(metoximetoxi)-1-(4-metoxifenil)-4-oxoazetidín-2-carbaldehído (1,85 g) en THF (30 ml) a la mezcla de reacción resultante y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos. Se dejó calentar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente. Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla y se extrajo la mezcla 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 resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (3R)-4-(2-ciclobutilvinil)-3-(metoximetoxi)-1-(4-metoxifenil)azetidín-2-ona (1,25 g) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 40

35 Se añadió hexafluorofosfato de (1,5-ciclooctadien)(piridin)(triciclohexilfosfina)iridio(I) (270 mg) a una mezcla de (3R)-4-(2-ciclobutilvinil)-3-(metoximetoxi)-1-(4-metoxifenil)azetidín-2-ona (1,06 g) y CH₂Cl₂ (24 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. Se concentró la mezcla de reacción resultante a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (3R,4S)-4-(2-ciclobutiletil)-3-(metoximetoxi)-1-(4-metoxifenil)azetidín-2-ona (960 mg) como un producto oleoso.

40

Ejemplo de producción 41

45 Se agitó una mezcla de 4-metilpentanal (1,1 g), (2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidín-1-amina (1,29 g), CH₂Cl₂ (21,9 ml) y sulfato de magnesio anhidro (3,97 g) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se retiró el material insoluble mediante filtración de la mezcla de reacción resultante y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (2R,5R)-2,5-dimetil-N-[(1E)-4-metilpentiliden]pirrolidín-1-amina (1,63 g) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 42

50 Se añadió 1-cloro-N,N,2-trimetilpropenilamina (5,7 g) a temperatura ambiente a una mezcla de ácido (metoximetoxi)acético (5,13 g) y tolueno (105 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno (mezcla A). Se agitó una mezcla de (2R,5R)-N-[(E)-(4-bromofenil)metilen]-2,5-dimetilpirrolidín-1-amina (3,0 g), Et₃N (11,9 ml) y tolueno (51 ml) a 100°C mientras se añadía gota a gota la mezcla A a la misma a lo largo de un periodo de 30 minutos. Se agitó la mezcla de reacción resultante a 100°C durante 5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción resultante y se extrajo la mezcla 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 eliminó por destilación el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (3R,4S)-4-(4-bromofenil)-1-[(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidín-1-il]-3-(metoximetoxi)azetidín-2-ona (3,1 g) como un sólido.

60

Ejemplo de producción 43

65 Se agitó una mezcla de (3R,4S)-3-(benciloxi)-1-[(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidín-1-il]-4-(3-metilbutil)azetidín-2-ona (470 mg), MeOH (15,5 ml) y monoperoxifalato de magnesio hexahidratado (pureza de aproximadamente el 80%, 1,3 g) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción resultante y se extrajo la

mezcla con CHCl_3 . Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (3R,4S)-3-(benciloxi)-4-(3-metilbutil)azetidín-2-ona (188 mg) como un sólido.

5 Ejemplo de producción 44

Se añadió ácido m-cloroperbenzoico (contenido de agua de aproximadamente el 25%, 555 mg) con enfriamiento en un baño de hielo a una mezcla de 2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridina (300 mg) y CHCl_3 (6 ml). Después de agitar la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 8 horas, se enfrió la mezcla con un baño de agua helada y se añadió de nuevo ácido m-cloroperbenzoico (contenido de agua de aproximadamente el 25%, 300 mg) a la misma. Se agitó adicionalmente la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción resultante con un baño de agua helada, se añadieron una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una disolución acuosa de sulfito de sodio al 5% a la misma y se extrajo la mezcla tres veces con CHCl_3 . Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) para dar 5-óxido de 2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridina (190 mg) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 45

20 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió CMBP (0,9 ml) a una mezcla de (3R,4S)-4-(hidroximetil)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (500 mg), 4-fluorofenol (350 mg) y tolueno (10 ml) y se agitó la mezcla a 150°C durante 1 hora bajo irradiación de microondas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y posteriormente se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (3R,4S)-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (620 mg) como un producto oleoso.

25 Ejemplo de producción 46

30 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió CMMP (120 mg) a una mezcla de (3R,4S)-4-(hidroximetil)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-3-({4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il}metil)azetidín-2-ona (200 mg), pirimidin-2-ol (100 mg) y tolueno (2 ml) y se agitó la mezcla a 130°C durante 1 hora bajo irradiación de microondas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y posteriormente se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (3R,4S)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-3-({4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il}metil)-4-[(pirimidin-2-iloxi)metil]azetidín-2-ona (120 mg) como un producto oleoso.

35 Ejemplo de producción 47

40 Se agitó una mezcla de (3R,4S)-4-(4-bromofenil)-3-[[4-(ciclohexiloxi)piridin-2-il]metil]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (250 mg), ciclopropanosulfinato de sodio (185 mg), CuI (138 mg), N,N'-dimetiletildiamina (0,155 ml) y DMF (5 ml) a 130°C durante 1 hora bajo irradiación de microondas. Se añadió agua a la mezcla de reacción resultante y se extrajo la mezcla dos veces 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 se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (3R,4S)-3-[[4-(ciclohexiloxi)piridin-2-il]metil]-4-[4-(ciclopropilsulfonyl)fenil]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (246 mg) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 48

50 Bajo una atmósfera de argón, se agitó una mezcla de (3R,4S)-4-(4-bromofenil)-3-[[4-(ciclohexiloxi)piridin-2-il]metil]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (300 mg), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (13 mg), carbonato de cesio (565 mg), dicitclohexil(2',6'-diisopropoxibifenil-2-il)fosfina (54 mg), trifluoro(metoximetil)borato de potasio (263 mg), tolueno (6 ml) y agua (1,3 ml) a 100°C durante la noche. Se añadieron $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (13 mg), dicitclohexil(2',6'-diisopropoxibifenil-2-il)fosfina (54 mg) y trifluoro(metoximetil)borato de potasio (263 mg) a la mezcla de reacción resultante y se agitó la mezcla a 100°C durante la noche bajo una atmósfera de argón. Se añadió agua a la mezcla de reacción resultante y se extrajo la mezcla dos veces 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 eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de amino-sílice (hexano/AcOEt) para dar (3R,4S)-3-[[4-(ciclohexiloxi)piridin-2-il]metil]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-4-[4-(metoximetil)fenil]azetidín-2-ona (101 mg) como un producto oleoso.

60 Ejemplo de producción 49

65 Se agitó una mezcla de (3R,4S)-3-[[4-(ciclohexiloxi)piridin-2-il]metil]-4-(hidroximetil)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (200 mg), Ag_2O (360 mg), bromuro de bencilo (0,19 ml), yoduro de tetra-n-butilamonio (18 mg) y CH_2Cl_2 (2 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron Ag_2O (600 mg) y bromuro de bencilo (0,3 ml) a la mezcla de reacción resultante y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 días. Se filtró la mezcla

de reacción resultante y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (3R,4S)-4-[(benciloxi)metil]-3-[[4-(ciclohexiloxi)piridin-2-il]metil]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (94 mg) como un producto oleoso.

5 Ejemplo de producción 50

10 Bajo una atmósfera de argón, se agitó una mezcla de (3R,4S)-4-[(hex-5-en-1-iloxi)metil]-3-[[4-(hex-5-en-1-iloxi)piridin-2-il]metil]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (340 mg), dicloro[1,3-bis(mesitil)imidazolidín-2-ilidén](bencilidén)(tríciclohexilfosforanilidén)rutenio(VIII) (60 mg) y CH₂Cl₂ (170 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción resultante a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (3R,6S)-3-(metoximetoxi)-5-(metoximetil)-8,19-dioxo-5,23-diazatriciclo[18.3.1.0~3,6~]tetracosa-1(24),13,20,22-tetraen-4-ona (148 mg) como un producto oleoso.

15 Ejemplo de producción 51

20 Se agitó una mezcla de (3R,4S)-4-[(1S)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1-hidroxietil]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (4 g), THF (50 ml) y 1,1'-tiocarbonilimidazol (6,2 g) a 80°C durante la noche. Se dejó enfriar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y posteriormente se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar 1H-imidazol-1-carbotioato de O-[(1S)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1-[(2S,3R)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-4-oxoazetidín-2-il]etil] (5,2 g) como un producto oleoso.

25 Ejemplo de producción 52

30 Bajo una atmósfera de argón, se agitó una mezcla de 1H-imidazol-1-carbotioato de O-[(1S)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1-[(2S,3R)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-4-oxoazetidín-2-il]etil] (5,2 g), benceno (26 ml) e hidruro de tri-n-butilestano (6,2 ml) a 100°C durante 5 minutos. Se añadió 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (500 mg) a la mezcla de reacción resultante y se agitó la mezcla a 100°C durante 2 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (3R,4S)-4-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (3 g) como un producto oleoso.

35 Ejemplo de producción 53

40 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agitó una mezcla de carboxilato de 1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-metilo (1 g), 2-ciclohexiletanol (2 ml), CMBP (2 ml) y tolueno (10 ml) a 90°C durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción resultante a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (1) carboxilato de 1-(2-ciclohexiletil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-metilo (640 mg) y (2) carboxilato de 3-(2-ciclohexiletil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-metilo (450 mg) cada uno como un producto oleoso.

45 Ejemplo de producción 54

Se preparó 1-hexil-1H-pirrol[3,2-c]piridin-6-carbonitrilo (367 mg) como un sólido espumoso a partir de 6-cloro-1-hexil-1H-pirrol[3,2-c]piridina (700 mg) de la misma manera que en el método descrito en el ejemplo 11.

50 Ejemplo de producción 55

55 Se añadió una mezcla de hidrogenocarbonato de sodio (218 mg) y agua (13 ml) a una mezcla de clorhidrato de 6-(clorometil)-1-(2-ciclohexiletil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina (320 mg) y CH₂Cl₂ (13 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se separaron la fase orgánica y la fase acuosa de la mezcla de reacción resultante y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂. Se combinaron las fases orgánicas obtenidas y se lavaron con 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 añadieron acetona (13 ml) y yoduro de sodio (800 mg) al residuo resultante y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de añadir THF (13 ml) y tolueno (30 ml) a la mezcla de reacción resultante, se concentró la mezcla a presión reducida hasta aproximadamente 2 ml. Se retiró el material insoluble mediante filtración de la mezcla obtenida y se añadió de nuevo tolueno (30 ml) al filtrado. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida hasta aproximadamente 1 ml (mezcla A).

60 Bajo una atmósfera de argón, se enfrió una mezcla de {(1S)-1-[(4S)-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]-3-metilbutil}carbamato de terc-butilo (261 mg) y THF (5 ml) hasta -78°C con agitación, se añadió gota a gota LDA (disolución 1,12 M en hexano-THF, 2,5 ml) y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió gota a gota la mezcla A a -78°C a la mezcla de reacción resultante bajo una atmósfera de argón y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora. Se dejó calentar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente, se añadieron una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y AcOEt a la misma. Se separaron la fase orgánica y la fase acuosa y se extrajo la fase acuosa con AcOEt. Se combinaron las fases orgánicas obtenidas y se lavaron

con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se secó la mezcla obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar $\{(1S)-1-[(4R)-4-[[1-(2-ciclohexiletil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]metil]-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]-3-metilbutil\}$ carbamato de terc-butilo (150 mg) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 56

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se enfrió una mezcla de 1-oxaespиро[4.5]decan-8-ona (500 mg) y CH_2Cl_2 (5 ml) con un baño de hielo seco-acetona y se añadió lentamente hidruro de diisobutilaluminio (disolución 1,04 M en hexano, 3,5 ml) a la misma. Se agitó la mezcla de reacción durante 10 minutos mientras se enfriaba en el baño de hielo seco-acetona y posteriormente se añadieron MeOH y sulfato de sodio decahidratado a la misma. Se dejó calentar la mezcla obtenida hasta temperatura ambiente y se agitó durante 6 horas. Se añadió sulfato de sodio anhidro a la misma y se agitó adicionalmente la mezcla durante 14 horas. Se filtró la mezcla obtenida a través de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar un producto oleoso (258 mg). Se disolvió el producto oleoso obtenido (144 mg) en tolueno (4 ml) y se añadieron ácido 4-metoxibenzoico (210 mg), tri-n-butilfosfina (0,34 ml) y (E)-N,N,N',N'-tetrametildiazén-1,2-dicarboxamida (238 mg) al mismo con enfriamiento en un baño de hielo. Se agitó la mezcla durante 10 minutos con enfriamiento en un baño de hielo y posteriormente se agitó a 60°C durante 24 horas. Se dejó enfriar la mezcla obtenida hasta temperatura ambiente. Se retiró el material insoluble mediante filtración y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (1) 4-metoxibenzoato de (5S,8R)-1-oxaespиро[4.5]deca-8-ilo (20,7 mg) y (2) 4-metoxibenzoato de (5R,8S)-1-oxaespиро[4.5]deca-8-ilo (182 mg) cada uno como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 57

Se sometió una disolución de $\{(1S)-1-[(4R)-4-[[2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridin-4-il]metil]-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]-3-metilbutil\}$ carbamato de terc-butilo (75 mg) en EtOH (3 ml) a una reacción con un reactor de hidrogenación de flujo continuo (H-Cube Pro (marca comercial registrada); fabricado por ThalesNano) y CatCart (marca comercial registrada), el 10% de Pd/C (fabricado por ThalesNano, 70 x 4 mm) como catalizador en cartucho en las condiciones de una velocidad de flujo de 1,0 ml/min, una presión de 1 bar y una temperatura de 25°C. Se concentró la mezcla de reacción resultante a presión reducida y se sometió una disolución del residuo en EtOH (3 ml) a una reacción de nuevo con un reactor de hidrogenación de flujo continuo (H-Cube Pro (marca comercial registrada); fabricado por ThalesNano) y CatCart (marca comercial registrada), el 10% de Pd/C (fabricado por ThalesNano, 70 x 4 mm) como catalizador en cartucho en las condiciones de una velocidad de flujo de 1,0 ml/min, una presión de 50 bar y una temperatura de 60°C. Se concentró la mezcla de reacción resultante a presión reducida y se sometió una disolución del residuo en EtOH (3 ml) a una reacción de nuevo con un reactor de hidrogenación de flujo continuo (H-Cube Pro (marca comercial registrada); fabricado por ThalesNano) y CatCart (marca comercial registrada), el 10% de Pd/C (fabricado por ThalesNano, 70 x 4 mm) como catalizador en cartucho en las condiciones de una velocidad de flujo de 1,0 ml/min, una presión de 50 bar y una temperatura de 60°C. Se concentró la mezcla de reacción resultante a presión reducida para dar $\{(1S)-1-[(4R)-4-[[2-(2-ciclopropiletil)-2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il]metil]-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]-3-metilbutil\}$ carbamato de terc-butilo (65,7 mg) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 58

Se añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (2 ml) a una mezcla de 4-metoxibenzoato de (5R,8S)-1-oxaespиро[4.5]deca-8-ilo (175 mg), MeOH (1 ml) y THF (2 ml) y se agitó la mezcla a 50°C durante 16 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se extrajo el residuo resultante con dietil éter. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida (residuo A). Se extrajo la fase acuosa tres veces con AcOEt, se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida (residuo B). Se purificó el residuo B mediante cromatografía en columna de gel de amino-sílice (hexano/AcOEt). Se mezcló el compuesto obtenido con el residuo A para dar (5R,8S)-1-oxaespиро[4.5]decan-8-ol (79,6 mg) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 59

Se enfrió una mezcla de $\{4-[(trans-4-metilciclohexil)oxil]piridin-2-il\}$ metanol (5 g) y CH_2Cl_2 (18 ml) con un baño de agua helada. Se añadió PBr_3 (0,43 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción resultante con un baño de agua helada, se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la misma y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron $CHCl_3$ y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio a la mezcla de reacción. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. Se añadió tolueno (5 ml) al residuo resultante (mezcla A).

Se enfrió una mezcla de $\{(1R)-1-[(4S)-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]-3-metilbutil\}$ carbamato de terc-butilo (1,13 g) y THF (18 ml) hasta -78°C, se añadió LDA (disolución 1,09 M en hexano-THF, 3,5 ml) bajo una atmósfera de argón y

se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió trimetilclorosilano (0,5 ml) a la mezcla de reacción y se dejó calentar la mezcla de reacción hasta 0°C y posteriormente se agitó durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción resultante hasta -78°C. Se añadió LDA (disolución 1,09 M en hexano-THF, 7 ml) a la misma y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió la mezcla A a la mezcla de reacción resultante a -78°C y se agitó la mezcla durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción resultante. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se extrajo con CHCl₃. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (1) {(1R)-1-[(4S)-2,2-dimetil-4-({4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il)metil}-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]-3-metilbutil}carbamato de terc-butilo (0,97 g) y (2) {(1R)-1-[(4R)-2,2-dimetil-4-({4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il)metil}-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]-3-metilbutil}carbamato de terc-butilo (0,45 g) cada uno como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 60

Se añadieron peróxido de hidrógeno (disolución acuosa al 30%, 7 ml) y molibdato de amonio tetrahidratado (2,4 g) a una mezcla de 5-[(2-metoxietil)sulfanil]-1-fenil-1H-tetrazol (2,33 g) y EtOH (46 ml) y se agitó la mezcla a 65°C durante 3 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y posteriormente se filtró a través de Celite. Después de añadir agua al filtrado, se concentró la mezcla a presión reducida hasta que se eliminó casi todo el EtOH. Después de añadir AcOEt al residuo y se extrajo la mezcla. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. Se lavó el sólido producido usando un disolvente mixto de diisopropil éter-MeOH para dar 5-[(2-metoxietil)sulfonil]-1-fenil-1H-tetrazol (2,14 g) como un sólido.

Ejemplo de producción 61

Se calentó una mezcla de (2R,5R)-2,5-dimetil-N-[(1E)-4-metilpentiliden]pirrolidin-1-amina (1,62 g), Et₃N (9,2 ml) y tolueno (48 ml) hasta 80°C y se añadió cloruro de benciloacetilo (disolución 0,4 M en tolueno, 83 ml) a la misma con agitación a lo largo de un periodo de 4 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, posteriormente se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la misma y se extrajo la mezcla con AcOEt. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (3R,4S)-3-(benciloxi)-1-[(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-4-(3-metilbutil)azetidín-2-ona (2,02 g) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 62

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agitó una mezcla de (3R,4S)-4-(4-bromofenil)-3-[[4-(ciclohexiloxi)piridin-2-il]metil]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (200 mg), ácido ciclopropilborónico (99 mg), Pd(OAc)₂ (17 mg), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (63 mg), fosfato de tripotasio (327 mg), tolueno (4 ml) y agua (0,1 ml) a 90°C durante 15 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción resultante y se extrajo la mezcla 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 se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (3R,4S)-3-[[4-(ciclohexiloxi)piridin-2-il]metil]-4-(4-ciclopropilfenil)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (126 mg) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 63

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió una mezcla de terc-butildimetilclorosilano (2,4 g), imidazol (2,2 g), 4-(dimetilamino)piridina (140 mg) y CH₂Cl₂ (18 ml) con enfriamiento en un baño de hielo a una mezcla de (3R,4S)-4-[(1S)-1,2-dihidroxietil]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (3,7 g) y CH₂Cl₂ (74 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción resultante y se extrajo la mezcla dos veces con CH₂Cl₂. Se combinaron las fases orgánicas obtenidas, se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se concentró la fase orgánica obtenida a presión reducida para dar (3R,4S)-4-[(1S)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1-hidroxietil]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (4,8 g) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 64

Se añadió NaH (dispersión de aceite mineral al 60%, 327 mg) con enfriamiento en un baño de hielo a una mezcla de indan-2-ol (1 g) y DMF (5,04 ml) y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se añadió una mezcla de 4-cloropiridin-2-carbonitrilo (600 mg) y DMF (0,96 ml) a la mezcla de reacción resultante y se agitó la mezcla durante 1,5 horas. Se vertió la mezcla de reacción resultante en agua helada y se extrajo la mezcla dos veces con AcOEt. Se combinaron las fases orgánicas obtenidas, se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró la fase orgánica obtenida a presión reducida, se añadió MeOH (20 ml) al residuo y se enfrió con un baño de agua helada, posteriormente se añadió metóxido de sodio (disolución al 28% en MeOH, 0,9 ml) a la misma y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 M (14

ml) a la mezcla de reacción resultante y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción resultante a presión reducida, se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo y se extrajo la mezcla con AcOEt. Se lavó la fase orgánica obtenida con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. Se añadió MeOH (20 ml) al residuo resultante y se enfrió con un baño de agua helada, posteriormente se añadió NaBH₄ (720 mg) a la misma y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción resultante con un baño de agua helada, se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio a la misma y se concentró la mezcla a presión reducida. Se añadió agua al residuo resultante y se extrajo la mezcla con CHCl₃. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl₃/MeOH) para dar [4-(2,3-dihidro-1H-inden-2-iloxi)piridin-2-il]metanol (300 mg) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 65

Se añadió CMBP (0,31 ml) a una mezcla de (3R,4S)-3-[(4-hidroxi piridin-2-il)metil]-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (200 mg), 3,3-dimetil-1-pentanol (141 mg) y tolueno (2 ml) y se agitó la mezcla a 150°C durante 30 minutos bajo irradiación de microondas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y posteriormente se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (3R,4S)-3-[(4-[(3,3-dimetilpentil)oxi]piridin-2-il)metil]-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (123 mg) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 66

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió CMMP (100 mg) a una mezcla de (3R,4S)-3-[(4-hidroxi piridin-2-il)metil]-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (200 mg), (S)-4-metil-2-pentanol (0,11 ml) y tolueno (2 ml) y se agitó la mezcla a 100°C durante 1 hora bajo irradiación de microondas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y posteriormente se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (3R,4S)-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-3-[(4-[(2R)-4-metilpentan-2-il]oxi]piridin-2-il)metil]azetidín-2-ona (131 mg) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 67

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió cianuro de trimetilsililo (0,183 ml) a una mezcla de 5-óxido de 2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridina (190 mg), Et₃N (0,33 ml) y MeCN (4 ml) y se agitó la mezcla a 85°C durante 16 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente, se añadieron Et₃N (0,65 ml) y cianuro de trimetilsililo (0,35 ml) a la misma. Se agitó de nuevo la mezcla de reacción a 85°C durante 3,5 horas y posteriormente se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió AcOEt a la mezcla de reacción resultante y se lavó secuencialmente con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato 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 resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar 2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridin-4-carbonitrilo (148 mg) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 68

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

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una disolución de (3R,4S)-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (5 g) en THF (50 ml), se añadió lentamente LDA (disolución 1,12 M en hexano-THF, 25 ml) a -78°C. Se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 30 minutos, posteriormente se añadió gota a gota la mezcla A a la misma y se agitó adicionalmente la mezcla durante 30 minutos. Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción resultante, posteriormente se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y se extrajo dos veces con AcOEt. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (3R,4S)-3-[(4-cloropiridin-2-il)metil]-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (5,32 g) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 69

Se añadió PBr₃ (0,1 ml) a una mezcla de (1-hexil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)metanol (220 mg) y CH₂Cl₂ (5 ml) con enfriamiento en un baño de hielo, posteriormente se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 2 horas. Se vertió la mezcla de reacción resultante en una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato

de sodio y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se filtró la mezcla obtenida a través de Celite y se lavó el lecho de Celite con tolueno. Se separó la fase orgánica del filtrado obtenido y se lavó 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 hasta aproximadamente 2 ml (mezcla A).

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se enfrió una mezcla de (3R,4S)-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (200 mg) y THF (2 ml) con un baño de hielo seco-acetona, se añadió LDA (disolución 1,09 M en hexano-THF, 1 ml) y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió lentamente la mezcla A a la mezcla de reacción, posteriormente se agitó la mezcla durante 30 minutos con enfriamiento en un baño de hielo seco-acetona. Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción resultante y se dejó calentar 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 resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl₃/MeOH) para dar (3R,4S)-3-[(1-hexil-1H-pirroló[3,2-c]piridin-6-il)metil]-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (324 mg) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 70

Se añadió el 10% de Pd/C (contenido de agua del 50%, 1,5 g) a una mezcla de (3R,4S)-3-[[4-(benciloxi)-5-metilpiridin-2-il]metil]-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (3,46 g) y MeOH (150 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas bajo una atmósfera de hidrógeno de 4 atm. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl₃/MeOH) para dar (3R,4S)-3-[[4-hidroxi-5-metilpiridin-2-il]metil]-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (1,82 g) como un sólido espumoso.

Ejemplo de producción 71

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agitó una mezcla de (3R,4S)-4-(4-bromofenil)-3-[[4-(ciclohexiloxi)piridin-2-il]metil]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (200 mg), morfolina (0,066 ml), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-trisiopropil-1,1'-bifenilo (37 mg), fosfato de tripotasio (163 mg), bis(dibencilidenacetona)paladio (11 mg) y tolueno (2 ml) a 100°C durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción resultante y se extrajo la mezcla 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 se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (3R,4S)-3-[[4-(ciclohexiloxi)piridin-2-il]metil]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-4-[4-(morfolin-4-il)fenil]azetidín-2-ona (138 mg) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 72

Bajo una atmósfera de argón, se agitó una mezcla de (3R,4S)-3-[(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)metil]-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (125 mg), 2-bencil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,13 ml), dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)paladio(II) (44 mg), fosfato de tripotasio (125 mg), DOX (2,5 ml) y agua (0,35 ml) a 90°C durante la noche. Se dejó enfriar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y posteriormente se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la misma. Se extrajo la mezcla obtenida con AcOEt y se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (3R,4S)-3-[(5-bencil-4-metoxipiridin-2-il)metil]-4-isobutil-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (27 mg) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 73

Se agitó una mezcla de (3R,4S)-4-(hidroximetil)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-3-({4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il}metil)azetidín-2-ona (530 mg), yoduro de ciclopropilmetilo (8,39 g) y Ag₂O (3 g) a 90°C durante la noche. Se añadió Ag₂O (3 g) a la mezcla de reacción resultante y se agitó adicionalmente la mezcla a 90°C durante la noche. Se retiró el material insoluble mediante filtración de la mezcla de reacción resultante y se concentró el filtrado obtenido a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (3R,4S)-4-[(but-3-en-1-iloxi)metil]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-3-({4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il}metil)azetidín-2-ona (84,6 mg) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 74

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se enfrió una mezcla de trimetilsililacetileno (320 mg) y THF (1,6 ml) a -78°C y se añadió gota a gota n-butillitio (disolución 1,58 M en hexano, 2,6 ml). Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 10 minutos con enfriamiento en un baño de hielo y posteriormente se enfrió de nuevo hasta -78°C. Se añadió triamida del ácido N,N,N',N',N'',N''-hexametilfosfórico (0,86 ml) a la mezcla de reacción resultante y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos y posteriormente se añadió (2-bromoetil)ciclopropano (500 mg) a la misma. Se dejó calentar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción resultante y se separó la fase orgánica. Se lavó la fase orgánica obtenida tres veces con

agua y dos veces con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida para dar (4-ciclopropilbut-1-in-1-il)(trimetil)silano (506 mg) como un producto oleoso.

5 Ejemplo de producción 75

Bajo una atmósfera de argón, se añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio (disolución 1 M en THF, 8,8 ml) a una mezcla de 3-bromopiridin-4(1H)-ona (500 mg), (4-ciclopropilbut-1-in-1-il)(trimetil)silano (1,44 g), Et₃N (2,8 ml) y DMF (5 ml). Se irradió la mezcla obtenida con ondas supersónicas durante 30 segundos, posteriormente se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (420 mg) a la misma y se agitó la mezcla a 110°C durante 1 hora bajo irradiación de microondas. Se añadieron AcOEt y gel de sílice a la mezcla de reacción resultante y se concentró la mezcla a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar 2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridina (302 mg) como un producto oleoso.

15 Ejemplos de producción 76 a 194

Se produjeron los compuestos de ejemplo de producción mostrados en las tablas que se describen más adelante de la misma manera que en el método descrito en los ejemplos de producción anteriores.

20 Ejemplo de producción 195

Se agitó una mezcla de (3R,4S)-3-(metoximetoxi)-4-(3,3,3-trifluoropropil)azetidín-2-ona (628 mg), 1,2-dicloroetano (20 ml), cloro(metoxi)metano (1,5 ml) y DIPEA (3,5 ml) a 90°C durante 12 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente. Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la misma y se extrajo la mezcla 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 resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (1) (3R,4S)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-4-(3,3,3-trifluoropropil)azetidín-2-ona (129 mg) como un sólido y (2) (3R,4S)-3-(metoximetoxi)-1-[(metoximetoxi)metil]-4-(3,3,3-trifluoropropil)azetidín-2-ona (474 mg) como un producto oleoso.

30 Ejemplo de producción 196

Bajo una atmósfera de argón, se agitó una mezcla de [(1S)-1-[(4R)-4-[(4-cloropiridin-2-il)metil]-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]-3-metilbutil]carbamato de terc-butilo (1,03 g), 2-(trimetilsilil)etanotiol (0,4 ml), (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (700 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (550 mg), DIPEA (0,85 ml) y DOX (16 ml) a 120°C durante 2 horas bajo irradiación de microondas. Después de enfriar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente, se añadió AcOEt a la misma y se retiraron los materiales insolubles mediante filtración. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar [(1S)-1-[(4R)-2,2-dimetil-5-oxo-4-[(4-[[2-(trimetilsilil)etil]sulfanil]piridin-2-il)metil]-1,3-dioxolan-4-il]-3-metilbutil]carbamato de terc-butilo (1,1 g) como un sólido espumoso.

40 Ejemplo de producción 197

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se 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 a lo largo de un periodo de 2 horas 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) mientras se mantenía una temperatura interna por debajo de -11°C y posteriormente se agitó a -15°C durante 2 horas. Se vertió la mezcla de reacción resultante en una mezcla fría de disolución acuosa de ácido cítrico al 5% y AcOEt (enfriado con baño de agua helada) y posteriormente se agitó durante 10 minutos. Se separó la fase orgánica y se lavó con disolución acuosa de ácido cítrico al 5% 3 veces y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de sodio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida para dar el residuo (10,7 g) que contenía [(2S)-4,4-dibromo-1-(2-ciclopropiletoxi)-3-oxobutan-2-il]carbamato de terc-butilo como un producto oleoso.

55 Ejemplo de producción 198

Se añadió gota a gota disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (57 ml) con enfriamiento en un baño de hielo 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) a lo largo de un periodo de 15 minutos y posteriormente se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron tolueno y agua a la mezcla de reacción resultante y posteriormente se separaron la fase orgánica y la fase acuosa. Se extrajo la fase orgánica dos veces con agua, se combinó con la fase acuosa obtenida en primer lugar y posteriormente se añadió AcOEt a la misma. Después de enfriar la mezcla obtenida con un baño de agua helada, se añadió ácido clorhídrico 2 M para ajustar el pH de la fase acuosa a aproximadamente 1,5. Se separaron la fase orgánica y la fase acuosa de la mezcla de reacción resultante y se extrajo la fase acuosa 3 veces con AcOEt. Se combinaron las fases orgánicas obtenidas y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró

la fase orgánica obtenida a presión reducida para dar ácido (3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(2-ciclopropiletoxi)-2-hidroxibutanoico (4,53 g) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 199

5 Se añadió ácido trifluoroacético (12 ml) a una disolución de (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-metilpent-4-enoato de etilo (5,7 g) en CH₂Cl₂ (40 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción resultante a presión reducida, se añadieron THF (60 ml), cloroformiato de bencilo (3,2 ml), hidrogenocarbonato de sodio (4,3 g) y agua (60 ml) al residuo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 1 hora. Se extrajo la mezcla de reacción resultante con AcOEt, se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (2S)-2-11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336 337 338 339 340 341 342 343 344 345 346 347 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360 361 362 363 364 365 366 367 368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384 385 386 387 388 389 390 391 392 393 394 395 396 397 398 399 400 401 402 403 404 405 406 407 408 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419 420 421 422 423 424 425 426 427 428 429 430 431 432 433 434 435 436 437 438 439 440 441 442 443 444 445 446 447 448 449 450 451 452 453 454 455 456 457 458 459 460 461 462 463 464 465 466 467 468 469 470 471 472 473 474 475 476 477 478 479 480 481 482 483 484 485 486 487 488 489 490 491 492 493 494 495 496 497 498 499 500 501 502 503 504 505 506 507 508 509 510 511 512 513 514 515 516 517 518 519 520 521 522 523 524 525 526 527 528 529 530 531 532 533 534 535 536 537 538 539 540 541 542 543 544 545 546 547 548 549 550 551 552 553 554 555 556 557 558 559 560 561 562 563 564 565 566 567 568 569 570 571 572 573 574 575 576 577 578 579 580 581 582 583 584 585 586 587 588 589 590 591 592 593 594 595 596 597 598 599 600 601 602 603 604 605 606 607 608 609 610 611 612 613 614 615 616 617 618 619 620 621 622 623 624 625 626 627 628 629 630 631 632 633 634 635 636 637 638 639 640 641 642 643 644 645 646 647 648 649 650 651 652 653 654 655 656 657 658 659 660 661 662 663 664 665 666 667 668 669 670 671 672 673 674 675 676 677 678 679 680 681 682 683 684 685 686 687 688 689 690 691 692 693 694 695 696 697 698 699 700 701 702 703 704 705 706 707 708 709 710 711 712 713 714 715 716 717 718 719 720 721 722 723 724 725 726 727 728 729 730 731 732 733 734 735 736 737 738 739 740 741 742 743 744 745 746 747 748 749 750 751 752 753 754 755 756 757 758 759 760 761 762 763 764 765 766 767 768 769 770 771 772 773 774 775 776 777 778 779 780 781 782 783 784 785 786 787 788 789 790 791 792 793 794 795 796 797 798 799 800 801 802 803 804 805 806 807 808 809 810 811 812 813 814 815 816 817 818 819 820 821 822 823 824 825 826 827 828 829 830 831 832 833 834 835 836 837 838 839 840 841 842 843 844 845 846 847 848 849 850 851 852 853 854 855 856 857 858 859 860 861 862 863 864 865 866 867 868 869 870 871 872 873 874 875 876 877 878 879 880 881 882 883 884 885 886 887 888 889 890 891 892 893 894 895 896 897 898 899 900 901 902 903 904 905 906 907 908 909 910 911 912 913 914 915 916 917 918 919 920 921 922 923 924 925 926 927 928 929 930 931 932 933 934 935 936 937 938 939 940 941 942 943 944 945 946 947 948 949 950 951 952 953 954 955 956 957 958 959 960 961 962 963 964 965 966 967 968 969 970 971 972 973 974 975 976 977 978 979 980 981 982 983 984 985 986 987 988 989 990 991 992 993 994 995 996 997 998 999 1000

Ejemplo de producción 200

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota una mezcla de ácido trifluoroacético (4,5 ml) y CH₂Cl₂ (35 ml) con enfriamiento en un baño de hielo a una mezcla de dietil-zinc (disolución 1,09 M en hexano, 55 ml) y CH₂Cl₂ (75 ml). Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 30 minutos con enfriamiento en un baño de hielo y posteriormente se añadió diyodometano (4,8 ml) a la misma a la misma temperatura. Después de agitar la mezcla de reacción durante 30 minutos con enfriamiento en un baño de hielo, se añadió gota a gota una mezcla de (2S)-2-11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336 337 338 339 340 341 342 343 344 345 346 347 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360 361 362 363 364 365 366 367 368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384 385 386 387 388 389 390 391 392 393 394 395 396 397 398 399 400 401 402 403 404 405 406 407 408 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419 420 421 422 423 424 425 426 427 428 429 430 431 432 433 434 435 436 437 438 439 440 441 442 443 444 445 446 447 448 449 450 451 452 453 454 455 456 457 458 459 460 461 462 463 464 465 466 467 468 469 470 471 472 473 474 475 476 477 478 479 480 481 482 483 484 485 486 487 488 489 490 491 492 493 494 495 496 497 498 499 500 501 502 503 504 505 506 507 508 509 510 511 512 513 514 515 516 517 518 519 520 521 522 523 524 525 526 527 528 529 530 531 532 533 534 535 536 537 538 539 540 541 542 543 544 545 546 547 548 549 550 551 552 553 554 555 556 557 558 559 560 561 562 563 564 565 566 567 568 569 570 571 572 573 574 575 576 577 578 579 580 581 582 583 584 585 586 587 588 589 590 591 592 593 594 595 596 597 598 599 600 601 602 603 604 605 606 607 608 609 610 611 612 613 614 615 616 617 618 619 620 621 622 623 624 625 626 627 628 629 630 631 632 633 634 635 636 637 638 639 640 641 642 643 644 645 646 647 648 649 650 651 652 653 654 655 656 657 658 659 660 661 662 663 664 665 666 667 668 669 670 671 672 673 674 675 676 677 678 679 680 681 682 683 684 685 686 687 688 689 690 691 692 693 694 695 696 697 698 699 700 701 702 703 704 705 706 707 708 709 710 711 712 713 714 715 716 717 718 719 720 721 722 723 724 725 726 727 728 729 730 731 732 733 734 735 736 737 738 739 740 741 742 743 744 745 746 747 748 749 750 751 752 753 754 755 756 757 758 759 760 761 762 763 764 765 766 767 768 769 770 771 772 773 774 775 776 777 778 779 780 781 782 783 784 785 786 787 788 789 790 791 792 793 794 795 796 797 798 799 800 801 802 803 804 805 806 807 808 809 810 811 812 813 814 815 816 817 818 819 820 821 822 823 824 825 826 827 828 829 830 831 832 833 834 835 836 837 838 839 840 841 842 843 844 845 846 847 848 849 850 851 852 853 854 855 856 857 858 859 860 861 862 863 864 865 866 867 868 869 870 871 872 873 874 875 876 877 878 879 880 881 882 883 884 885 886 887 888 889 890 891 892 893 894 895 896 897 898 899 900 901 902 903 904 905 906 907 908 909 910 911 912 913 914 915 916 917 918 919 920 921 922 923 924 925 926 927 928 929 930 931 932 933 934 935 936 937 938 939 940 941 942 943 944 945 946 947 948 949 950 951 952 953 954 955 956 957 958 959 960 961 962 963 964 965 966 967 968 969 970 971 972 973 974 975 976 977 978 979 980 981 982 983 984 985 986 987 988 989 990 991 992 993 994 995 996 997 998 999 1000

Ejemplo de producción 201

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

Ejemplo de producción 202

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla de N-(terc-butoxicarbonil)-L-serina (20 g) y DMF (480 ml) se le añadió NaH (dispersión de aceite mineral al 60%, 8,6 g) en cinco porciones mientras se mantenía una temperatura interna por debajo de 5°C con enfriamiento en un baño de hielo y posteriormente se agitó la mezcla durante 1 hora con enfriamiento en un baño de hielo. Se añadió (2-yodoetil)ciclopropano (24 g) a la mezcla de reacción resultante y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción resultante con un baño de agua helada, se añadieron agua y ácido clorhídrico 1 M para ajustar el pH a de 2 a 3. Se extrajo la mezcla de reacción resultante tres veces con AcOEt y posteriormente 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. Se añadieron MeOH (140 ml) y CH₂Cl₂ (420 ml) al residuo resultante, se añadió gota a gota (diazometil)(trimetil)silano (disolución 2 M en hexano, 62 ml) con enfriamiento en un baño de hielo mientras se mantenía una temperatura interna por debajo de 6°C y posteriormente se agitó la mezcla durante 10 minutos con enfriamiento en un baño de hielo y a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió AcOH a la mezcla de reacción resultante para descomponer una cantidad en exceso de (diazometil)(trimetil)silano y posteriormente se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar N-(terc-butoxicarbonil)-O-(2-ciclopropiletil)-L-serinato de metilo (6,51 g) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 203

Se enfrió una mezcla de [(1R)-1-[(4R)-2,2-dimetil-4-({4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il)metil]-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]-2-(etilsulfanil)etil]carbamatato de terc-butilo (203 mg) y CH₂Cl₂ (4 ml) con un baño de agua helada, posteriormente se añadió ácido m-cloroperbenzoico (contenido de agua de aproximadamente el 25%, 89,5 mg) a la

misma y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió disolución acuosa de tiosulfato de sodio al 10% a la mezcla de reacción resultante y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Después de separar la fase acuosa y la fase orgánica, se lavó la fase orgánica dos veces con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl₃/MeOH) para dar [(1R)-1-[(4R)-2,2-dimetil-4-{{4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il}metil)-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]-2-etilsulfanil)etil]carbamato de terc-butilo (172 mg) como un sólido.

Ejemplo de producción 204

Se enfrió una mezcla de [(1R)-1-[(4R)-2,2-dimetil-4-{{4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il}metil)-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]-2-etilsulfanil)etil]carbamato de terc-butilo (103 mg) y CH₂Cl₂ (6 ml) con un baño de agua helada, posteriormente se añadió ácido m-cloroperbenzoico (contenido de agua de aproximadamente el 25%, 91 mg) a la misma y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante 1 hora. Se enfrió de nuevo la mezcla de reacción resultante con un baño de agua helada, se añadió ácido m-cloroperbenzoico (contenido de agua de aproximadamente el 25%, 9 mg) a la misma y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió disolución acuosa de tiosulfato de sodio al 10% a la mezcla de reacción resultante y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Después de separar la fase acuosa y la fase orgánica, se lavó la fase orgánica dos veces con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl₃/AcOEt) para dar [(1R)-1-[(4R)-2,2-dimetil-4-{{4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il}metil)-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]-2-(etilsulfonil)etil]carbamato de terc-butilo (81 mg) como un sólido.

Ejemplo de producción 205

Se agitó una mezcla de metanosulfonato de [(2S,3R)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-3-{{4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il}metil)-4-oxoazetidín-2-il]metilo (1,19 g), DMF (25 ml) y tioacetato de potasio (560 mg) a 60°C durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción resultante y se extrajo la mezcla con AcOEt. Se lavó secuencialmente la fase orgánica obtenida con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato 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 (hexano/ AcOEt) para dar tioacetato de S-[[[(2R,3R)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-3-{{4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il}metil)-4-oxoazetidín-2-il]metilo} (700 mg) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 206

Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a una mezcla de bromhidrato de 2-(bromometil)-4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridina (766 mg) y CH₂Cl₂ (25 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de separar la fase orgánica de la mezcla obtenida, se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂. Se combinaron las fases orgánicas obtenidas, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se diluyeron con tolueno. Se concentró la mezcla obtenida a presión reducida hasta aproximadamente 20 ml. Se añadió de nuevo tolueno a la mezcla obtenida y se concentró la mezcla hasta aproximadamente 10 ml (mezcla A).

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió lentamente LDA (disolución 1,09 M en hexano-THF, 2,2 ml) a -78°C con agitación a una mezcla de (3R,4R)-4-[(etilsulfanil)metil]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (407 mg) y THF (6 ml). Se agitó la mezcla de reacción resultante a la misma temperatura durante 30 minutos y posteriormente se añadió gota a gota la mezcla A a la misma. Después de agitar a la misma temperatura durante 1,5 horas, se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio a la misma y se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla obtenida con AcOEt. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl₃/AcOEt) y posteriormente se purificó de nuevo con cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (3R,4R)-4-[(etilsulfanil)metil]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-3-{{4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il}metil)azetidín-2-ona (599 mg) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 207

Bajo una atmósfera de argón, se añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio (disolución 1 M en THF, 1,2 ml) a una mezcla de 3-[(3-bromo-2-cianopiridin-4-il)sulfanil]propanoato de 2-etilhexilo (200 mg), (4-ciclopropilbut-1-in-1-il)(trimetil)silano (170 mg), Et₃N (0,49 ml) y DMF (1,5 ml). Se irradió la mezcla obtenida con ondas supersónicas durante 30 segundos, posteriormente se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (70 mg) a la misma y se agitó la mezcla a 110°C durante 30 minutos bajo irradiación de microondas. Se añadió AcOEt a la mezcla de reacción resultante y se lavó la mezcla con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró posteriormente a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar 2-(2-ciclopropiletil)tieno[3,2-c]piridin-4-carbonitrilo (12 mg) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 208

5 Se añadió 3-sulfanilpropanoato de 2-etilhexilo (2,4 ml) con enfriamiento en un baño de hielo a una mezcla de 3-bromo-4-cloropiridin-2-carbonitrilo (2 g), Et₃N (2,6 ml) y DMF (20 ml) y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 10 minutos y luego a temperatura ambiente durante 11 horas. Se añadieron agua y AcOEt a la mezcla de reacción resultante y se separó la fase orgánica. 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 dar 3-[(3-bromo-2-cianopiridin-4-il)sulfanil]propanoato de 2-etilhexilo (2,7 g) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 209

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

Ejemplo de producción 210

30 Se añadió PtO₂ (61 mg) a una disolución de (3R)-4-(2-ciclopropilvinil)-3-(metoximetoxi)-1-(4-metoxifenil)azetidín-2-ona (831 mg) en tolueno (25 ml) y se agitó la mezcla a 0°C durante 6 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Se retiró el material insoluble mediante filtración de la mezcla de reacción resultante y se concentró posteriormente el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (3R,4S)-4-(2-ciclopropiletil)-3-(metoximetoxi)-1-(4-metoxifenil)azetidín-2-ona (574 mg) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 211

40 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (1,2 ml) con enfriamiento en un baño de hielo a una mezcla de (3R,4S)-4-(hidroximetil)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (300 mg), THF (12 ml), ácido tioacético (0,32 ml) y trifetilfosfina (1,6 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción resultante y se extrajo la mezcla con CHCl₃. Se secó la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. Se añadió diisopropil éter al residuo resultante y se retiraron los materiales insolubles mediante filtración. Se concentró el filtrado obtenido a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar tioacetato de S-[[[(2R,3R)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-4-oxoazetidín-2-il]metilo} (300 mg) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 212

50 Se añadieron 1-bromo-2-metilpropano (0,3 ml) y yoduro de sodio (435 mg) a una mezcla de tioacetato de S-[[[(2R,3R)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-4-oxoazetidín-2-il]metilo} (150 mg), DMF (1,5 ml), MeOH (1,5 ml) y carbonato de potasio (420 mg) y se agitó la mezcla a 40°C durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción resultante y se extrajo la mezcla 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 dar (3R,4R)-4-[(isobutilsulfanil)metil]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (125 mg) como un producto oleoso.

Ejemplo de producción 213

60 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (2,1 ml) con enfriamiento en un baño de hielo a una mezcla de (3R,4S)-4-(hidroximetil)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (2,7 g), piridina (4,3 ml) y CH₂Cl₂ (30 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió CHCl₃ a la mezcla de reacción resultante y se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,5 M, una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato 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 resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice

(hexano/AcOEt) para dar un sólido (3,4 g). Se añadió etanotiolato de sodio (575 mg) con enfriamiento en un baño de hielo a una mezcla del sólido obtenido (1 g) y DMF (10 ml) y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió AcOEt a la mezcla de reacción resultante y se lavó secuencialmente la mezcla con agua, una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato 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 (hexano/AcOEt) para dar (3R,4R)-4-[(etilsulfanil)metil]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidín-2-ona (300 mg) como un producto oleoso.

Ejemplos de producción 214 a 294

Se produjeron los compuestos de ejemplo de producción mostrados en las tablas que se describen más adelante de la misma manera que en el método descrito en los ejemplos de producción anteriores.

Las tablas que se describen más adelante muestran la estructura, los datos fisicoquímicos y el método de producción de los compuestos de ejemplo de producción.

Ejemplo de referencia 1

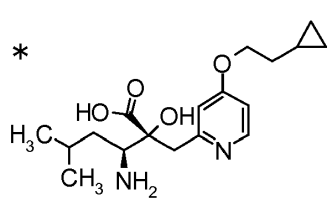
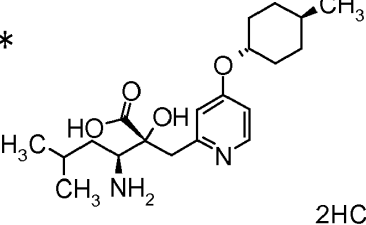
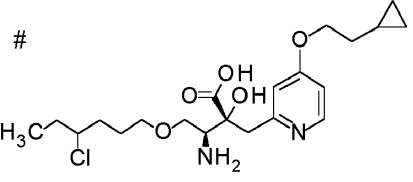
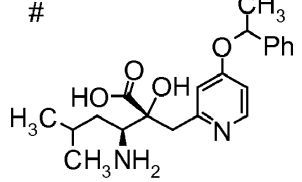
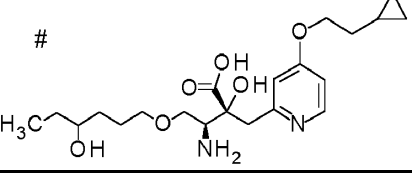
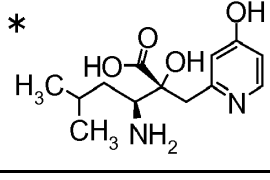
Se añadió ácido clorhídrico 6 M (1 ml) a {(1S)-1-[(4S)-2,2-dimetil-4-{{4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il}metil}-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]-3-metilbutil}carbamato de terc-butilo (75,2 mg) y se agitó la mezcla a 80°C durante la noche. Se dejó enfriar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y se concentró posteriormente a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna ODS (MeCN/el 0,1% de disolución acuosa de ácido fórmico). Se añadieron MeCN y una cantidad en exceso de ácido clorhídrico 1 M al compuesto obtenido y se eliminó por destilación el disolvente para dar diclorhidrato de ácido (2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-5-metil-2-{{4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il}metil}hexanoico (50 mg) como un sólido.

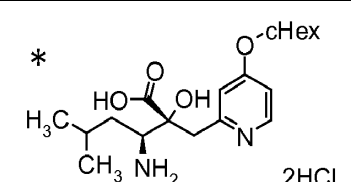
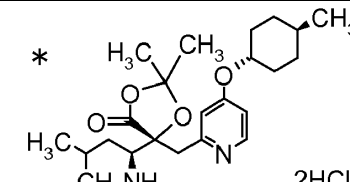
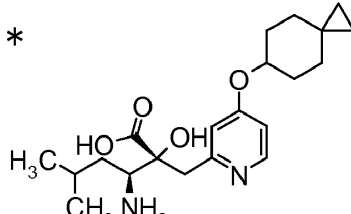
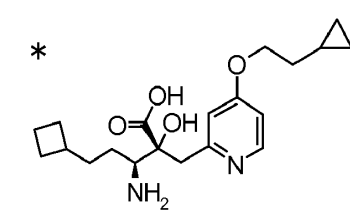
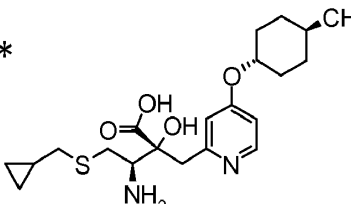
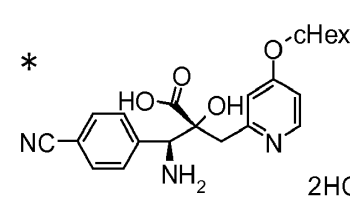
Ejemplo de referencia 2

Se añadió ácido clorhídrico 6 M (30 ml) a {(1R)-1-[(4S)-2,2-dimetil-4-{{4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il}metil}-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]-3-metilbutil}carbamato de terc-butilo (3,7 g) y se agitó la mezcla a 80°C durante la noche. Después de enfriar la mezcla de reacción resultante con un baño de agua helada, se añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio 6 M a la misma para ajustar el pH de la mezcla de reacción a aproximadamente 1,5. Se recogió el material insoluble producido mediante filtración para dar clorhidrato de ácido (2S,3R)-3-amino-2-hidroxi-5-metil-2-{{4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il}metil}hexanoico (1,2 g) como un sólido.

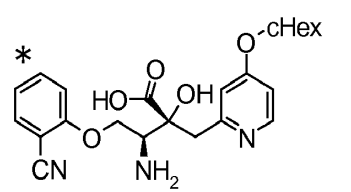
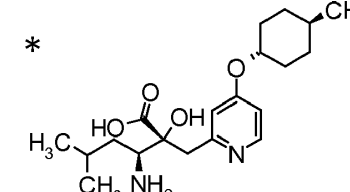
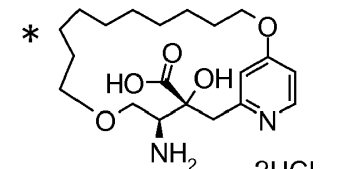
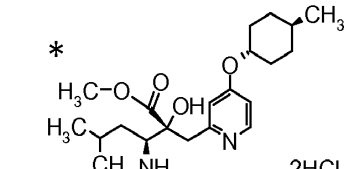
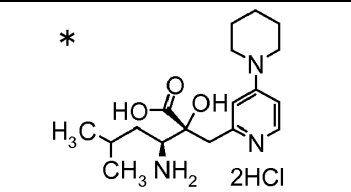
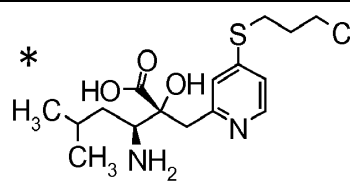
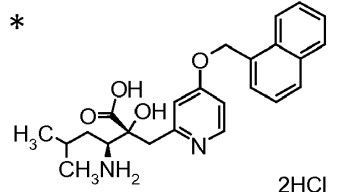
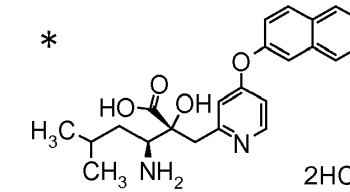
Las tablas que se describen más adelante muestran la estructura y los datos fisicoquímicos de los compuestos de ejemplo de referencia.

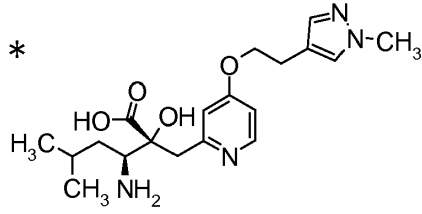
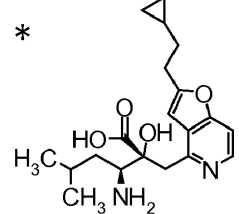
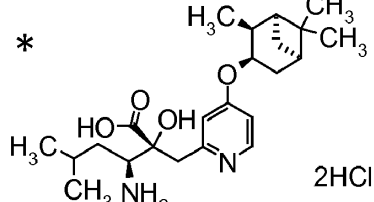
[Tabla 5-1]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
1	* 	6	* 
2(1)	# 	7(1)	# 
2(2)	# 	7(2)	* 

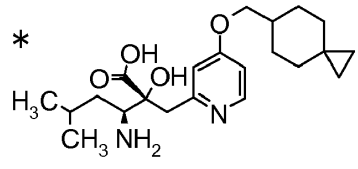
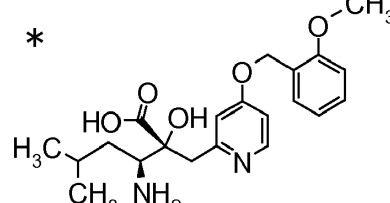
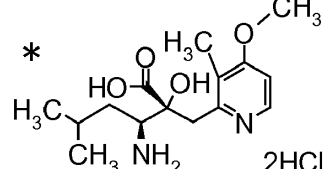
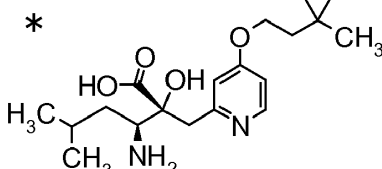
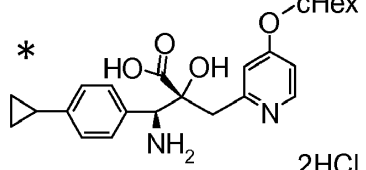
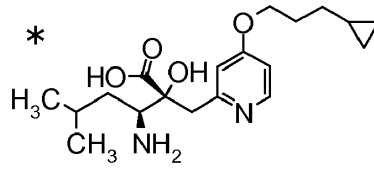
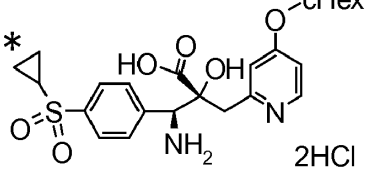
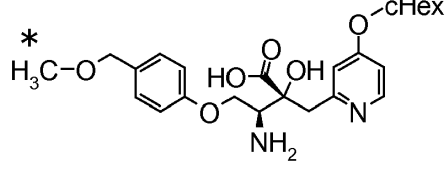
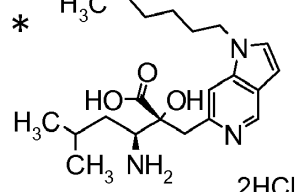
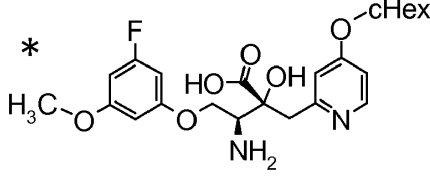
3	<p>*</p>  <p>2HCl</p>	8	<p>*</p>  <p>2HCl</p>
4	<p>*</p> 	9	<p>*</p> 
5	<p>*</p> 	10	<p>*</p>  <p>2HCl</p>

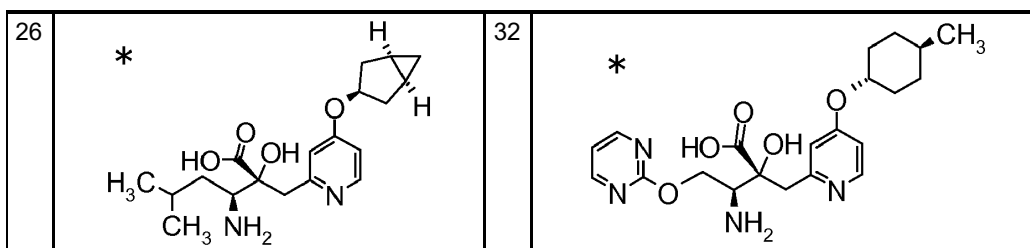
[Tabla 5-2]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
11	<p>*</p> 	17 (1)	<p>*</p> 
12	<p>*</p>  <p>2HCl</p>	17 (2)	<p>*</p>  <p>2HCl</p>
13	<p>*</p>  <p>2HCl</p>	18	<p>*</p> 
14	<p>*</p>  <p>2HCl</p>	19	<p>*</p>  <p>2HCl</p>

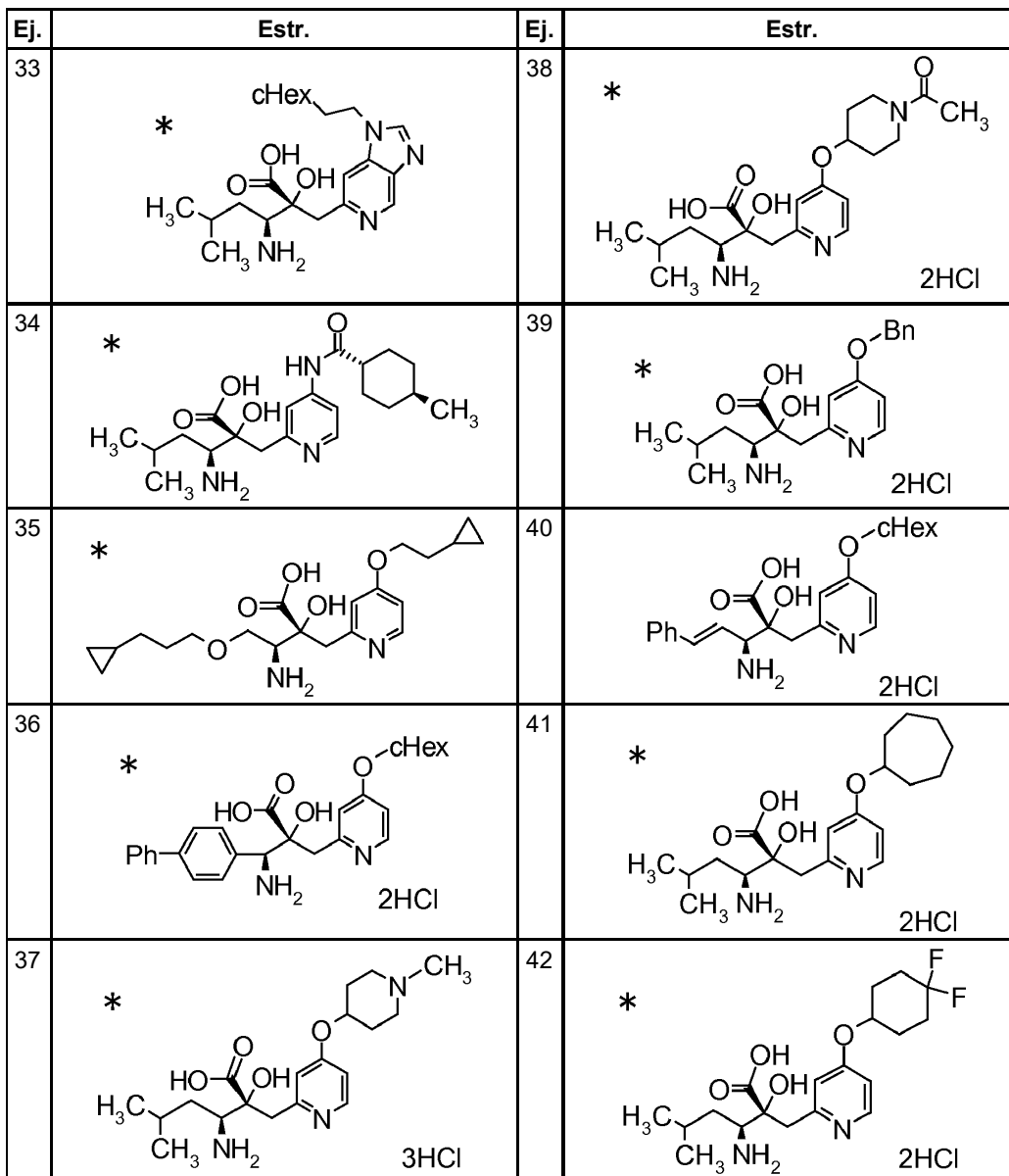
<p>15</p> <p>*</p> 	<p>20</p> <p>*</p> 
<p>16</p> <p>*</p>  <p>2HCl</p>	

[Tabla 5-3]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
21	<p>*</p> 	27	<p>*</p> 
22	<p>*</p>  <p>2HCl</p>	28	<p>*</p> 
23	<p>*</p>  <p>2HCl</p>	29	<p>*</p> 
24	<p>*</p>  <p>2HCl</p>	30	<p>*</p> 
25	<p>*</p>  <p>2HCl</p>	31	<p>*</p> 



[Tabla 5-4]



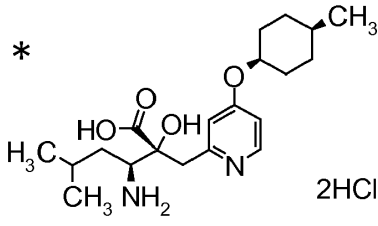
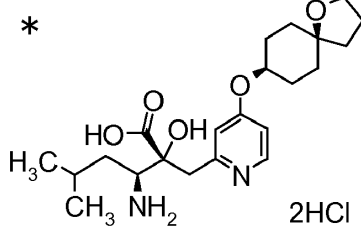
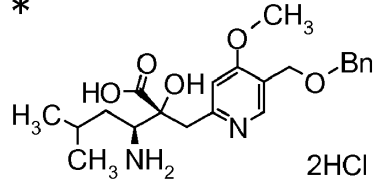
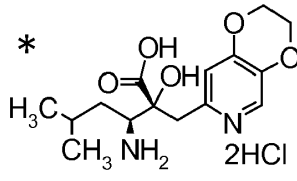
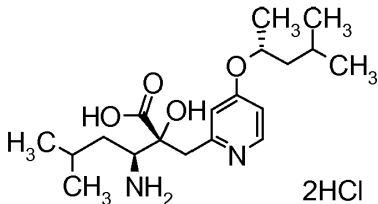
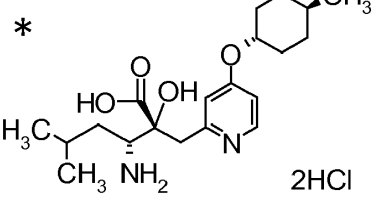
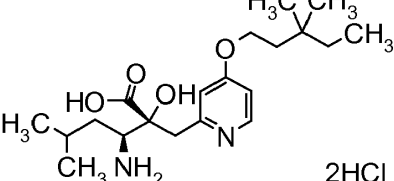
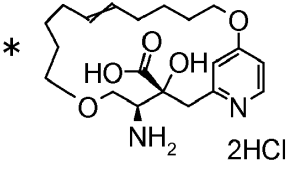
5 [Tabla 5-5]



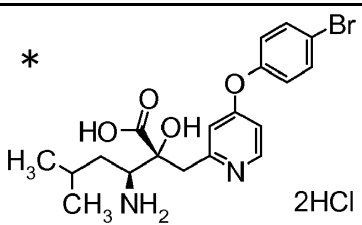
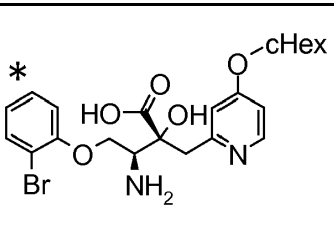
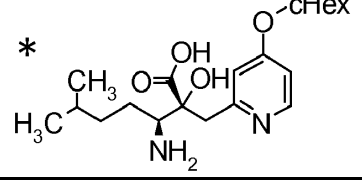
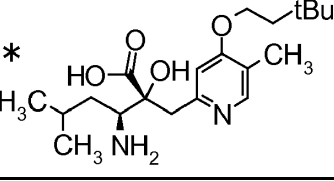
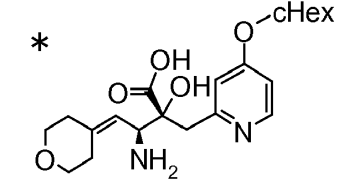
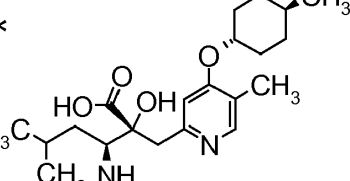
43	<p>*</p> <p>2HCl</p>	49	<p>*</p> <p>2HCl</p>
44	<p>*</p> <p>2HCl</p>	50	<p>*</p> <p>2HCl</p>
45	<p>*</p> <p>2HCl</p>	51	<p>*</p> <p>2HCl</p>
46	<p>*</p> <p>2HCl</p>	52	<p>*</p> <p>2HCl</p>
47	<p>§</p> <p>2HCl</p>	53	<p>*</p> <p>2HCl</p>
48	<p>*</p> <p>3HCl</p>	54	<p>*</p> <p>2HCl</p>

[Tabla 5-6]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
55	<p>*</p> <p>2HCl</p>	60	<p>*</p> <p>2HCl</p>

56	<p>*</p>  <p>2HCl</p>	61	<p>*</p>  <p>2HCl</p>
57	<p>*</p>  <p>2HCl</p>	62	<p>*</p>  <p>2HCl</p>
58	<p>*</p>  <p>2HCl</p>	63	<p>*</p>  <p>2HCl</p>
59	<p>*</p>  <p>2HCl</p>	64	<p>*</p>  <p>2HCl</p>

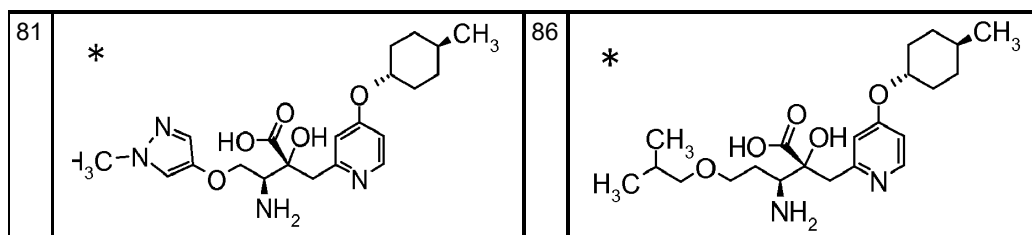
[Tabla 5-7]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
65	<p>*</p>  <p>2HCl</p>	71	<p>*</p>  <p>2HCl</p>
66	<p>*</p>  <p>2HCl</p>	72	<p>*</p>  <p>2HCl</p>
67	<p>*</p>  <p>2HCl</p>	73	<p>*</p>  <p>2HCl</p>

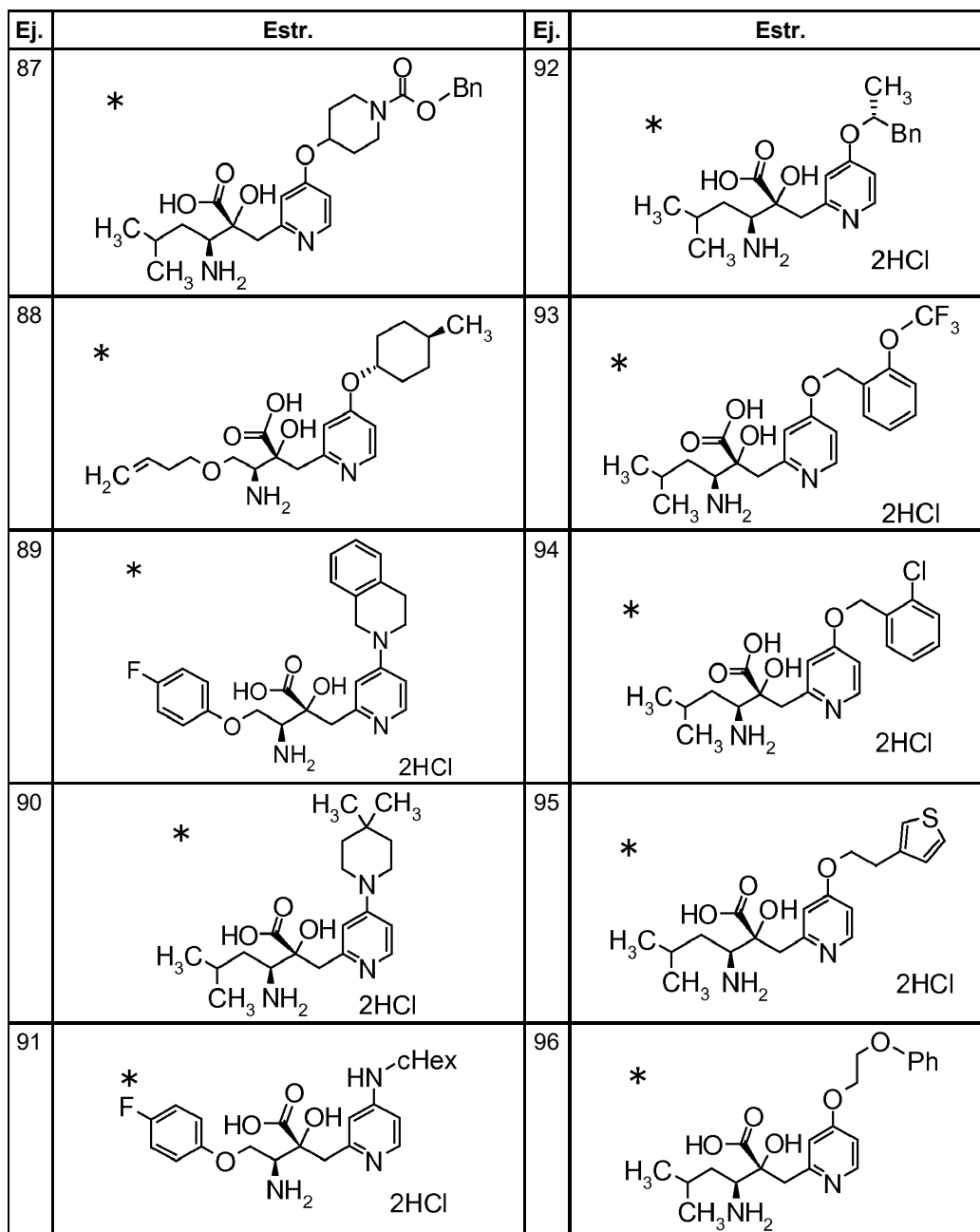
68		74	
69		75	
70		76	

[Tabla 5-8]

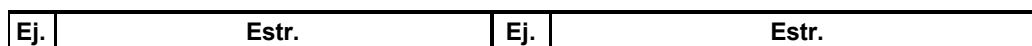
Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
77		82	
78		83	
79		84	
80		85	



[Tabla 5-9]



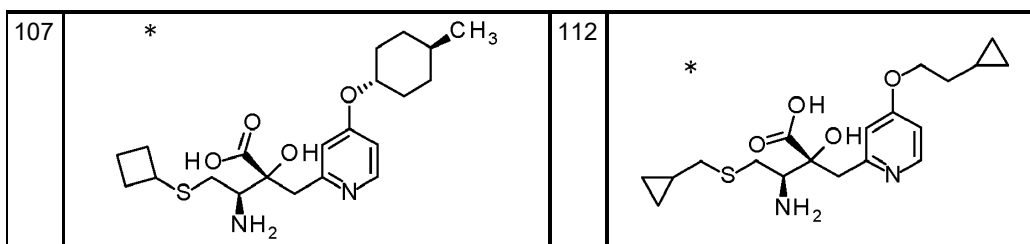
5 [Tabla 5-10]



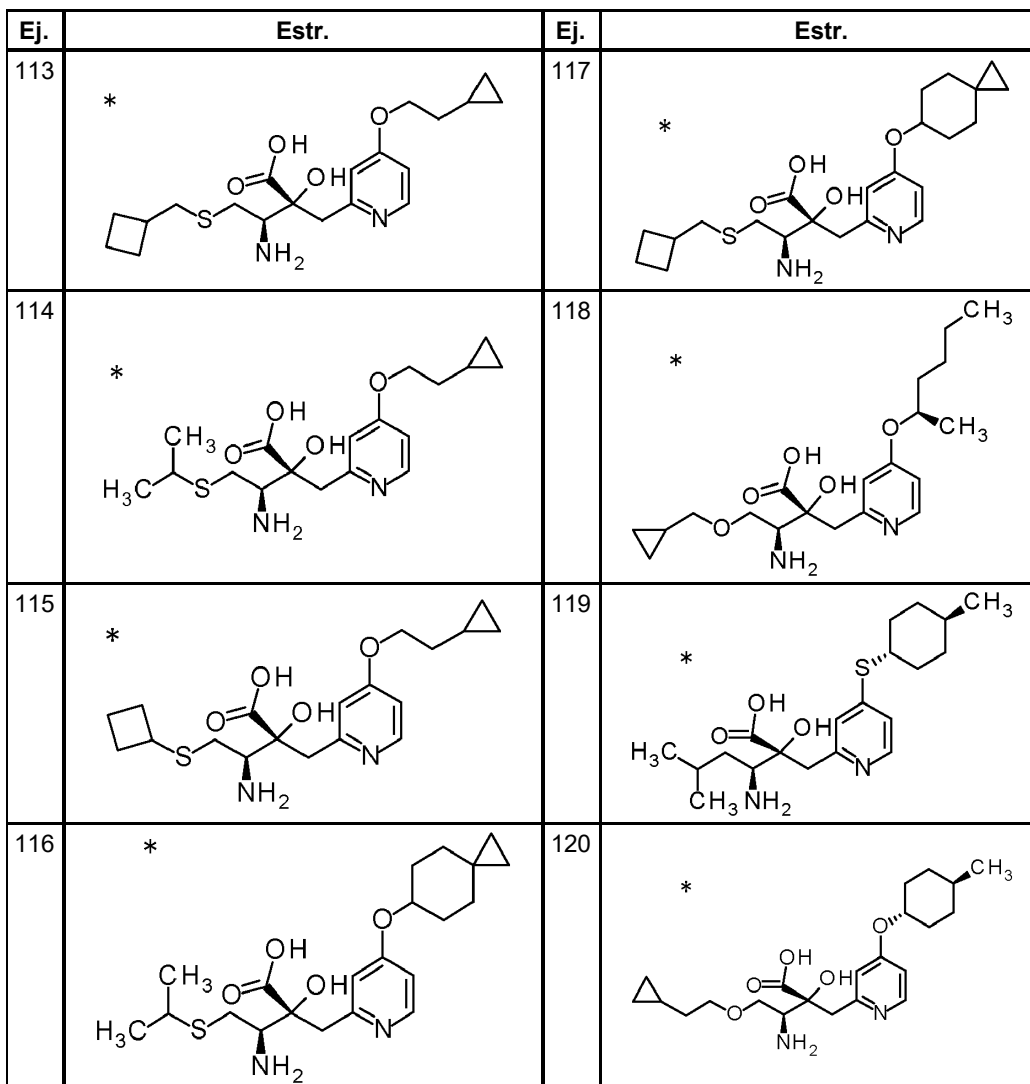
97	*		100	*	
98	*		101	*	
99	*		102	*	

[Tabla 5-11]

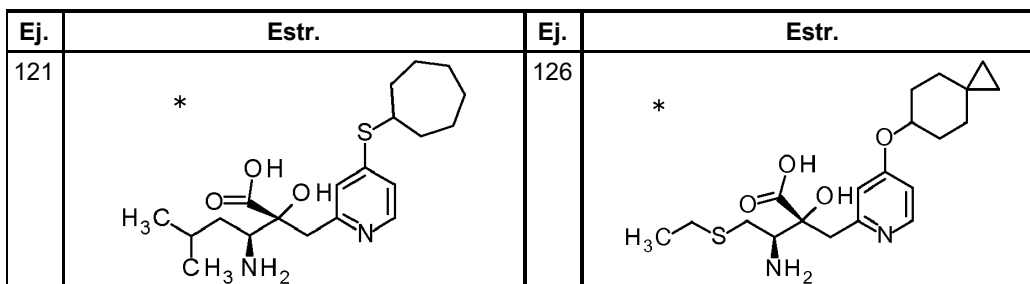
Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
103	*	108	*
104	*	109	*
105	*	110	*
106	*	111	*



[Tabla 5-12]



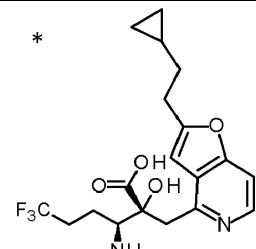
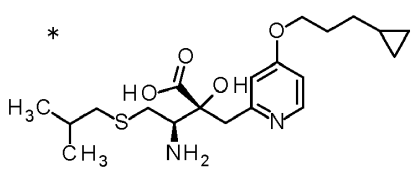
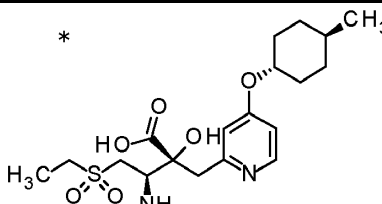
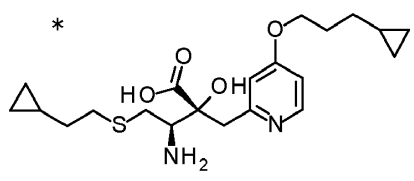
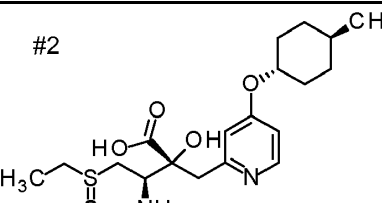
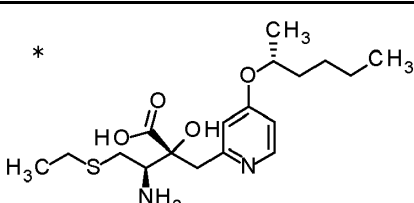
5 [Tabla 5-13]



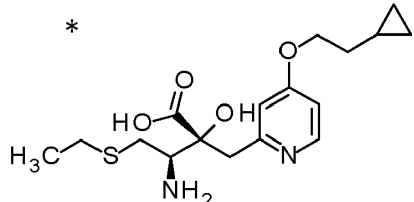
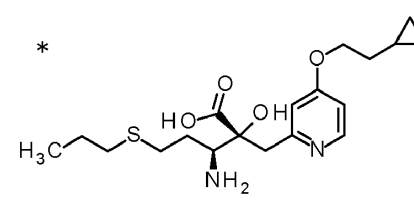
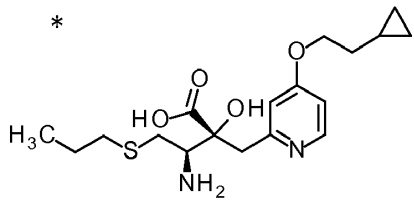
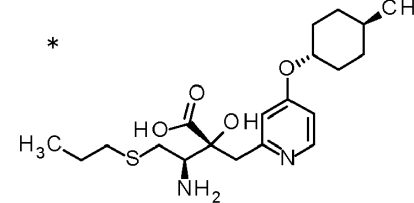
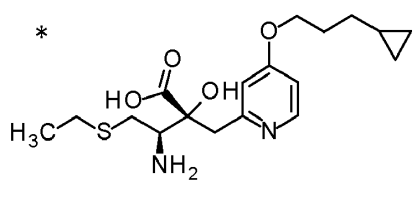
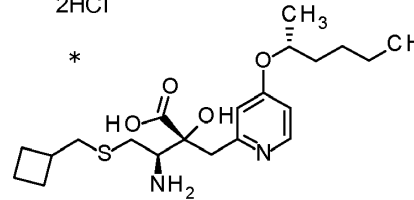
122	*	127	*
123	*	128	* 2HCl
124	*	129	*
125	*	130	*

[Tabla 5-14]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
131	*	136	*
132	*	137	*

133		138	
134		139	
135		140	

[Tabla 5-15]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
141		144	
142		145	
143		146	

5 [Tabla 6-1]

Ej.	Sin	DATOS
1	-	ESI+: 337,3 ¹ H-RMN (400 M Hz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 0,09 - 0,16 (2H, m), 0,40 - 0,48 (2H, m), 0,70 (3H, d, <i>J</i> = 6,6 Hz), 0,75-0,87 (4H, m), 1,22 (1H, ddd, <i>J</i> = 14,2, 9,9, 4,0 Hz), 1,37 - 1,47 (1H, m), 1,63 (2H, dt, <i>J</i> = 6,6, 6,6 Hz), 1,68 - 1,82 (1H, m), 2,83 - 2,91 (2H, m), 3,11 (1H, d, <i>J</i> = 13,7 Hz), 4,08 (2H, t, <i>J</i> = 6,6 Hz), 6,82 - 6,86 (2H, m), 8,24 - 8,28 (1H, m)

ES 2 788 713 T3

2(1)	-	ESI+: 429,2, 431,2
2(2)	-	ESI+: 411,3
3	-	ESI+: 351,2 ¹ H-RMN (400 M Hz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ ppm: 1,00 (3H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,06 (3H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,34 - 1,46 (1H, m), 1,46 - 1,58 (2H, m), 1,58 - 1,72 (5H, m), 1,75 - 1,90 (3H, m), 1,99 - 2,13 (2H, m), 3,27 (1H, d, <i>J</i> = 13,7 Hz), 3,52 (1H, d, <i>J</i> = 13,7 Hz), 3,62 (1H, dd, <i>J</i> = 9,2, 3,9 Hz), 4,74 - 4,82 (1H, m), 7,38 (1H, d, <i>J</i> = 2,7 Hz), 7,42 (1H, dd, <i>J</i> = 7,0, 2,7 Hz), 8,50 (1H, d, <i>J</i> = 7,0 Hz)
4	-	ESI+: 377,3 ¹ H-RMN (400 M Hz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ ppm: 0,26 - 0,36 (4H, m), 0,85 (3H, d, <i>J</i> = 6,2 Hz), 0,95 (3H, d, <i>J</i> = 6,2 Hz), 1,31 - 1,42 (2H, m), 1,43 - 1,58 (3H, m), 1,59 - 1,80 (4H, m), 1,94 - 2,05 (2H, m), 3,04 - 3,13 (2H, m), 3,20 (1H, d, <i>J</i> = 15,0 Hz), 4,57 - 4,66 (1H, m), 6,89 (1H, dd, <i>J</i> = 6,1, 2,5 Hz), 6,96 (1H, d, <i>J</i> = 2,5 Hz), 8,26 (1H, d, <i>J</i> = 6,1 Hz)
5	-	ESI+: 409,3 ¹ H-RMN (400 M Hz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ ppm: 0,14 - 0,27 (2H, m), 0,45 - 0,60 (2H, m), 0,90 - 1,01 (4H, m), 1,09 - 1,30 (2H, m), 1,36 - 1,56 (3H, m), 1,81 (2H, d, <i>J</i> = 13,3 Hz), 2,13 (2H, s a), 2,39 - 2,61 (3H, m), 3,14 - 3,29 (4H, m), 4,40 - 4,51 (1H, m), 6,95 (1H, dd, <i>J</i> = 6,2, 2,3 Hz), 7,00 (1H, d, <i>J</i> = 2,2), 8,28 (1H, d, <i>J</i> = 6,3 Hz)
6	-	ESI+: 365,3 ¹ H-RMN (400 M Hz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 0,85 (3H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 0,88 - 0,97 (6H, m), 1,01 - 1,21 (2H, m), 1,31-1,53 (4H, m), 1,62 (1H, ddd, <i>J</i> = 14,2, 10,6, 3,2 Hz), 1,70 - 1,87 (3H, m), 2,03 - 2,13 (2H, m), 3,29 - 3,56 (3H, m), 4,58 - 4,75 (1H, m), 7,33 (1H, d, <i>J</i> = 2,4 Hz), 7,44 (1H, dd, <i>J</i> = 6,8, 2,4 Hz), 8,33 (2H, s a), 8,62 (1H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz)

[Tabla 6-2]

Ej.	Sin	DATOS
7(1)	-	ESI+: 373,3
7(2)	-	ESI+: 269,2
8	-	ESI+: 405,3
9	-	ESI+: 363,3 ¹ H-RMN (400 M Hz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ ppm: 0,08 - 0,21 (2H, m), 0,41 - 0,58 (2H, m), 0,79 - 0,95 (1H, m), 1,32 - 1,51 (2H, m), 1,57 - 1,73 (5H, m), 1,79 - 1,94 (3H, m), 1,97 - 2,11 (2H, m), 2,18 - 2,34 (1H, m), 2,98 - 3,07 (1H, m), 3,13 (1H, d, <i>J</i> = 13,7 Hz), 3,20 (1H, d, <i>J</i> = 13,7 Hz), 4,10 - 4,29 (2H, m), 6,92 - 6,99 (1H, m), 6,99 - 7,06 (1H, m), 8,30 (1H, d, <i>J</i> = 5,9 Hz)
10	-	ESI+: 396,3
11	-	ESI+: 426,3
12	-	ESI+: 381,3
13	-	ESI+: 336,1
14	-	ESI+: 409,1
15	-	ESI+: 377,3
16	-	ESI+: 405,4
17(1)	-	ESI+: 365,2 ¹ H-RMN (400 M Hz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 0,69 (3H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 0,83 (3H, d, <i>J</i> = 6,6 Hz), 0,89 (3H, d, <i>J</i> = 6,6 Hz), 1,03 - 1,17 (2H, m), 1,22 (1H, ddd, <i>J</i> = 14,2, 9,9, 3,9 Hz), 1,30 - 1,47 (4H, m), 1,67 - 1,79 (3H, m), 2,00 - 2,09 (2H, m), 2,82 - 2,91 (2H, m), 3,09 (1H, d, <i>J</i> = 13,7 Hz), 4,35 (1H, dddd, <i>J</i> = 10,6, 10,6, 4,2, 4,2 Hz), 6,80 - 6,83 (2H, m), 8,23 (1H, dd, <i>J</i> = 4,6, 1,5 Hz)
17(2)	-	ESI+: 379,4
18	-	ESI+: 341,3 ¹ H-RMN (400 M Hz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 0,71 (3H, d, <i>J</i> = 6,5 Hz), 0,84 (3H, d, <i>J</i> = 6,5 Hz), 0,91 (3H, t, <i>J</i> = 7,4 Hz), 1,21 (1H,

ES 2 788 713 T3

		ddd, $J = 14,1, 9,9, 3,7$ Hz), 1,35 - 1,50 (3H, m), 1,56 - 1,66 (2H, m), 1,68 - 1,81 (1H, m), 2,85 - 2,97 (2H, m), 2,99 - 3,11 (3H, m), 7,10 (1H, dd, $J = 5,4, 1,7$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 8,25 (1H, d, $J = 5,4$ Hz)
19	-	ESI+: 395,3

[Tabla 6-3]

Ej.	Sin	DATOS
20	-	ESI+: 361,1 $^1\text{H-RMN}$ (400 M Hz, MeOH- d_4) δ ppm: 0,05 - 0,11 (2H, m), 0,41 - 0,49 (2H, m), 0,73 - 0,86 (4H, m), 0,92 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,47 (1H, ddd, $J = 14,1, 9,8, 3,7$ Hz), 1,58 - 1,80 (4H, m), 2,89 - 2,95 (2H, m), 3,03 (1H, dd, $J = 9,8, 2,6$ Hz), 3,42 (2H, s), 6,73 (1H, d, $J = 0,9$ Hz), 7,38 (1H, dd, $J = 5,7, 0,9$ Hz), 8,29 (1H, d, $J = 5,7$ Hz)
21	1	ESI+: 391,3
22	3	ESI+: 297,3
23	3	ESI+: 411,3
24	3	ESI+: 475,3
25	3	ESI+: 376,3
26	4	ESI+: 349,3
27	4	ESI+: 389,3
28	4	ESI+: 351,3 $^1\text{H-RMN}$ (400 M Hz, MeOH- d_4) δ ppm: 0,25 - 0,35 (2H, m), 0,35 - 0,41 (2H, m), 0,84 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 0,95 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,12 (3H, s), 1,46 (1H, ddd, $J = 13,9, 9,8, 3,4$ Hz), 1,63 - 1,81 (4H, m), 3,06 (1H, dd, $J = 9,8, 2,5$ Hz), 3,08 (1H, d, $J = 14,4$ Hz), 3,22 (1H, d, $J = 14,4$ Hz), 4,14 - 4,26 (2H, m), 6,86 (1H, dd, $J = 6,0, 2,4$ Hz), 6,95 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,27 (1H, d, $J = 6,0$ Hz)
29	4	ESI+: 351,3 $^1\text{H-RMN}$ (400 M Hz, MeOH- d_4) δ ppm: 0,01 - 0,07 (2H, m), 0,41 - 0,48 (2H, m), 0,66 - 0,80 (1H, m), 0,84 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 0,95 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,34 - 1,51 (3H, m), 1,61 - 1,81 (2H, m), 1,86 - 1,95 (2H, m), 3,05 (1H, dd, $J = 9,8, 2,8$ Hz), 3,07 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 3,22 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 4,07 - 4,17 (2H, m), 6,84 (1H, dd, $J = 6,0, 2,4$ Hz), 6,93 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,26 (1H, d, $J = 6,0$ Hz)
30	4	ESI+: 445,1
31	4	ESI+: 449,3
32	4	ESI+: 417,3
33	4	ESI+: 403,3
34	5	ESI+: 392,2
35	5	ESI+: 393,2
36	6	ESI+: 447,4
37	6	ESI+: 366,3

5 [Tabla 6-4]

Ej.	Sin	DATOS
38	6	ESI+: 394,3
39	6	ESI+: 359,1
40	6	ESI+: 397,3
41	6	ESI+: 365,4 $^1\text{H-RMN}$ (400 M Hz, MeOH- d_4) δ ppm: 1,00 (3H, d, $J = 6,5$ Hz), 1,06 (3H, d, $J = 6,5$ Hz), 1,51 - 1,96 (13H, m), 2,07 - 2,17 (2H, m), 3,26 (1H, d, $J = 13,8$ Hz), 3,51 (1H, d, $J = 13,8$ Hz), 3,56 - 3,69 (1H, m), 4,89 - 4,97 (1H, m), 7,34 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,38 (1H, dd, $J = 7,1, 2,6$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 7,1$ Hz)

ES 2 788 713 T3

42	6	ESI+: 387,3
43	6	ESI+: 403,2
44	6	ESI+: 448,4
45	6	ESI+: 525,3
46	6	ESI+: 401,3
47	6	ESI+: 363,4
48	6	ESI+: 456,3
49	6	ESI+: 385,3
50	6	ESI+: 415,4
51	6	ESI+: 415,1
52	6	ESI+: 373,3
53	6	ESI+: 361,2
54	6	ESI+: 427,3
55	6	ESI+: 353,1 ¹ H-RMN (400 M Hz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ ppm: 0,89 - 0,97 (3H, m), 1,00 (3H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,06 (3H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,31 - 1,52 (7H, m), 1,63 - 1,90 (5H, m), 3,25 (1H, d, <i>J</i> = 13,7 Hz), 3,50 (1H, d, <i>J</i> = 13,7 Hz), 3,61 (1H, dd, <i>J</i> = 7,5, 5,5 Hz), 4,80 - 4,90 (1H, m), 7,36 (1H, d, <i>J</i> = 2,8 Hz), 7,41 (1H, dd, <i>J</i> = 7,0, 2,8 Hz), 8,50 (1H, d, <i>J</i> = 7,0 Hz)
56	6	ESI+: 365,3
57	6	ESI+: 403,1
58	6	ESI+: 353,3
59	6	ESI+: 367,3
60	6	ESI+: 409,4
61	6	ESI+: 407,3
62	6	ESI+: 311,2

[Tabla 6-5]

Ej.	Sin	DATOS
63	6	ESI+: 365,2
64	6	ESI+: 379,2
65	19	ESI+: 423,0, 425,0
66	9	ESI+: 365,3
67	9	ESI+: 391,3
68	9	ESI+: 451,2
69	9	ESI+: 341,3
70	9	ESI+: 481,0
71	9	ESI+: 479,0, 481,0
72	9	ESI+: 367,3
73	9	ESI+: 379,4
74	9	ESI+: 421,3
75	9	ESI+: 395,3
76	9	ESI+: 379,4
77	9	ESI+: 416,3
78	9	ESI+: 456,2
79	9	ESI+: 393,3
80	9	ESI+: 417,4

ES 2 788 713 T3

81	9	ESI+: 419,4
82	1	ESI+: 351,1
83	20	ESI+: 363,2 ¹ H-RMN (400 M Hz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ ppm: 0,02 - 0,12 (2H, m), 0,39 - 0,51 (2H, m), 0,67 - 0,80 (1H, m), 0,83 (3H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 0,94 (3H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,27 - 1,53 (3H, m), 1,57 - 1,67 (1H, m), 1,68 - 1,80 (1H, m), 1,80 - 2,03 (2H, m), 3,00 - 3,23 (4H, m), 3,33 - 3,43 (1H, m), 4,95 - 5,08 (1H, m), 6,74 (1H, d, <i>J</i> = 5,9 Hz), 8,18 (1H, d, <i>J</i> = 5,9 Hz)
84	9	ESI+: 434,2 ¹ H-RMN (400 M Hz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ ppm: 0,95 (3H, d, <i>J</i> = 6,7 Hz), 1,09 - 1,24 (2H, m), 1,38 - 1,55 (3H, m), 1,77 - 1,85 (2H, m), 2,08 - 2,19 (2H, m), 3,20 - 3,28 (2H, m), 3,64 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4, 3,3 Hz), 4,40 - 4,51 (2H, m), 4,76 (1H, dd, <i>J</i> = 11,7, 3,1 Hz), 6,87 - 6,93 (1H, m), 6,97 (1H, dd, <i>J</i> = 6,3, 2,7 Hz), 7,04 (1H, d, <i>J</i> = 2,3 Hz), 7,54 (1H, ddd, <i>J</i> = 9,0, 7,8, 3,1 Hz), 8,00 (1H, d, <i>J</i> = 3,1 Hz), 8,29 (1H, d, <i>J</i> = 6,3 Hz)

[Tabla 6-6]

Ej.	Sin	DATOS
85	9	ESI+: 389,3
86	9	ESI+: 409,4
87	9	ESI+: 486,4
88	9	ESI+: 393,3 ¹ H-RMN (400 M Hz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ ppm: 0,94 (3H, d, <i>J</i> = 6,6 Hz), 1,04 - 1,21 (2H, m), 1,39 - 1,53 (3H, m), 1,74 - 1,87 (2H, m), 2,08 - 2,19 (2H, m), 2,35 (2H, qt, <i>J</i> = 6,8, 1,3 Hz), 3,09 - 3,19 (2H, m), 3,32 - 3,41 (1H, m), 3,46 - 3,64 (3H, m), 3,73 - 3,92 (1H, m), 4,42 (1H, dddd <i>J</i> = 10,7, 10,7, 4,2, 4,2 Hz), 4,94 - 5,11 (2H, m), 5,79 - 5,89 (1H, m), 6,89 - 6,97 (2H, m), 8,26 (1H, d, <i>J</i> = 6,2 Hz)
89	13	ESI+: 452,4
90	13	ESI+: 364,2
91	13	ESI+: 418,3
92	14	ESI+: 387,3 ¹ H-RMN (400 M Hz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 0,85 (3H, d, <i>J</i> = 6,6 Hz), 0,92 (3H, d, <i>J</i> = 6,6 Hz), 1,29 - 1,40 (4H, m), 1,56 - 1,69 (1H, m), 1,74 - 1,90 (1H, m), 2,96 - 3,11 (2H, m), 3,17 - 3,59 (3H, m), 5,07 - 5,16 (1H, m), 7,19 - 7,27 (1H, m), 7,27 - 7,35 (5H, m), 7,41 (1H, dd, <i>J</i> = 7,0, 2,4 Hz), 8,34 (2H, s a), 8,61 (1H, d, <i>J</i> = 7,0 Hz)
93	14	ESI+: 443,1
94	14	ESI+: 393,1, 395,1
95	14	ESI+: 379,3
96	15	ESI+: 389,3
97	15	ESI+: 395,2
98	15	ESI+: 403,1
99	15	APCI/ESI+: 380,3
100	15	ESI+: 353,3
101	19	ESI+: 375,3

5 [Tabla 6-7]

Ej.	Sin	DATOS
102	-	ESI+: 500,3
103	-	ESI+: 369,2 ¹ H-RMN (500 M Hz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 0,89 (3H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,04 - 1,16 (2H, m), 1,31 - 1,44 (3H, m), 1,69 - 1,75 (2H, m), 1,97 (3H, s), 2,01 - 2,07 (2H, m), 2,32 (1H, dd, <i>J</i> =

ES 2 788 713 T3

		14,2, 10,5 Hz), 2,89 (1H, d, $J= 13,8$ Hz), 2,93 (1H, dd, $J= 14,2, 2,4$ Hz), 3,03 (1H, dd, $J= 10,5, 2,4$ Hz), 3,12 (1H, d, $J= 13,8$ Hz), 4,35 (1H, dddd, $J= 10,8, 10,8, 4,0, 4,0$ Hz), 6,81 (1H, dd, $J= 5,8, 2,5$ Hz), 6,83 (1H, d, $J= 2,5$ Hz), 8,23 (1H, d, $J= 5,8$ Hz)
104	-	ESI+: 399,4
105	-	ESI+: 383,2 $^1\text{H-RMN}$ (500 M Hz, DMSO- d_6) δ ppm: 0,89 (3H, d, $J= 6,6$ Hz), 1,04 - 1,15 (5H, m), 1,30 - 1,44 (3H, m), 1,68 - 1,75 (2H, m), 2,01 - 2,08 (2H, m), 2,30 (1H, dd, $J= 14,5, 10,8$ Hz), 2,42 (2H, qd, $J= 7,4, 2,8$ Hz), 2,88 (1H, d, $J= 13,8$ Hz), 2,96 - 3,06 (2H, m), 3,12 (1H, d, $J= 13,8$ Hz), 4,35 (1H, dddd, $J= 10,6, 10,6, 4,0, 4,0$ Hz), 6,79 - 6,86 (2H, m), 8,23 (1H, d, $J= 5,7$ Hz)
106	103	ESI+: 397,2
107	103	ESI+: 409,2
108	103	ESI+: 423,3
109	5	ESI+: 367,3
110	5	ESI+: 379,2 $^1\text{H-RMN}$ (400 M Hz, MeOH- d_4) δ ppm: 0,02 - 0,08 (2H, m), 0,12 - 0,18 (2H, m), 0,40 - 0,46 (2H, m), 0,46 - 0,53 (2H, m), 0,70 - 0,82 (1H, m), 0,82 - 0,93 (1H, m), 1,50 (2H, td, $J= 6,8, 6,8$ Hz), 1,71 (2H, td, $J= 6,6, 6,6$ Hz), 3,17, 3,19 (2H, ABq, $J= 13,8$ Hz), 3,42 (1H, dd, $J= 9,0, 3,7$ Hz), 3,55 - 3,62 (3H, m), 3,88 (1H, dd, $J= 10,3, 3,6$ Hz), 4,18 - 4,28 (2H, m), 7,04 (1H, dd, $J= 6,2, 2,6$ Hz), 7,07 (1H, d, $J= 2,4$ Hz), 8,33 (1H, d, $J= 6,4$ Hz)
111	5	ESI+: 353,2 $^1\text{H-RMN}$ (400 M Hz, MeOH- d_4) δ ppm: 0,12 - 0,16 (2H, m), 0,47 - 0,52 (2H, m), 0,82 - 0,91 (4H, m), 0,96 (3H, d, $J= 6,4$ Hz), 1,48 (1H, ddd, $J= 13,9, 10,0, 3,4$ Hz), 1,59 - 1,81 (4H, m), 3,07 - 3,22 (5H, m), 7,22 (1H, dd, $J= 5,7, 1,9$ Hz), 7,28 (1H, d, $J= 1,8$ Hz), 8,24 (1H, d, $J= 5,5$ Hz)
112	5	ESI+: 381,1
113	5	ESI+: 395,1
114	5	ESI+: 369,1

[Tabla 6-8]

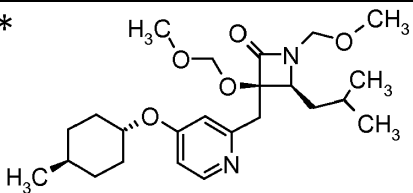
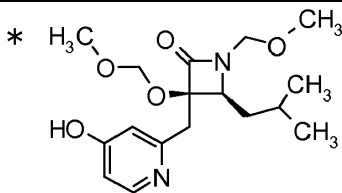
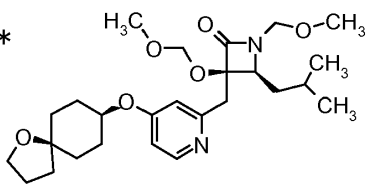
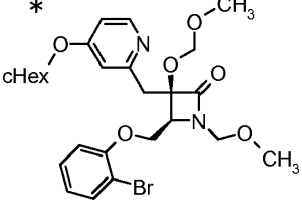
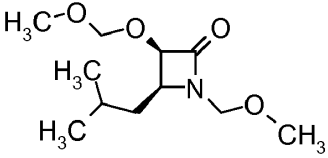
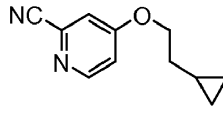
Ej.	Sin	DATOS
115	5	ESI+: 381,1
116	5	ESI+: 409,4
117	5	ESI+: 435,2
118	5	ESI+: 381,3
119	5	ESI+: 381,2 $^1\text{H-RMN}$ (400 M Hz, MeOH- d_4) δ ppm: 0,86 (3H, d, $J= 6,2$ Hz), 0,93 (3H, d, $J= 6,6$ Hz), 0,96 (3H, d, $J= 6,4$ Hz), 1,10 - 1,24 (2H, m), 1,35 - 1,51 (4H, m), 1,63 - 1,84 (4H, m), 2,07 - 2,17 (2H, m), 3,09 (1H, d, $J= 14,1$ Hz), 3,11 (1H, dd, $J= 9,8, 2,5$ Hz), 3,19 (1H, d, $J= 13,7$ Hz), 3,34 - 3,43 (1H, m), 7,17 (1H, dd, $J= 5,6, 1,9$ Hz), 7,25 (1H, d, $J= 1,5$ Hz), 8,23 (1H, d, $J= 5,5$ Hz)
120	5	ESI+: 407,2
121	5	ESI+: 381,1
122	5	ESI+: 419,3
123	5	APCI/ESI+: 377,2
124	5	ESI+: 379,3
125	5	ESI+: 383,3
126	5	ESI+: 395,2
127	5	ESI+: 409,3
128	6	ESI+: 411,2
129	9	ESI+: 353,3

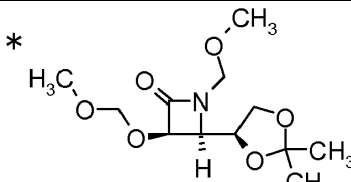
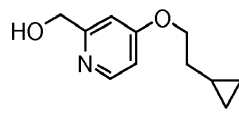
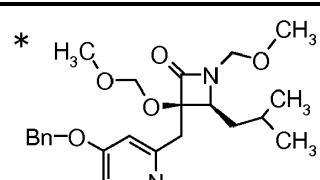
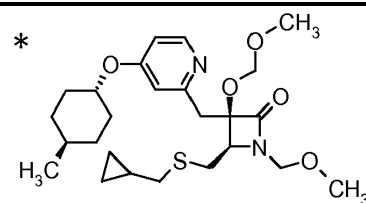
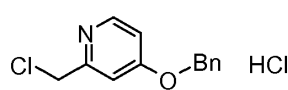
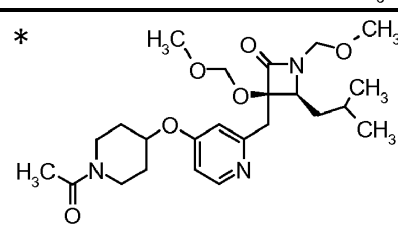
130	9	ESI+: 377,1
131	9	ESI+: 375,3
132	9	ESI+: 377,2
133	9	ESI+: 401,2
134	9	ESI+: 415,2
135	9	ESI+: 399,1
136	103	ESI+: 409,2
137	103	ESI+: 409,2
138	103	ESI+: 397,3

[Tabla 6-9]

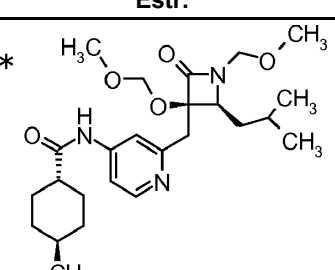
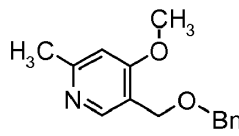
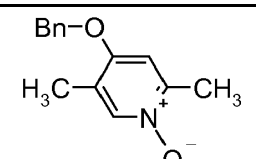
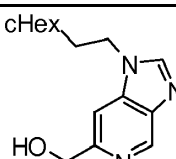
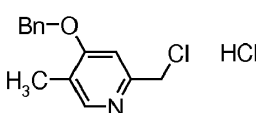
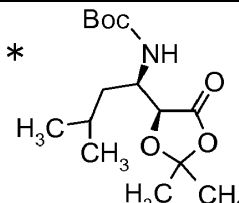
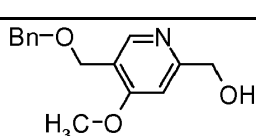
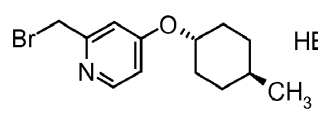
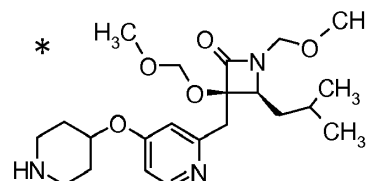
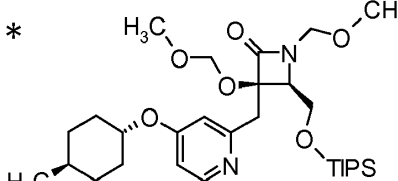
Ej.	Sin	DATOS
139	103	ESI+: 409,3 ¹ H-RMN (400 M Hz, DMSO-d ₆) δ ppm: -0,03 - 0,08 (4H, m), 0,33 - 0,45 (4H, m), 0,67 - 0,81 (2H, m), 1,30 - 1,41 (4H, m), 1,79 - 1,88 (2H, m), 2,29-2,37 (1H, m), 2,46 - 2,51 (2H, m), 2,91 (1H, d, J= 13,7 Hz), 2,98 - 3,08 (2H, m), 3,16 (1H, d, J= 13,7 Hz), 4,08 (2H, t, J= 6,5 Hz), 6,82 - 6,89 (2H, m), 8,26 - 8,30 (1H, m)
140	103	ESI+: 371,3
141	103	ESI+: 355,3
142	103	ESI+: 369,3
143	103	ESI+: 369,3 ¹ H-RMN (400 M Hz, DMSO-d ₆) δ ppm: 0,00 - 0,05 (2H, m), 0,37 - 0,44 (2H, m), 0,66 - 0,78 (1H, m), 1,13 (3H, t, J= 7,4 Hz), 1,28 - 1,36 (2H, m), 1,77 - 1,86 (2H, m), 2,35 (1H, dd, J= 14,1, 10,1 Hz), 2,44 (2H, qd, J= 7,4, 1,8 Hz), 2,94 (1H, d, J= 13,9 Hz), 3,04 (1H, dd, J= 14,3, 2,4 Hz), 3,08 (1H, dd, J= 10,4, 2,4 Hz), 3,14 (1H, d, J= 13,9 Hz), 4,06 (2H, t, J= 6,5 Hz), 6,83-6,87 (2H, m), 8,24 - 8,30 (1H, m)
144	103	ESI+: 383,2
145	103	ESI+: 397,2
146	104	ESI+: 411,4

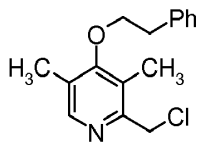
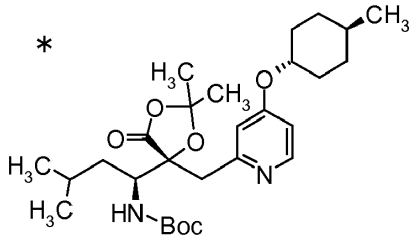
5 [Tabla 7-1]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
1	* 	7	* 
2	* 	8	* 
3	* 	9	

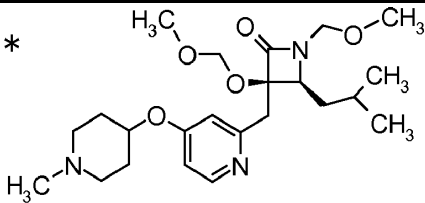
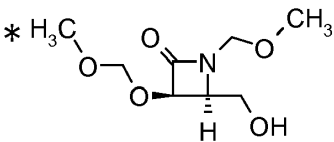
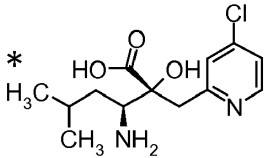
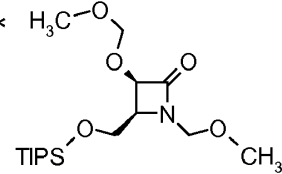
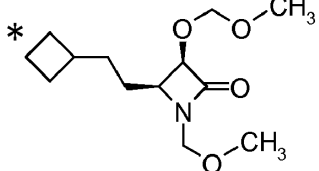
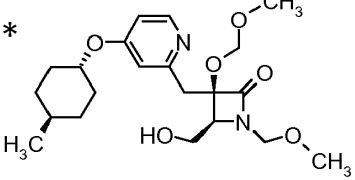
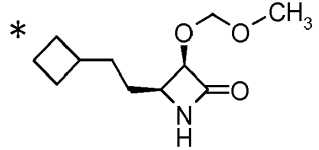
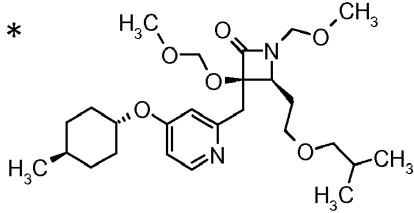
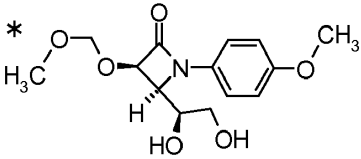
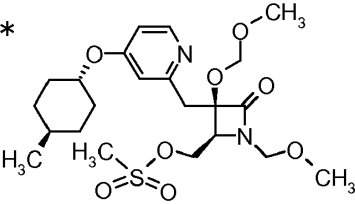
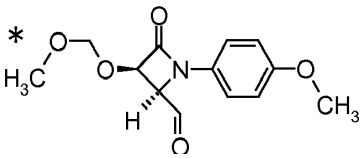
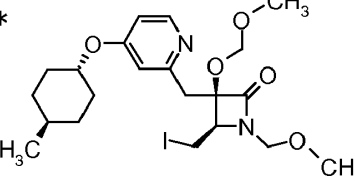
4	* 	10	
5	* 	11	* 
6	 HCl	12	* 

[Tabla 7-2]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
13	* 	19	
14		20	
15	 HCl	21	* 
16		22	 HBr
17	* 	23	* 

18		24	<p>*</p> 
----	---	----	---

[Tabla 7-3]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
25	<p>*</p> 	31	<p>*</p> 
26	<p>*</p> 	32	<p>*</p> 
27	<p>*</p> 	33	<p>*</p> 
28	<p>*</p> 	34	<p>*</p> 
29	<p>*</p> 	35	<p>*</p> 
30	<p>*</p> 	36	<p>*</p> 

5 [Tabla 7-4]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
------	-------	------	-------

37	* 	42	*
38	# 	43	*
39	# 	44	
40	* 	45	*
41	* 	46	*

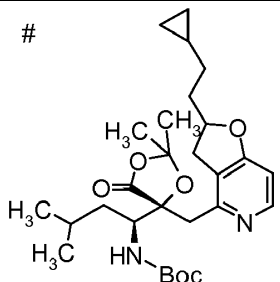
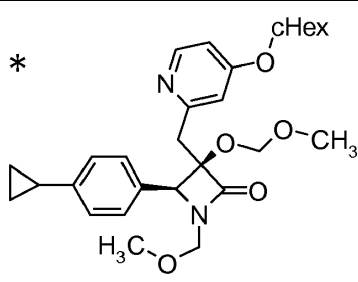
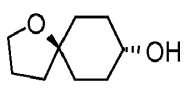
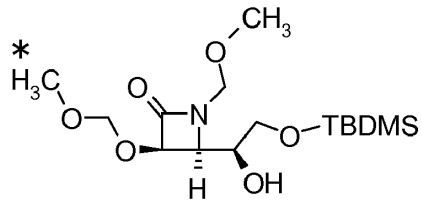
[Tabla 7-5]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
47	* 	51	*

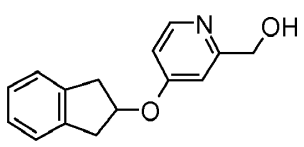
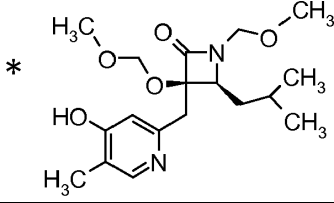
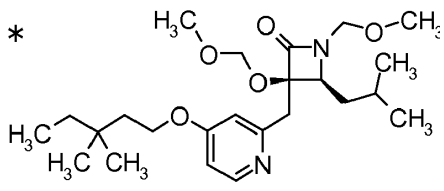
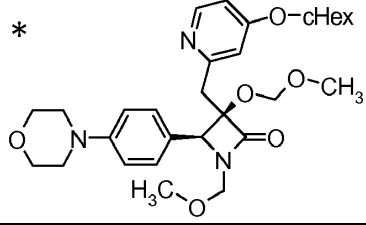
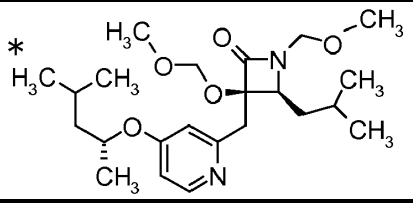
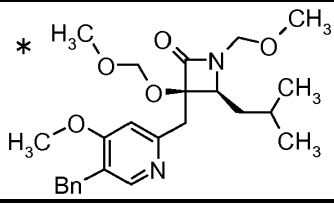
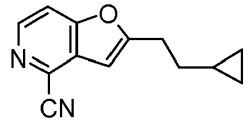
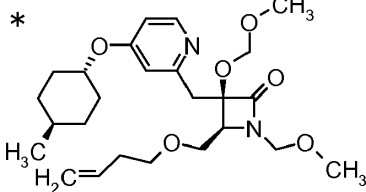
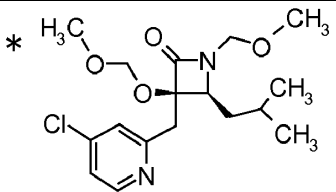
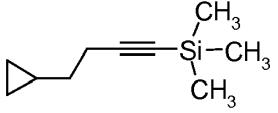
48	<p>*</p>	52	<p>*</p>
49	<p>*</p>	53 (1)	
50	<p>*</p>	53 (2)	

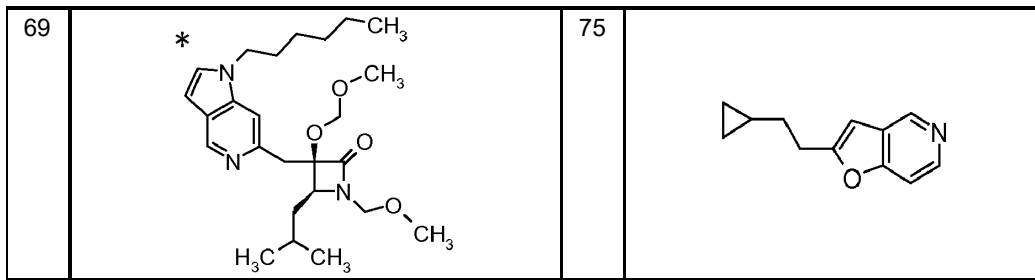
[Tabla 7-6]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
54		59 (1)	<p>*</p>
55	<p>*</p>	59 (2)	<p>*</p>
56 (1)		60	
56 (2)		61	<p>*</p>

57	# 	62	* 
58		63	* 

[Tabla 7-7]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
64		70	* 
65	* 	71	* 
66	* 	72	* 
67		73	* 
68	* 	74	



[Tabla 7-8]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
76	<p>*</p>	81	<p>*</p>
77	<p>#</p>	82	<p>*</p>
78	<p>*</p>	83	<p>*</p>
79	<p>*</p>	84	<p>*</p>
80	<p>*</p>	85	<p>*</p>

5 [Tabla 7-9]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
------	-------	------	-------

86	*	92	*
87	*	93	
88		94	*
89	*	95	*
90	*	96	*
91	*	97	*

[Tabla 7-10]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
98	*	103	*

99	<p>*</p>	104	<p>*</p>
100	<p>*</p>	105	<p>*</p>
101	<p>*</p>	106	<p>*</p>
102	<p>§</p>	107	<p>*</p>

[Tabla 7-11]

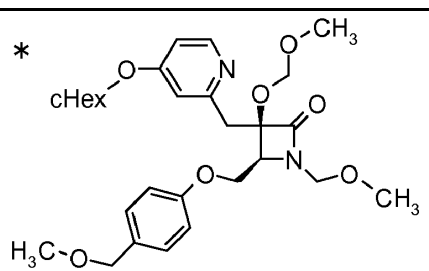
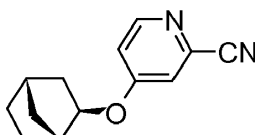
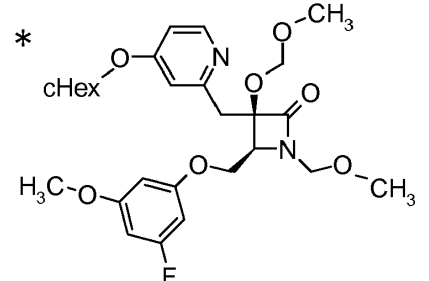
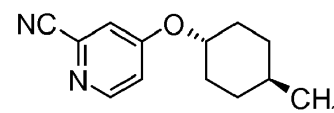
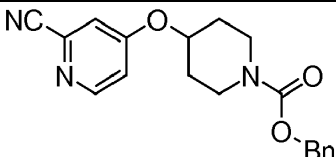
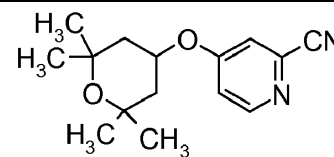
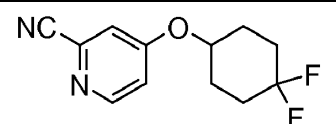
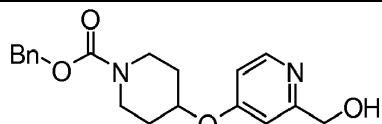
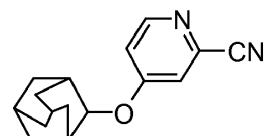
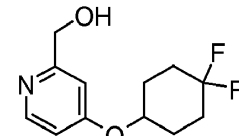
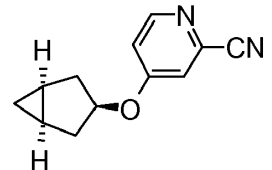
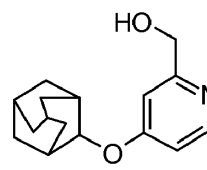
PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
108	<p>*</p>	113	<p>*</p>
109	<p>*</p>	114	<p>cHex-O- Cl HCl</p>
110	<p>*</p>	115	<p>Bn-O- Cl HCl</p>

111	<p>* <chem>COCN(COC)C(OC)c1ccc(Oc2ccc(OCC)cc2)cn1</chem></p>	116	<p><chem>ClC1=CC=C(Oc2ccccc2)N=C1</chem> HCl</p>
112	<p>* <chem>COCN(COC)C(OC)c1ccc(Oc2ccc(OCC3CC3)cc2)cn1</chem></p>	117	<p><chem>ClC1=CC=C(Oc2cc(F)cc(F)c2)N=C1</chem> HCl</p>

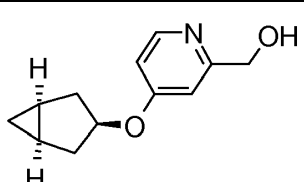
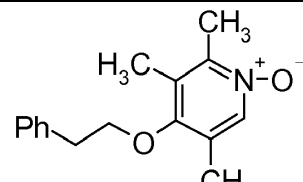
[Tabla 7-12]

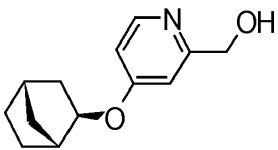
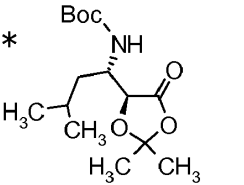
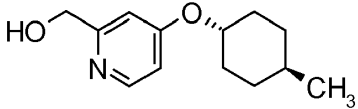
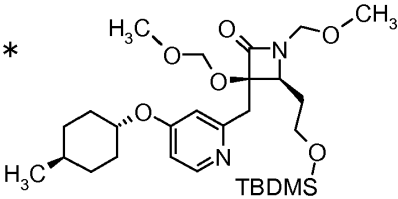
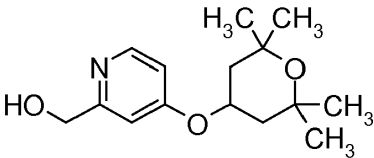
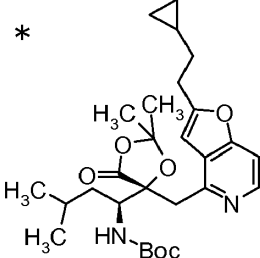
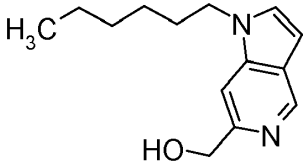
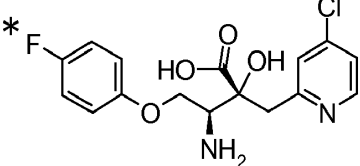
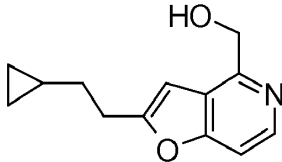
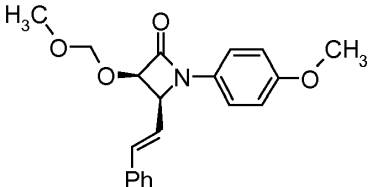
PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
118	<p><chem>ClC1=CC=C(Oc2C3CC4C(C3)CC4)N=C1</chem> HCl</p>	124	<p><chem>ClC1=CC=C(Oc2cc(C)cc(C)c2)N=C1</chem> HCl</p>
119	<p><chem>ClC1=CC=C(Oc2C3CC4C(C3)CC4)N=C1</chem> HCl</p>	125	<p><chem>ClC1=CC=C(Oc2CC3CC3)N=C1</chem> HCl</p>
120	<p><chem>ClC1=CC=C(Oc2C3CC4C(C3)CC4)N=C1</chem> HCl</p>	126	<p><chem>ClC1=CC=C(Oc2ccc(OCC)cc2)N=C1</chem> HCl</p>
121	<p><chem>ClC1=CC=C(Oc2C3CC4C(C3)CC4)N=C1</chem> HCl</p>	127	<p>* <chem>COCN(COC)C(O)c1ccc(O)cc1</chem></p>
122	<p><chem>ClC1=CC=C(Oc2ccc(OCC)cc2)N=C1</chem> HCl</p>	128	<p>* <chem>COCN(COC)C(OC)c1ccc(Oc2ccc(O)cc2)cc1</chem></p>
123	<p><chem>ClC1=CC=C(Oc2ccccc2)N=C1</chem> HCl</p>	129	<p>* <chem>COCN(COC)C(OC)c1ccc(Oc2ccc(OCC)cc2)cc1</chem></p>

[Tabla 7-13]

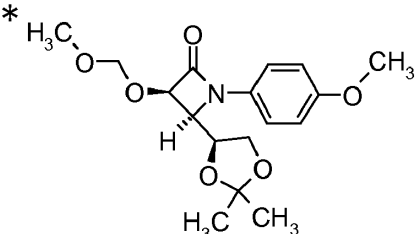
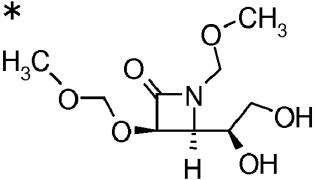
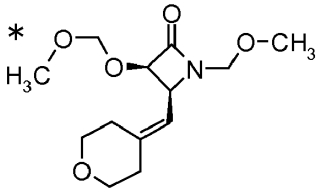
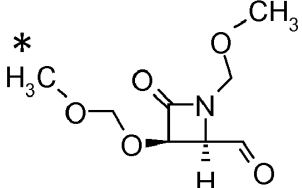
PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
130	* 	136	
131	* 	137	
132		138	
133		139	
134		140	
135		141	

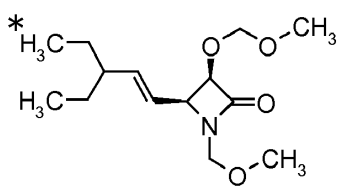
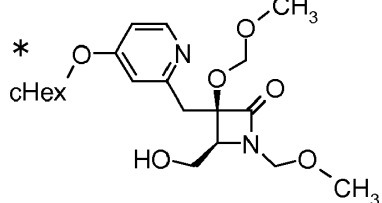
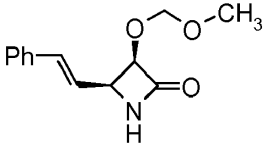
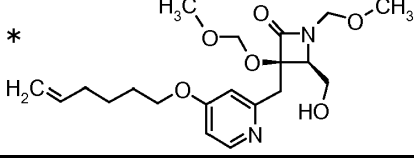
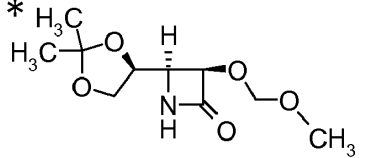
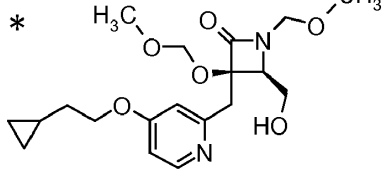
5 [Tabla 7-14]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
142		148	

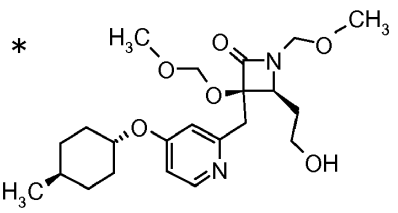
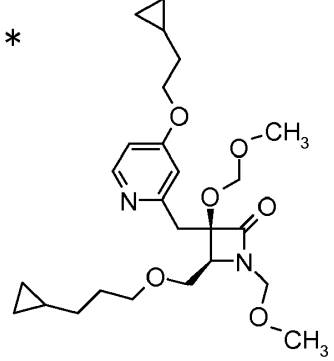
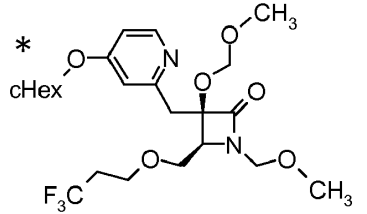
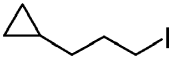
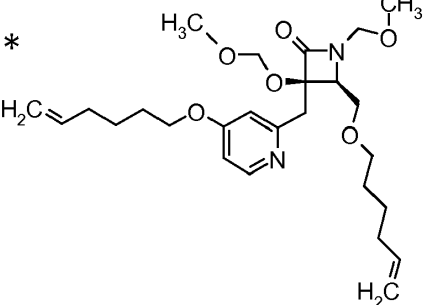
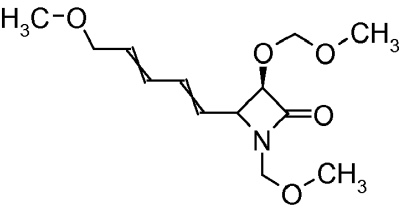
143		149	
144		150	
145		151	
146		152	
147		153	

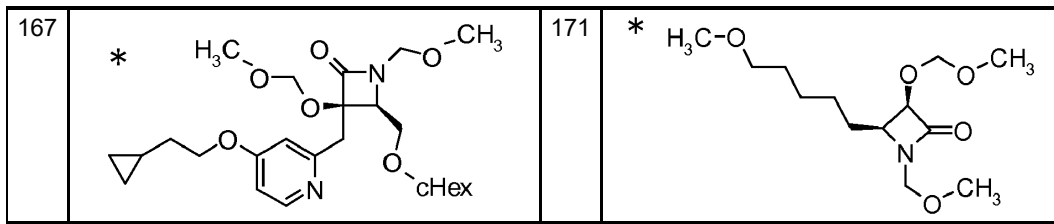
[Tabla 7-15]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
154		159	
155		160	

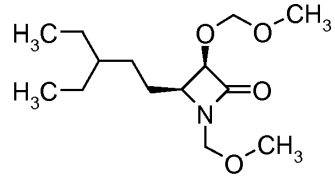
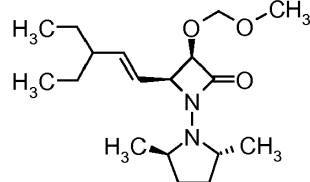
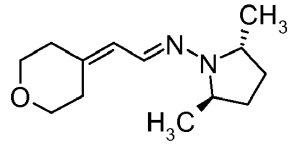
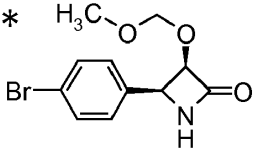
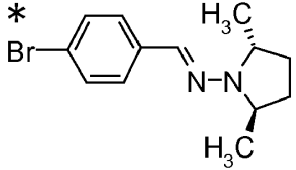
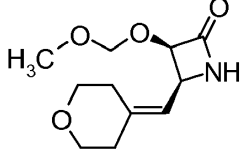
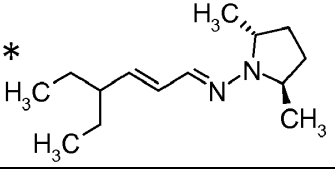
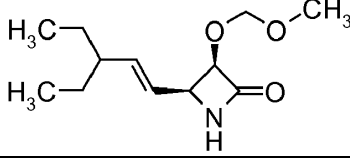
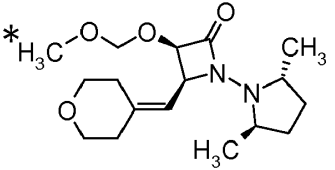
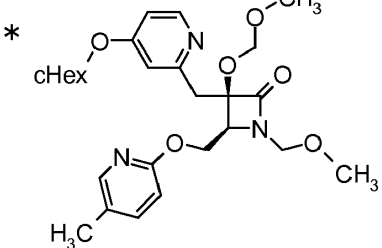
156		161	
157		162	
158		163	

[Tabla 7-16]

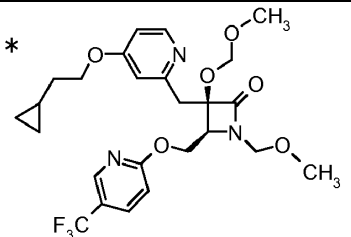
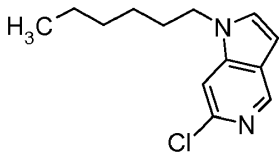
PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
164		168	
165		169	
166		170	



[Tabla 7-17]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
172	* 	177	* 
173	* 	178	* 
174	* 	179	* 
175	* 	180	* 
176	* 	181	* 

5 [Tabla 7-18]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
182	* 	187	

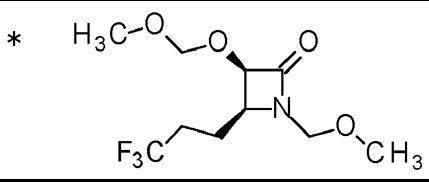
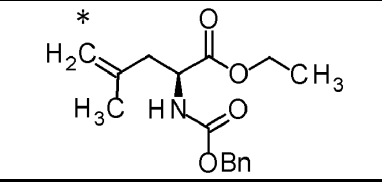
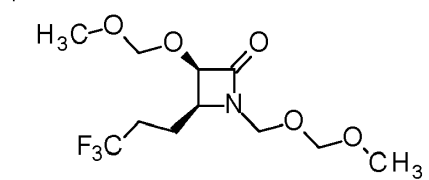
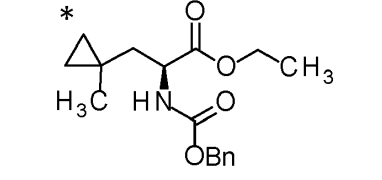
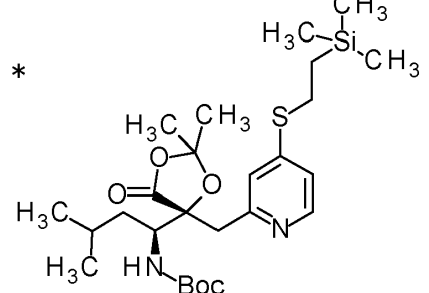
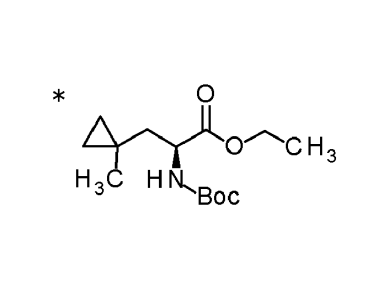
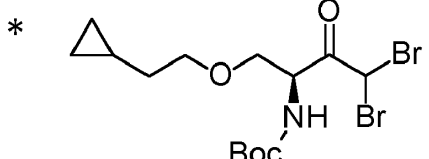
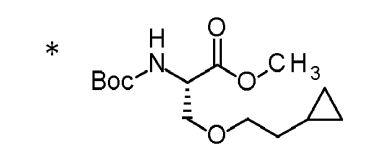
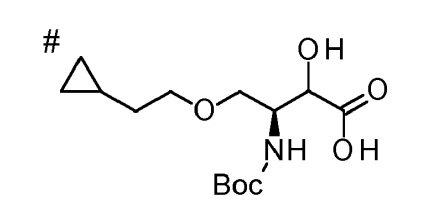
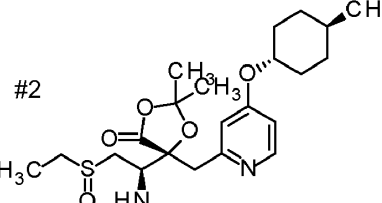
183	*	188	*
184	*	189	*
185	*	190	*
186	*	191	*

[Tabla 7-19]

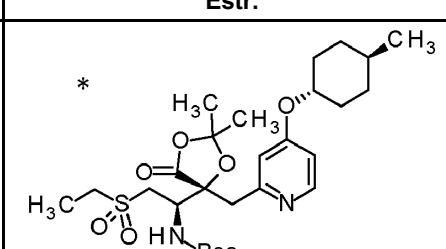
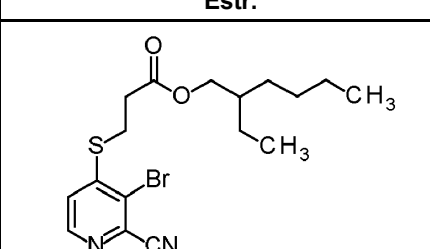
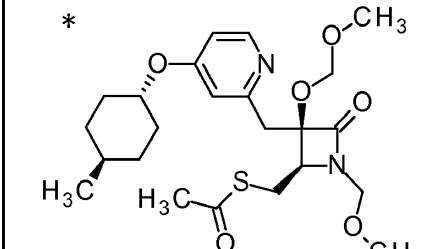
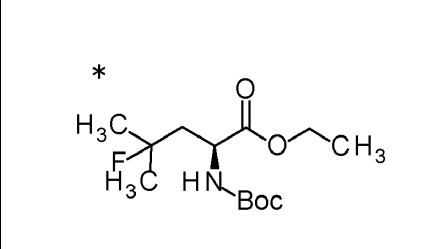
PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
192	*	194	*
193	*		

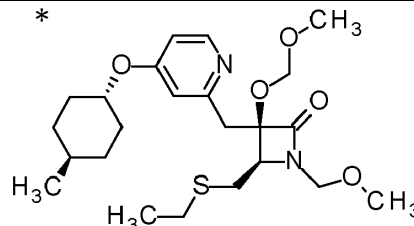
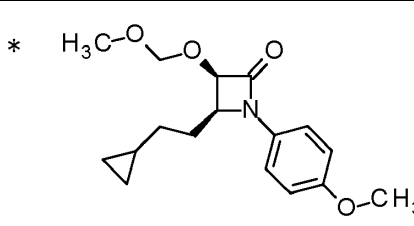
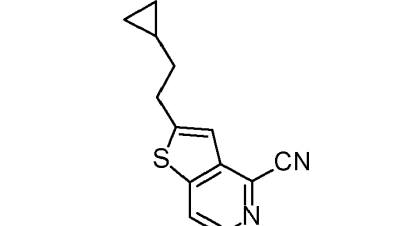
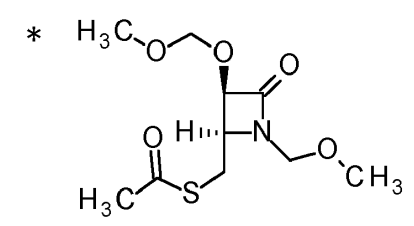
5 [Tabla 7-20]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.

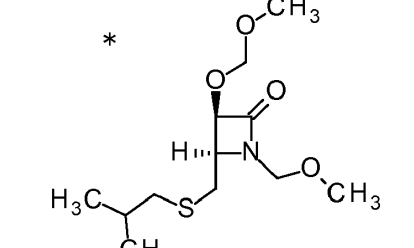
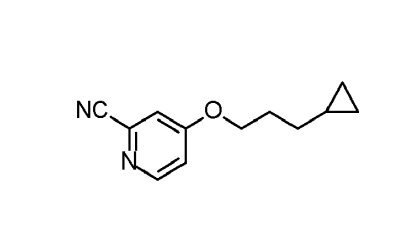
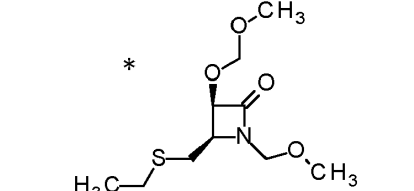
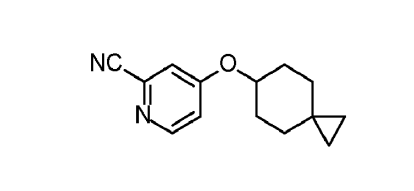
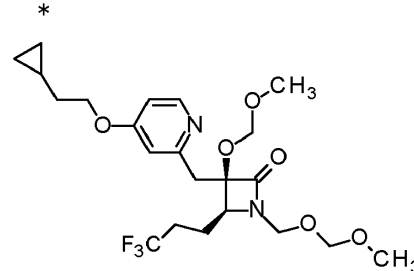
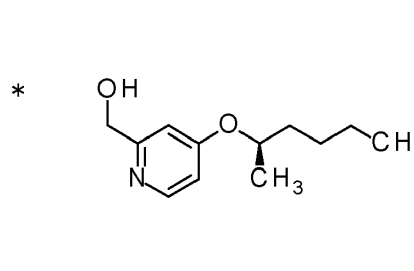
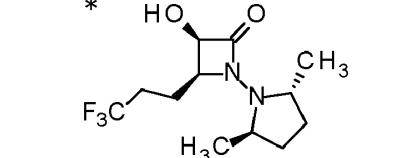
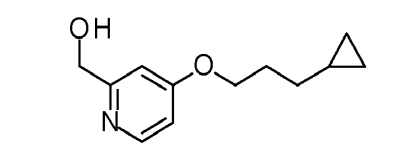
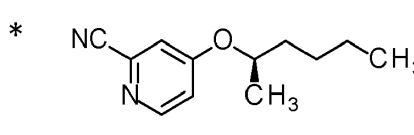
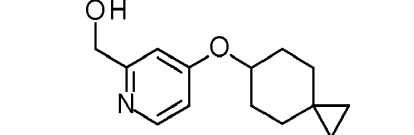
195 (1)	* 	199	* 
195 (2)	* 	200	* 
196	* 	201	* 
197	* 	202	* 
198	# 	203	#2 

[Tabla 7-21]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
204	* 	208	
205	* 	209	* 

206	* 	210	* 
207		211	* 

[Tabla 7-22]

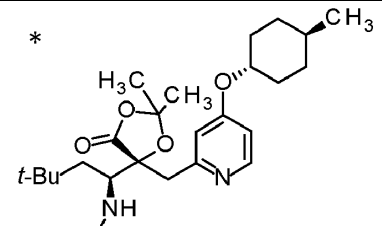
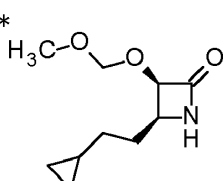
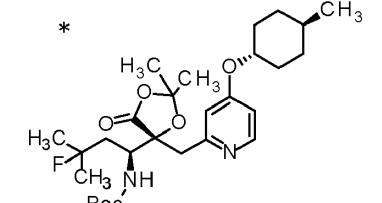
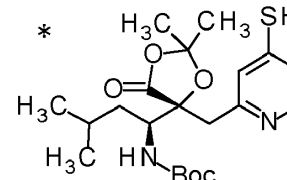
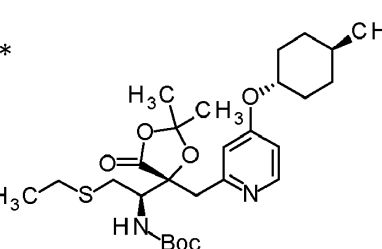
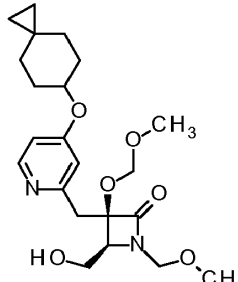
PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
212	* 	217	
213	* 	218	
214	* 	219	* 
215	* 	220	
216	* 	221	

5 [Tabla 7-23]

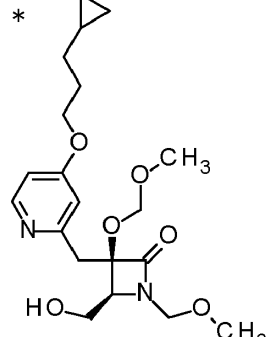
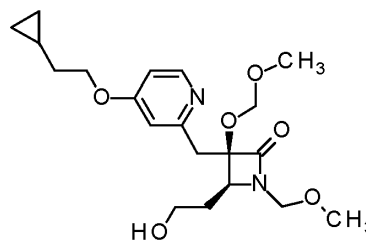
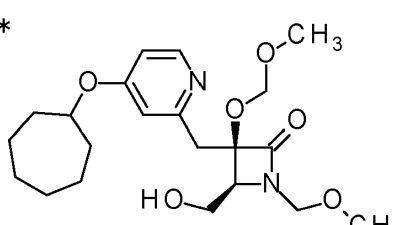
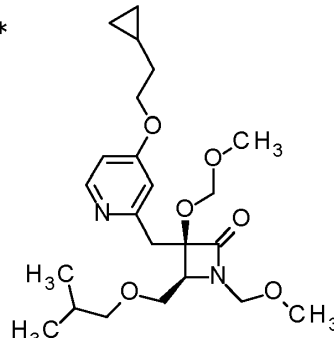
PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
222		226	
223		227	
224		228	
225		229	

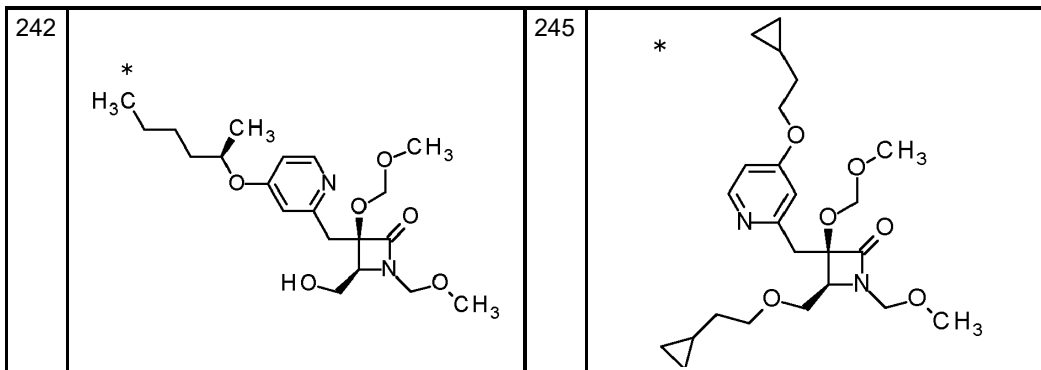
[Tabla 7-24]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
230		235	
231		236	

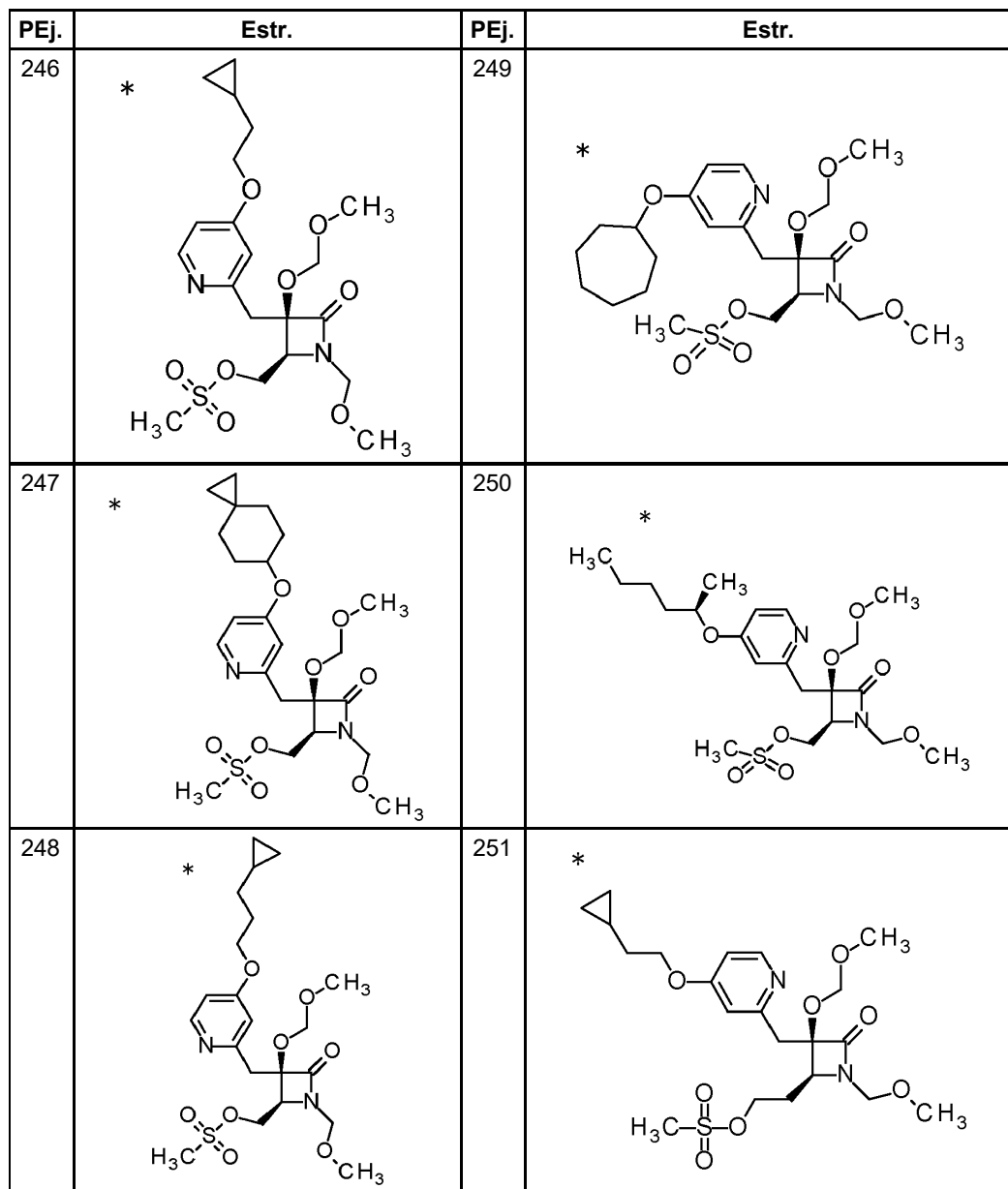
232	<p>*</p> 	237	<p>*</p> 
233	<p>*</p> 	238	<p>*</p> 
234	<p>*</p> 	239	<p>*</p> 

[Tabla 7-25]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
240	<p>*</p> 	243	<p>*</p> 
241	<p>*</p> 	244	<p>*</p> 

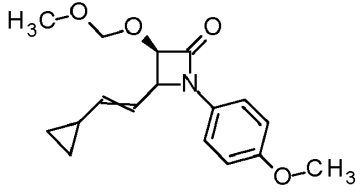
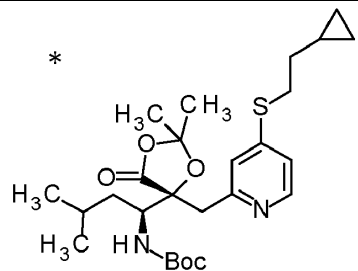
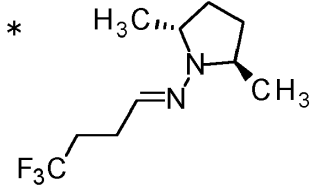
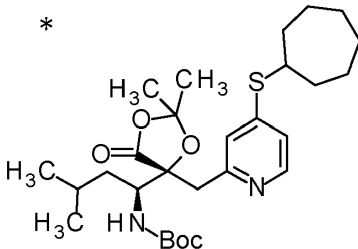
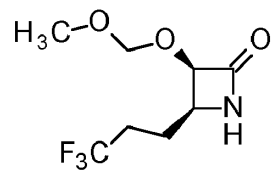
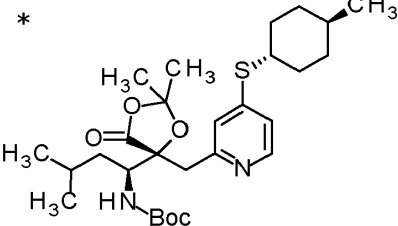
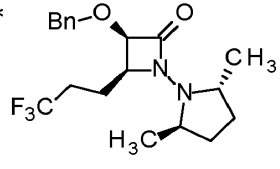
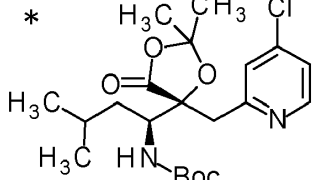


[Tabla 7-26]

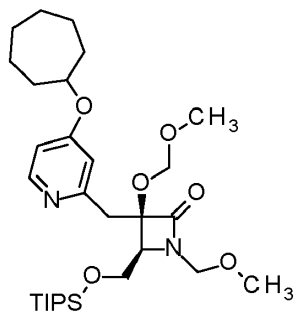
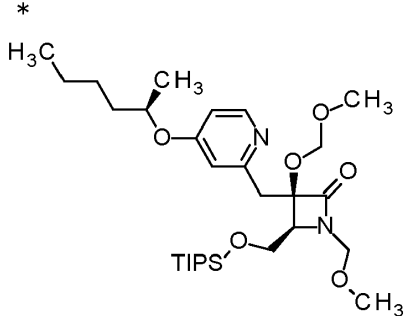
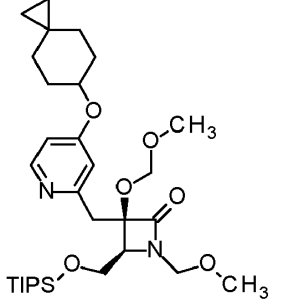
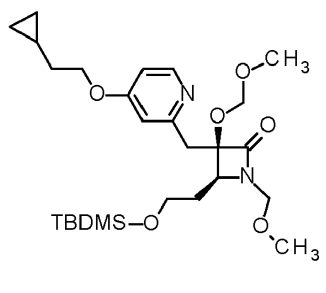


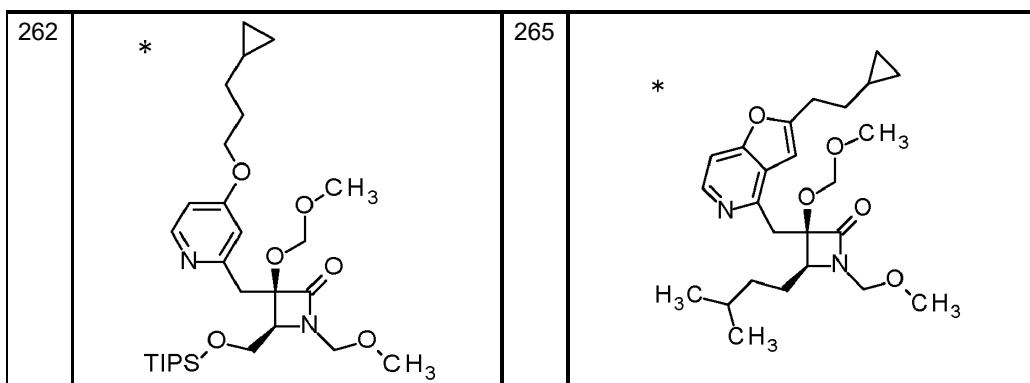
5 [Tabla 7-27]



<p>252</p>	<p>#</p> 	<p>256</p>	<p>*</p> 
<p>253</p>	<p>*</p> 	<p>257</p>	<p>*</p> 
<p>254</p>	<p>*</p> 	<p>258</p>	<p>*</p> 
<p>255</p>	<p>*</p> 	<p>259</p>	<p>*</p> 

[Tabla 7-28]

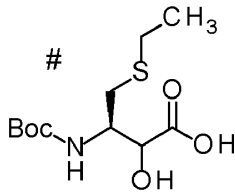
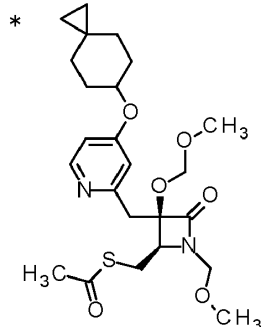
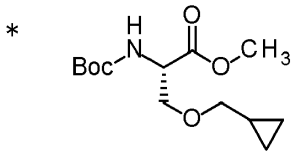
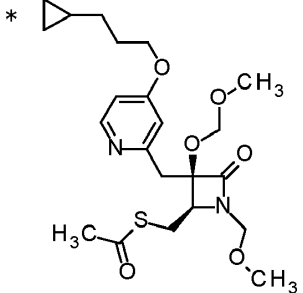
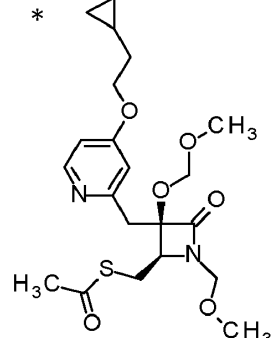
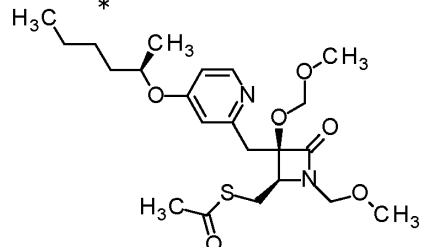
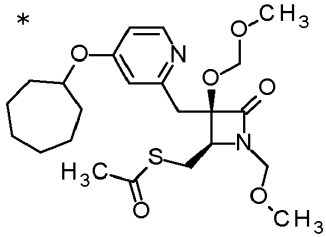
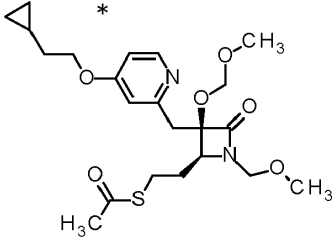
PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
<p>260</p>	<p>*</p> 	<p>263</p>	<p>*</p> 
<p>261</p>	<p>*</p> 	<p>264</p>	<p>*</p> 



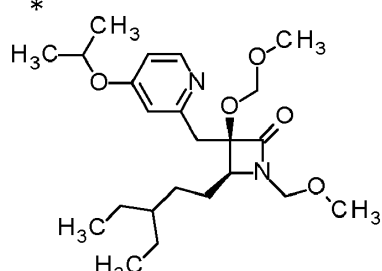
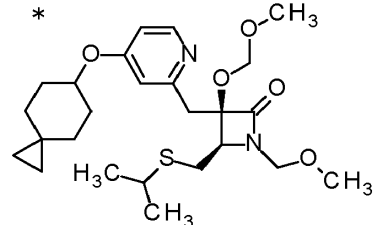
[Tabla 7-29]

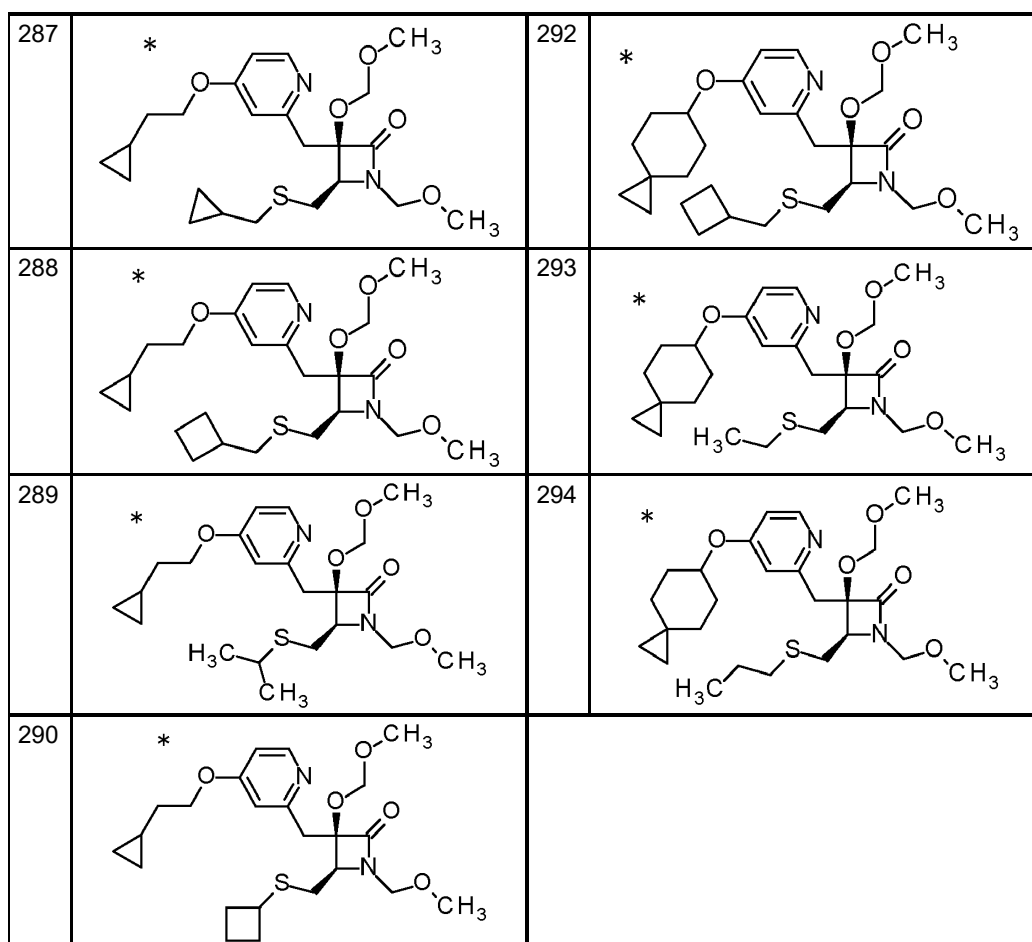
PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
266	* 	272	*
267	* 	273	*
268	# 	274	#
269	* 	275	#
270	* 	276	#
271	* 	277	#

5 [Tabla 7-30]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
278		282	
279		283	
280		284	
281		285	

[Tabla 7-31]

PEj.	Estr.	PEj.	Estr.
286		291	



[Tabla 8-1]

PEj.	PSin	DATOS
1	-	ESI+: 435,2
2	-	ESI+: 477,2
3	-	ESI+: 254,2 [M+Na] ⁺
4	-	ESI+: 298,2 [M+Na] ⁺
5	-	ESI+: 429,1
6	-	ESI+: 234,0, 236,0
7	-	ESI+: 339,3
8	-	ESI+: 551,1
9	-	ESI+: 189,1
10	-	ESI+: 194,1
11	-	ESI+: 479,3
12	-	ESI+: 464,4
13	-	ESI+: 462,3
14	-	ESI+: 230,1
15	-	ESI+: 248,1, 250,1
16	-	¹ H-RMN (400 M Hz, CDCl ₃) δ ppm: 3,89 (3H, s), 4,56 (2H, s), 4,60 (2H, s), 4,73 (2H, s), 6,75 (1H, s), 7,27 - 7,40 (5H, m), 8,41 (1H, s)
17	-	ESI+: 422,3
18	-	ESI+: 276,2, 278,2

ES 2 788 713 T3

19	-	ESI+: 244,0
20	-	ESI+: 260,2
21	-	ESI+: 324,3 [M+Na] ⁺
22	-	ESI+: 284,1, 286,1
23	-	ESI+: 565,5
24	-	ESI+: 505,4
25	-	ESI+: 436,4
26	-	ESI+: 287,1, 289,1
27	-	ESI+: 258,1
28	-	ESI+: 214,1
29	-	ESI+: 298,2
30	-	Cl ⁺ : 266,1
31	-	ESI+: 206,1
32	-	ESI+: 384,3 [M+Na] ⁺
33	-	ESI+: 409,2

[Tabla 8-2]

PEj.	PSin	DATOS	PEj.	PSin	DATOS
34	-	ESI+: 479,3	65	-	ESI+: 437,4
35	-	ESI+: 487,3	66	-	ESI+: 423,4
36	-	ESI+: 519,2	67	-	ESI+: 213,1
37	-	ESI+: 425,3	68	-	ESI+: 357,2, 359,2
38	-	Cl ⁺ : 230,1	69	-	ESI+: 446,4
39	-	ESI+: 318,2	70	-	ESI+: 353,3
40	-	ESI+: 320,3	71	-	ESI+: 526,2
41	-	ESI+: 197,1	72	-	ESI+: 443,4
42	-	ESI+: 383,2, 385,2	73	-	ESI+: 463,2
43	-	ESI+: 248,1	74	-	Cl ⁺ : 167,1
44	-	ESI+: 204,0	75	-	ESI+: 188,1
45	-	ESI+: 300,2	76	5	ESI+: 481,3
46	-	ESI+: 487,4	77	1	ESI+: 443,3
47	-	ESI+: 545,1	78	1	ESI+: 459,3
48	-	ESI+: 485,4	79	1	ESI+: 411,2
49	-	ESI+: 485,2	80	1	ESI+: 497,1
50	-	ESI+: 449,3	81	1	ESI+: 423,2
51	-	ESI+: 460,2	82	1	ESI+: 447,2
52	-	ESI+: 356,1 [M+Na] ⁺	83	1	ESI+: 421,3
53(1)	-	ESI+: 288,2	84	1	ESI+: 421,4
53(2)	-	ESI+: 288,2	85	2	ESI+: 449,4
54	-	ESI+: 228,2	86	2	ESI+: 551,4
55	-	ESI+: 543,5	87	3	ESI+: 246,1
56(1)	-	ESI+: 313,2 [M+Na] ⁺	88	4	ESI+: 278,1
56(2)	-	ESI+: 313,2 [M+Na] ⁺	89	4	ESI+: 330,0, 332,0
57	-	ESI+: 503,3	90	5	ESI+: 367,2
58	-	ESI+: 157,0	91	5	ESI+: 421,3

ES 2 788 713 T3

59(1)	-	ESI+: 505,4	92	5	ESI+: 556,3
59(2)	-	ESI+: 505,4	93	5	ESI+: 467,3
60	-	ESI+: 269,1	94	5	ESI+: 435,3
61	-	ESI+: 345,2	95	5	ESI+: 457,4
62	-	ESI+: 481,4	96	5	ESI+: 519,1, 521,1
63	-	ESI+: 372,2 [M+Na] ⁺	97	5	ESI+: 473,4
64	-	ESI+: 242,1	98	5	ESI+: 471,2

[Tabla 8-3]

PEj.	PSin	DATOS	PEj.	PSin	DATOS
99	5	ESI+: 435,2	134	9	ESI+: 255,1
100	5	ESI+: 461,2	135	9	ESI+: 201,1
101	5	ESI+: 419,2	136	9	ESI+: 215,1
102	5	ESI+: 433,3	137	9	ESI+: 217,2
103	5	ESI+: 431,2, 433,2	138	9	ESI+: 261,1
104	5	ESI+: 455,2	139	10	ESI+: 343,2
105	5	ESI+: 473,4	140	10	ESI+: 244,0
106	5	ESI+: 443,3	141	10	ESI+: 260,1
107	5	ESI+: 559,2	142	10	ESI+: 206,0
108	5	ESI+: 551,4	143	10	ESI+: 220,1
109	5	ESI+: 479,4	144	10	ESI+: 222,1
110	5	ESI+: 381,3	145	10	ESI+: 266,1
111	5	ESI+: 465,3	146	10	ESI+: 233,2
112	5	ESI+: 449,3	147	10	ESI+: 218,1
113	5	ESI+: 433,3	148	14	ESI+: 258,1
114	6	ESI+: 226,1, 228,1	149	21	ESI+: 324,2 [M+Na] ⁺
115	6	ESI+: 361,2, 363,2	150	23	ESI+: 537,3
116	6	ESI+: 240,2, 242,2	151	24	ESI+: 501,4
117	6	ESI+: 262,2, 264,1	152	26	APCI/ESI+: 355,1, 357,1
118	6	ESI+: 278,2, 280,2	153	27	ESI+: 340,2
119	6	ESI+: 224,1, 226,1	154	27	ESI+: 338,2
120	6	ESI+: 238,0, 240,0	155	27	ESI+: 272,1
121	6	ESI+: 260,0, 262,0	156	27	ESI+: 272,3
122	6	ESI+: 278,1, 280,1	157	28	ESI+: 234,1
123	6	ESI+: 240,0, 242,0	158	28	ESI+: 232,2
124	6	ESI+: 284,2, 286,2	159	29	ESI+: 258,1 [M+Na] ⁺
125	6	ESI+: 212,0, 214,0	160	30	ESI+: 204,1
126	6	ESI+: 278,2, 280,2	161	33	ESI+: 395,1
127	7	ESI+: 158,0	162	33	ESI+: 395,1
128	7	ESI+: 469,2	163	33	ESI+: 381,2
129	8	ESI+: 549,3, 551,3	164	33	ESI+: 423,3
130	8	ESI+: 515,4	165	34	ESI+: 491,3
131	8	ESI+: 519,2	166	34	ESI+: 477,4
132	9	ESI+: 338,2	167	34	ESI+: 463,2
133	9	ESI+: 239,1	168	34	ESI+: 463,4

[Tabla 8-4]

PEj.	PSin	DATOS
169	36	EI: 209,8
170	39	ESI+: 272,2
171	40	ESI+: 276,3
172	40	ESI+: 274,3
173	41	ESI+: 223,2
174	41	ESI+: 281,1, 283,1
175	41	ESI+: 223,1
176	42	ESI+: 325,3
177	42	ESI+: 325,2
178	43	ESI+: 286,0, 288,0
179	43	ESI+: 228,1
180	43	ESI+: 228,1
181	45	ESI+: 486,3
182	45	ESI+: 526,3
183	45	ESI+: 504,2
184	46	ESI+: 487,2
185	46	ESI+: 489,3
186	46	¹ H-RMN (400 M Hz, CDCl ₃) δ ppm: 0,93 (3H, d, J= 6,3 Hz), 1,01 - 1,17 (2H, m), 1,38 - 1,49 (3H, m), 1,73 - 1,87 (2H, m), 2,06 - 2,14 (2H, m), 3,11 (3H, s), 3,28 - 3,32 (2H, m), 3,38 (3H, s), 4,15 - 4,26 (2H, m), 4,36 - 4,60 (4H, m), 5,00 (1H, d, J= 6,7 Hz), 5,14 (1H, d, J= 6,7 Hz), 6,19 (1H, t, J= 2,1 Hz), 6,62 (1H, dd, J= 5,9, 2,2 Hz), 6,70 (1H, d, J= 2,2 Hz), 7,40 (1H, d, J= 2,1 Hz), 7,47 - 7,50 (1H, m), 8,25 (1H, d, J= 5,9 Hz)
187	53	ESI+: 237,1, 239,1
188	62	ESI+: 517,3
189	62	ESI+: 518,4
190	62	ESI+: 595,4
191	65	ESI+: 435,4
192	65	ESI+: 437,4
193	65	ESI+: 537,4
194	68	APCI/ESI+: 425,1, 427,1

5 [Tabla 8-5]

PEj.	PSin	DATOS	PEj.	PSin	DATOS
195(1)	-	ESI+: 272,1	228	24	ESI+: 521,3
195(2)	-	ESI+: 302,1	229	24	ESI+: 547,3
196	-	ESI+: 525,3	230	24	ESI+: 559,3
197	-	ESI+: 450,0, 451,9, 454,0 [M+Na] ⁺	231	24	ESI+: 517,4
198	-	ESI-: 302,1 [M-H] ⁻	232	24	ESI+: 519,4
199	-	ESI+: 314,0 [M+Na] ⁺	233	24	ESI+: 523,3
200	-	ESI+: 328,2 [M+Na] ⁺	234	24	ESI+: 523,4
201	-	ESI+: 294,1 [M+Na] ⁺	235	27	ESI+: 325,2
202	-	ESI+: 288,1	236	27	ESI+: 244,2
203	-	ESI+: 539,4	237	28	ESI+: 200,1

ES 2 788 713 T3

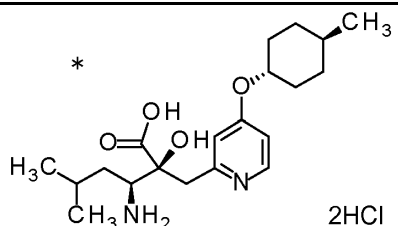
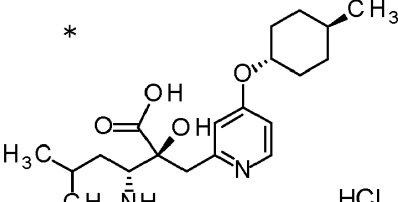
204	-	ESI+: 555,3	238	33	ESI+: 425,3
205	-	ESI+: 467,1	239	33	ESI+: 421,3
206	-	ESI+: 453,3	240	33	ESI+: 395,3
207	-	ESI+: 229,1	241	33	ESI+: 409,3
208	-	ESI+: 399,0, 401,0	242	33	ESI+: 397,4
209	-	ESI+: 278,1	243	33	ESI+: 395,2
210	-	ESI+: 306,2	244	34	ESI+: 437,3
211	-	ESI+: 264,0	245	34	ESI+: 449,3
212	-	ESI+: 300,1 [M+Na] ⁺	246	35	ESI+: 459,2
213	-	ESI+: 272,0 [M+Na] ⁺	247	35	ESI+: 499,2
214	5	ESI+: 477,2	248	35	ESI+: 473,2
215	7	ESI+: 281,1	249	35	ESI+: 487,4
216	9	ESI+: 205,1	250	35	ESI+: 475,1
217	9	ESI+: 203,1	251	35	ESI+: 473,1
218	9	ESI+: 229,2	252	39	ESI+: 304,1
219	10	ESI+: 210,1	253	41	ESI+: 223,1
220	10	ESI+: 208,1	254	43	ESI+: 228,1
221	10	ESI+: 234,1	255	61	ESI+: 371,2
222	10	ESI+: 234,0	256	65	ESI+: 493,3
223	21	ESI+: 330,1	257	66	ESI+: 521,3
224	21	ESI+: 366,2 [M+Na] ⁺	258	66	ESI+: 521,3
225	21	ESI+: 342,1 [M+Na] ⁺	259	68	ESI+: 427,2
226	21	ESI+: 338,1 [M+Na] ⁺	260	5	ESI+: 565,5
227	21	ESI+: 336,1 [M+Na] ⁺	261	69	ESI+: 577,4

[Tabla 8-6]

PEj.	PSin	DATOS
262	69	ESI+: 551,4
263	69	ESI+: 553,4
264	69	ESI+: 509,3
265	69	ESI+: 445,4
266	69	ESI+: 471,3
267	69	ESI+: 447,3
268	21	ESI+: 342,1 [M+Na] ⁺
269	197	ESI+: 436,0, 438,0, 440,0 [M+Na] ⁺
270	197	ESI+: 426,0, 428,0, 430,0 [M+Na] ⁺
271	197	ESI-: 397,9, 399,9, 401,9 [M-H] ⁻
272	197	ESI+: 419,9, 421,9, 423,9 [M+Na] ⁺
273	197	ESI+: 425,9, 427,9, 429,9 [M+Na] ⁺
274	198	ESI+: 290,1
275	198	ESI+: 302,1 [M+Na] ⁺
276	198	ESI+: 298,2 [M+Na] ⁺
277	198	ESI+: 296,2 [M+Na] ⁺
278	198	ESI-: 278,0 [M-H] ⁻
279	202	ESI+: 296,2 [M+Na] ⁺

280	205	ESI+: 439,2
281	205	ESI+: 467,3
282	205	ESI+: 479,3
283	205	ESI+: 453,3
284	205	ESI+: 455,3
285	205	ESI+: 453,1
286	5	ESI+: 423,2
287	212	ESI+: 451,2
288	212	ESI+: 465,3
289	212	ESI+: 439,3
290	212	ESI+: 451,2
291	212	ESI+: 479,3
292	212	ESI+: 505,4
293	212	ESI+: 465,3
294	212	ESI+: 479,3

[Tabla 9]

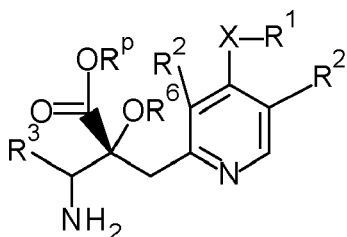
REj.	Estr.	DATOS
1	<p>*</p>  <p>2HCl</p>	ESI+: 365,2
2	<p>*</p>  <p>HCl</p>	ESI+: 365,2

5 Aplicabilidad industrial

El compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo tiene actividad inhibitora frente a P-LAP, es decir la enzima de metabolización 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 nicturia y también se espera que se use como agente para tratar cualquier otra disfunción urinaria o poliuria asociada con un nivel de AVP disminuido, tal como polaquiuria, incontinencia urinaria y enuresis nocturna.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por la fórmula (I) o sal del mismo:



(I)

en la que, X es O, S o NR⁴;

R⁴ es H, alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G¹, cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G², -(alquilen C₁₋₁₀)-(cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G²), -C(O)-(alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G¹), -C(O)-(cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G²), o -C(O)-(alquilen C₁₋₁₀)-(cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G²), o R⁴ forma junto con el -NR¹ adyacente, como -NR¹R⁴, un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros, en el que el grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno puede estar condensado con un anillo de benceno y tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G⁴;

R¹ es H, alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G¹, -(alquilen C₁₋₁₀)-X¹¹-(alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G¹), R¹¹, -(alquilen C₁₋₁₀)-R¹¹, -(alquilen C₁₋₁₀)-X¹¹-R¹¹ o -(alquilen C₁₋₁₀)-X¹¹-(alquilen C₁₋₁₀)-R¹¹;

R² son iguales o diferentes unos con respecto a otros y son H, alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G¹, halógeno, OH, SH, -O-(alquilo C₁₋₁₀), -O-(alquilen C₁₋₁₀)-arilo, -O-arilo, -S-(alquilo C₁₋₁₀), -S-(alquilen C₁₋₁₀)-arilo, -S-arilo, -O-(haloalquilo C₁₋₁₀), -C(O)-(alquilo C₁₋₁₀), -S(O)₂-(alquilo C₁₋₁₀), -S(O)-(alquilo C₁₋₁₀), NO₂, -NH₂, -NH-(alquilo C₁₋₁₀), -N(alquilo C₁₋₁₀)₂, -NH-arilo, -N(alquil C₁₋₁₀)-arilo, -C(O)OH, -C(O)O-(alquilo C₁₋₁₀), -CHO, -C(O)NH₂, -C(O)NH-(alquilo C₁₋₁₀), -C(O)N(alquilo C₁₋₁₀)₂, CN, -(alquilen C₁₋₁₀)-X²¹-(alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G¹), cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G², cicloalqueno C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G² y que puede estar condensado con un anillo de benceno que tiene opcionalmente de uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo G³, arilo que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G⁵, -(alquilen C₁₋₁₀)-R²¹, -(alquilen C₁₋₁₀)-X²¹-R²¹ o -(alquilen C₁₋₁₀)-X²¹-(alquilen C₁₋₁₀)-R²¹;

R³ es R³², -(alquilen C₁₋₁₀)-X³¹-R³², -(alquilen C₂₋₆)-X³¹-R³², R³¹, -(alquilen C₁₋₁₀)-R³¹, -(alquilen C₁₋₁₀)-X³¹-R³¹, -(alquilen C₁₋₁₀)-X³¹-(alquilen C₁₋₁₀)-R³¹, -(alquilen C₂₋₆)-R³¹, -(alquilen C₂₋₆)-R³¹ o -CH=(heterociclo monocíclico saturado);

X¹¹, X²¹ y X³¹ son iguales o diferentes unos con respecto a otros y son O o S(O)_n, en el que n es 0, 1 ó 2;

R¹¹, R²¹ y R³¹ son iguales o diferentes unos con respecto a otros y son cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G², cicloalqueno C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G² y que puede estar condensado con un anillo de benceno que tiene opcionalmente de uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo G³, arilo que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G⁵, o grupo heterocíclico mono o bicíclico que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G⁵;

R³² es alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G¹, alqueno C₂₋₈ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G¹ o alquino C₂₋₆ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G¹;

R^p es H o un grupo éster y R⁶ es H; o R^p y R⁶ están unidos entre sí para formar, junto con -O-C(=O)-C-O- al que están unidos, 2,2-di(alquil C₁₋₁₀)-4-oxo-1,3-dioxolan-5,5-diilo;

si R³ es alquilo C₁₋₁₀ que está opcionalmente sustituido con de uno a cinco halógenos, -X-R¹ está

opcionalmente unido a uno cualquiera de los R² unidos a un anillo de piridina al que también está unido -X-R¹, para constituir un grupo representado por una cualquiera de las fórmulas -X^b-(CH₂)_m-Y-, -X^b-CH=CH-, -X^b-CH=N- y -X^b-N=CH- y formar un heterociclo condensado con el anillo de piridina, en el que m es un número entero de 1 a 3, X^b es O, S o NH, Y es CH₂, O, S o NH y el heterociclo tiene opcionalmente de uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G²; -(alquilen C₁₋₁₀)-(cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G²); y los sustituyentes definidos en el grupo G³; en sustitución de uno o más átomos de H unidos al/a los átomo(s) de anillo del heterociclo;

-X-R¹ está opcionalmente unido a R³ para formar un grupo representado por la fórmula -X-(cadena de carbono C₅₋₁₅)-, en el que la cadena de carbono C₅₋₁₅ tiene opcionalmente de uno a dos átomos de O o S en sustitución de átomo(s) de C, tiene opcionalmente de uno a cinco enlaces insaturados y tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G⁴;

el grupo G¹ consiste en halógeno, OH, SH, -O-(alquilo C₁₋₁₀), -O-(alquilen C₁₋₁₀)-arilo, -O-arilo, -S-(alquilo C₁₋₁₀), -S-(alquilen C₁₋₁₀)-arilo, -S-arilo, -O-(haloalquilo C₁₋₁₀), -C(O)-(alquilo C₁₋₁₀), -C(O)-arilo, -S(O)₂-(alquilo C₁₋₁₀), -S(O)-(alquilo C₁₋₁₀), NO₂, -NH₂, -NH-(alquilo C₁₋₁₀), -N(alquilo C₁₋₁₀)₂, -NH-arilo, -N(alquil C₁₋₁₀)-arilo, -C(O)OH, -C(O)O-(alquilo C₁₋₁₀), -CHO, -C(O)NH₂, -C(O)NH-(alquilo C₁₋₁₀), -C(O)N(alquilo C₁₋₁₀)₂, -C(O)NH-arilo y CN;

los grupos G² y G⁴ consisten en los sustituyentes en el grupo G¹, alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G¹, -O-(alquilen C₂₋₃)-O- y -O-(alquilen C₃₋₄);

el grupo G³ consiste en los sustituyentes en el grupo G¹ y alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G¹; y

el grupo G⁵ consiste en: i) los sustituyentes en el grupo G¹; ii) alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₈ y alquino C₂₋₆, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G¹; iii) -(alquilen C₁₋₁₀)-O-(alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₈ o alquino C₂₋₆, que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G¹); iv) cicloalquilo C₃₋₁₂ y cicloalqueno C₃₋₁₂ que puede estar condensado con un anillo de benceno que tiene opcionalmente de uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo G³, el cicloalquilo C₃₋₁₂ y el cicloalqueno C₃₋₁₂ tienen opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G²; v) arilo que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G³; vi) grupo heterocíclico mono o bicíclico que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G³; vii) -(alquilen C₁₋₁₀)-R^G; viii) -(alquilen C₁₋₁₀)-O-R^G; ix) -C(O)-R^G; x) -C(O)-O-R^G; xi) -C(O)-O-(alquilen C₁₋₁₀)-R^G; y xii) -S(O)₂-R^G, en los que los R^G son iguales o diferentes unos con respecto a otros y son cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G², cicloalqueno C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G² y que puede estar condensado con un anillo de benceno que tiene opcionalmente de uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo G³, arilo que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G³, o un grupo heterocíclico mono o bicíclico que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G³.

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

X es O, S o NR⁴;

R⁴ es H; alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, OH y -O-(alquilo C₁₋₁₀); cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, halógeno, OH y -O-(alquilo C₁₋₁₀); -(alquilen C₁₋₁₀)-(cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, halógeno, OH y -O-(alquilo C₁₋₁₀)); -C(O)-(alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, OH y -O-(alquilo C₁₋₁₀)); -C(O)-(cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, halógeno, OH y -O-(alquilo C₁₋₁₀)); o -C(O)-(alquilen C₁₋₁₀)-(cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, halógeno, OH y -O-(alquilo C₁₋₁₀)); o R⁴ forma junto con el -NR¹ adyacente, como -NR¹R⁴, un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros, en el que el grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno puede estar condensado con un anillo de benceno y tiene opcionalmente de uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, halógeno, OH y -O-(alquilo C₁₋₁₀);

R¹ es H; alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y OH; -(alquilen C₁₋₁₀)-X¹¹-(alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, OH, -O-(alquilo C₁₋₁₀) y -O-(haloalquilo C₁₋₁₀)); cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno, haloalquilo C₁₋₁₀, OH, -O-(alquilo C₁₋₁₀), -O-(haloalquilo C₁₋₁₀), -O-

(alquilen C₂₋₃)-O- y -O-(alquilen C₃₋₄); cicloalqueno C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, halógeno, haloalquilo C₁₋₁₀, OH, -O-(alquilo C₁₋₁₀) y -O-(haloalquilo C₁₋₁₀) y que puede estar condensado con un anillo de benceno; arilo que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, halógeno, haloalquilo C₁₋₁₀, OH, -O-(alquilo C₁₋₁₀) y -O-(haloalquilo C₁₋₁₀); grupo heterocíclico mono o bicíclico que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, halógeno, haloalquilo C₁₋₁₀, OH, -O-(alquilo C₁₋₁₀), -O-(haloalquilo C₁₋₁₀), -C(O)-(alquilo C₁₋₁₀) y -C(O)-O-(alquilen C₁₋₁₀)-arilo; -(alquilen C₁₋₁₀)-R¹¹; -(alquilen C₁₋₁₀)-X¹¹-R¹¹; o -(alquilen C₁₋₁₀)-X¹¹-(alquilen C₁₋₁₀)-R¹¹;

R¹¹ es cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, halógeno, haloalquilo C₁₋₁₀, OH, -O-(alquilo C₁₋₁₀), -O-(haloalquilo C₁₋₁₀), -O-(alquilen C₂₋₃)-O- y -O-(alquilen C₃₋₄); cicloalqueno C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, halógeno, haloalquilo C₁₋₁₀, OH, -O-(alquilo C₁₋₁₀) y -O-(haloalquilo C₁₋₁₀) y que puede estar condensado con un anillo de benceno; arilo que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, halógeno, haloalquilo C₁₋₁₀, OH, -O-(alquilo C₁₋₁₀) y -O-(haloalquilo C₁₋₁₀); o grupo heterocíclico mono o bicíclico que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, halógeno, haloalquilo C₁₋₁₀, OH, -O-(alquilo C₁₋₁₀) y -O-(haloalquilo C₁₋₁₀); y

X¹¹ es O o S;

R² son iguales o diferentes unos con respecto a otros y son H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, halógeno, OH, -O-(alquilo C₁₋₁₀), -O-(alquilen C₁₋₁₀)-arilo, -O-arilo, -S-(alquilo C₁₋₁₀), -O-(haloalquilo C₁₋₁₀), -(alquilen C₁₋₁₀)-O-(alquilo C₁₋₁₀), cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀ y halógeno, -(alquilen C₁₋₁₀)-(cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀ y halógeno), -(alquilen C₁₋₁₀)-O-(cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀ y halógeno), -(alquilen C₁₋₁₀)-O-(alquilen C₁₋₁₀)-(cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀ y halógeno), -(alquilen C₁₋₁₀)-(arilo que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀ y halógeno), -(alquilen C₁₋₁₀)-O-(arilo que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀ y halógeno) o -(alquilen C₁₋₁₀)-O-(alquilen C₁₋₁₀)-(arilo que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀ y halógeno);

R³ es alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y OH, alqueno C₂₋₈ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y OH, alquino C₂₋₆ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y OH, -(alquilen C₁₋₁₀)-X³¹-(alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, OH, -O-(alquilo C₁₋₁₀) y -O-(haloalquilo C₁₋₁₀)), -(alquilen C₁₋₁₀)-X³¹-(alqueno C₂₋₈ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, OH, -O-(alquilo C₁₋₁₀) y -O-(haloalquilo C₁₋₁₀)), -(alquilen C₁₋₁₀)-O-(alquino C₂₋₆ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, OH, -O-(alquilo C₁₋₁₀) y -O-(haloalquilo C₁₋₁₀)), -(alquilen C₁₋₁₀)-O-(alqueno C₂₋₈ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, OH, -O-(alquilo C₁₋₁₀) y -O-(haloalquilo C₁₋₁₀)), -(alquilen C₁₋₁₀)-O-(alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, OH, -O-(alquilo C₁₋₁₀) y -O-(haloalquilo C₁₋₁₀)), R³¹, -(alquilen C₁₋₁₀)-R³¹, -(alquilen C₁₋₁₀)-X³¹-R³¹, -(alquilen C₁₋₁₀)-X³¹-(alquilen C₁₋₁₀)-R³¹, -(alquilen C₂₋₆)-R³¹ o -CH=(heterociclo monocíclico saturado);

R³¹ es cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G², cicloalqueno C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G² y que puede estar condensado con un anillo de benceno que tiene opcionalmente de uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo G³, arilo que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G⁵, o grupo heterocíclico mono o bicíclico que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G⁵;

X³¹ es O o S(O)_n; n es 0, 1 ó 2;

el grupo G² consiste en alquilo C₁₋₁₀, halógeno, haloalquilo C₁₋₁₀, OH, -O-(alquilo C₁₋₁₀) y -O-(haloalquilo C₁₋₁₀);

el grupo G⁵ consiste en i) halógeno, OH, SH, -O-(alquilo C₁₋₁₀), -O-(alquilen C₁₋₁₀)-arilo, -O-arilo, -S-(alquilo C₁₋₁₀), -O-(haloalquilo C₁₋₁₀), -C(O)-(alquilo C₁₋₁₀), -S(O)₂-(alquilo C₁₋₁₀) y CN; ii) alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₈ y alquino C₂₋₆; iii) -(alquilen C₁₋₁₀)-O-(alquilo C₁₋₁₀), -(alquilen C₁₋₁₀)-O-(haloalquilo C₁₋₁₀)

y -(alquilen C₁₋₁₀)-O-(alquilo C₁₋₁₀ sustituido con uno o más grupos hidroxilo); iv) cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G² y cicloalqueno C₃₋₁₂ que puede estar condensado con un anillo de benceno; v) arilo que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G³; vi) grupos heterocíclicos mono o bicíclicos que tienen opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G³; vii) -(alquilen C₁₋₁₀)-R^G; viii) -(alquilen C₁₋₁₀)-O-R^G; ix) -C(O)-R^G; y x) -S(O)₂-R^G, en los que los R^G son iguales o diferentes unos con respecto a otros y son cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G², cicloalqueno C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G² y puede estar condensado con un anillo de benceno que tiene opcionalmente de uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo G³, arilo que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G³, o un grupo heterocíclico mono o bicíclico que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo G³;

el grupo G³ consiste en alquilo C₁₋₁₀, halógeno, haloalquilo C₁₋₁₀, OH, -O-(alquilo C₁₋₁₀), -O-(haloalquilo C₁₋₁₀), -C(O)-(alquilo C₁₋₁₀) y -S(O)₂-(alquilo C₁₋₁₀); y

R^P es H, o un grupo éster seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₈, haloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈, (alquil C₁₋₁₀)-O-bencilo, nitrobenzilo, (alquil C₁₋₁₀)-O-benzhidrido, benzhidrido, -(alquilen C₁₋₁₀)-O-C(O)-(alquilo C₁₋₁₀), -(alquilen C₁₋₁₀)-C(O)-(alqueno C₂₋₈), -(alquilen C₁₋₁₀)-O-C(O)-O-(cicloalquilo C₃₋₈), -(alquilen C₁₋₁₀)-O-C(O)-(alqueno C₂₋₈), -(alquilen C₁₋₁₀)-O-C(O)-(alquilen C₁₋₁₀)-O-(alquilo C₁₋₁₀), -(alquilen C₁₋₁₀)-O-(alquilo C₁₋₁₀), -(alquilen C₁₋₁₀)-O-(alquilen C₁₋₁₀)-O-(alquilo C₁₋₁₀), -(alquilen C₁₋₁₀)-O-C(O)-O-(alquilo C₁₋₁₀), -(alquilen C₁₋₁₀)-O-C(O)-O-(alquilen C₁₋₁₀)-O-(alquilo C₁₋₁₀), -(alquilen C₁₋₁₀)-O-benzoílo, -(alquilen C₁₋₁₀)-N(alquilo C₁₋₁₀)₂, 2-oxotetrahidrofuran-5-ilo, 2-oxo-5-alquil-1,3-dioxolan-4-ilmetilo, tetrahidrofuranilcarboniloximetilo y 3-ftalidilo y R⁶ es H; o R^P y R⁶ están unidos entre sí para formar, junto con -O-C(=O)-C-O- al que están unidos, 2,2-di(alquil C₁₋₁₀)-4-oxo-1,3-dioxolan-5,5-diílo;

si R³ es alquilo C₁₋₁₀ que está opcionalmente sustituido con de uno a cinco halógenos, -X-R¹ está opcionalmente unido a uno cualquiera de los R² unidos a un anillo de piridina al que también está unido -X-R¹, para constituir un grupo representado por una cualquiera de las fórmulas -X^b-(CH₂)_m-Y-, -X^b-CH=CH-, -X^b-CH=N- y -X^b-N=CH- y formar un heterociclo condensado con el anillo de piridina, en el que m es un número entero de 1 a 2; X^b es O, S o NH; Y es CH₂, O, S o NH; y el heterociclo tiene opcionalmente de uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, halógeno, haloalquilo C₁₋₁₀, OH, -O-(alquilo C₁₋₁₀), -O-(haloalquilo C₁₋₁₀), -O-(alquilen C₂₋₃)-O- y -O-(alquilen C₃₋₄)-; -(alquilen C₁₋₁₀)-(cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, halógeno, haloalquilo C₁₋₁₀, OH, -O-(alquilo C₁₋₁₀), -O-(haloalquilo C₁₋₁₀), -O-(alquilen C₂₋₃)-O- y -O-(alquilen C₃₋₄)-); alquilo C₁₋₁₀; halógeno; haloalquilo C₁₋₁₀; OH; -O-(alquilo C₁₋₁₀); -O-(alquilen C₁₋₁₀)-arilo; -O-arilo; -S-(alquilo C₁₋₁₀); y -O-(haloalquilo C₁₋₁₀); en sustitución de uno o más átomos de H unidos al/a los átomo(s) de anillo del heterociclo; y

-X-R¹ está opcionalmente unido a R³ para formar -X-(alquilen C₅₋₁₁)-O-(alquilen C₁₋₃)- o -X-(alquilen C₅₋₁₁)-O-(alquilen C₁₋₃)-.

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

X es O, S o NR⁴;

R⁴ es H, alquilo C₁₋₁₀ que está opcionalmente sustituido con de uno a cinco halógenos, cicloalquilo C₃₋₁₂ o -C(O)-(cicloalquilo C₃₋₁₂ que está opcionalmente sustituido con de uno a cinco alquilos C₁₋₁₀); o R⁴ forma junto con el -NR¹ adyacente, como -NR¹R⁴, un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno de 4 a 8 miembros, en el que el grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno puede estar condensado con un anillo de benceno y está opcionalmente sustituido con de uno a cinco alquilos C₁₋₁₀;

R¹ es H; alquilo C₁₋₁₀; -(alquilen C₁₋₁₀)-O-(alquilo C₁₋₁₀); cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, halógeno y -O-(alquilen C₃₋₄)-; cicloalqueno C₅₋₆ condensado con un anillo de benceno, arilo que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y -O-(alquilo C₁₋₁₀); grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, -C(O)-(alquilo C₁₋₁₀) y -C(O)-O-(alquilen C₁₋₁₀)-arilo; -(alquilen C₁₋₁₀)-R¹¹; -(alquilen C₁₋₁₀)-O-(cicloalquilo C₃₋₁₂); -(alquilen C₁₋₁₀)-O-arilo o -(alquilen C₁₋₁₀)-O-(alquilen C₁₋₁₀)-arilo;

R¹¹ es cicloalquilo C₃₋₁₂ que está opcionalmente sustituido con de uno a cinco alquilos C₁₋₁₀, arilo que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo C₁₋₁₀, -O-(alquilo C₁₋₁₀) y -O-(haloalquilo C₁₋₁₀), o grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 6 miembros que está opcionalmente sustituido con de uno a cinco alquilos C₁₋₁₀;

R² son iguales o diferentes unos con respecto a otros y son H, alquilo C₁₋₁₀, halógeno, -(alquilen C₁₋₁₀)-arilo,

o -(alquilen C₁₋₁₀)-O-(alquilen C₁₋₁₀)-arilo;

R³ es alquilo C₁₋₁₀ que está opcionalmente sustituido con de uno a cinco halógenos; -(alquilen C₁₋₁₀)-O-(alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y OH); -(alquilen C₁₋₁₀)-O-(alquilenilo C₂₋₈); arilo que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, CN, -(alquilen C₁₋₁₀)-O-(alquilo C₁₋₁₀), cicloalquilo C₃₋₈, arilo que está opcionalmente sustituido con -S(O)₂-(alquilo C₁₋₁₀), grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 6 miembros y -S(O)₂-(cicloalquilo C₃₋₈); -(alquilen C₁₋₁₀)-(cicloalquilo C₃₋₈); -(alquilen C₁₋₁₀)-(grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 6 miembros); -(alquilen C₁₋₁₀)-O-(cicloalquilo C₃₋₈); -(alquilen C₁₋₁₀)-O-{arilo que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -O-(alquilo C₁₋₁₀), CN y -(alquilen C₁₋₁₀)-O-(alquilo C₁₋₁₀)}; -(alquilen C₁₋₁₀)-O-(grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₁₀ y haloalquilo C₁₋₁₀); -(alquilen C₁₋₁₀)-O-(alquilen C₁₋₁₀)-arilo; -(alquilen C₁₋₁₀)-O-(alquilen C₁₋₁₀)-(cicloalquilo C₃₋₈); -(alquilen C₁₋₁₀)-S(O)_n-(alquilo C₁₋₁₀), en el que n es 0, 1 ó 2; -(alquilen C₁₋₁₀)-S-(cicloalquilo C₃₋₈); -(alquilen C₁₋₁₀)-S-(alquilen C₁₋₁₀)-(cicloalquilo C₃₋₈); -(alquilen C₂₋₆)-arilo; o -CH=(heterociclo monocíclico saturado); y

R^P es H o un alquilo C₁₋₁₀ y R⁶ es H; o R^P y R⁶ están unidos entre sí para formar, junto con -O-C(=O)-C-O- al que están unidos, 2,2-dimetil-4-oxo-1,3-dioxolan-5,5-diilo.

4. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 3;

en el que X es O o S; R¹ es alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ que está opcionalmente sustituido con de uno a tres alquilos C₁₋₁₀, -(alquilen C₁₋₁₀)-(cicloalquilo C₃₋₁₀ que está opcionalmente sustituido con de uno a tres alquilos C₁₋₁₀), o -(alquilen C₁₋₁₀)-arilo; R² representan H; R³ es alquilo C₁₋₁₀, -(alquilen C₁₋₁₀)-O-(alquilenilo C₂₋₈), -(alquilen C₁₋₁₀)-(cicloalquilo C₃₋₈), -(alquilen C₁₋₁₀)-O-(alquilen C₁₋₁₀)-(cicloalquilo C₃₋₈), -(alquilen C₁₋₁₀)-S-(alquilo C₁₋₁₀), -(alquilen C₁₋₁₀)-S-(alquilen C₁₋₁₀)-(cicloalquilo C₃₋₈) o -(alquilen C₁₋₁₀)-O-(piridilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco halógenos); R^P es H; y R⁶ es H,

o,

en el que X es O; R¹ es alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₁₀, o -(alquilen C₁₋₁₀)-(cicloalquilo C₃₋₁₀ que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₁₀); R² representan H; R³ es alquilo C₁₋₁₀, -(alquilen C₁₋₁₀)-(cicloalquilo C₃₋₈), -(alquilen C₁₋₁₀)-S-(alquilo C₁₋₁₀) o -(alquilen C₁₋₁₀)-S-(alquilen C₁₋₁₀)-(cicloalquilo C₃₋₈); R^P es H; y R⁶ es H.

5. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 2, en el que:

X es O o S;

R¹ es H; alquilo C₁₋₁₀; -(alquilen C₁₋₁₀)-O-(alquilo C₁₋₁₀); cicloalquilo C₃₋₁₂ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, halógeno y -O-(alquilenilo C₃₋₄); cicloalquilenilo C₅₋₆ condensado con un anillo de benceno; arilo que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y -O-(alquilo C₁₋₁₀); grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, -C(O)-(alquilo C₁₋₁₀) y -C(O)-O-(alquilen C₁₋₁₀)-arilo; -(alquilen C₁₋₁₀)-R¹¹; -(alquilen C₁₋₁₀)-O-(cicloalquilo C₃₋₁₂); -(alquilen C₁₋₁₀)-O-arilo o -(alquilen C₁₋₁₀)-O-(alquilen C₁₋₁₀)-arilo;

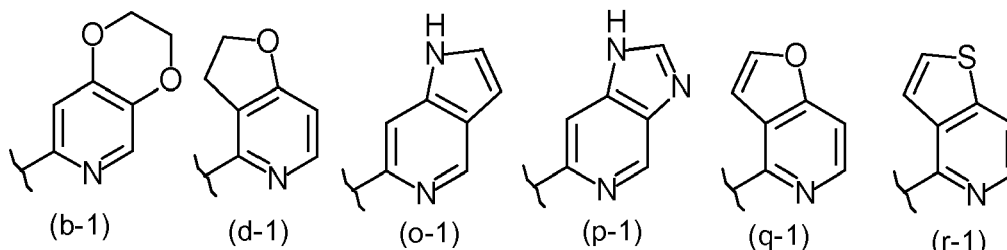
en el que R¹¹ es cicloalquilo C₃₋₁₂ que está opcionalmente sustituido con de uno a cinco alquilos C₁₋₁₀; arilo que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo C₁₋₁₀, -O-(alquilo C₁₋₁₀) y -O-(haloalquilo C₁₋₁₀); o grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 6 miembros que está opcionalmente sustituido con a cinco alquilos C₁₋₁₀;

R² son iguales o diferentes unos con respecto a otros y son H o alquilo C₁₋₁₀;

R³ es alquilo C₁₋₁₀ que está opcionalmente sustituido con de uno a cinco halógenos; -(alquilen C₁₋₁₀)-O-(alquilo C₁₋₁₀ que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y OH); -(alquilen C₁₋₁₀)-O-(alquilenilo C₂₋₈); -(alquilen C₁₋₁₀)-(cicloalquilo C₃₋₈); -(alquilen C₁₋₁₀)-O-(cicloalquilo C₃₋₈); -(alquilen C₁₋₁₀)-O-(alquilen C₁₋₁₀)-(cicloalquilo C₃₋₈); -(alquilen C₁₋₁₀)-S-(alquilo C₁₋₁₀); -(alquilen C₁₋₁₀)-S-(cicloalquilo C₃₋₈); -(alquilen C₁₋₁₀)-S-(alquilen C₁₋₁₀)-(cicloalquilo C₃₋₈); -(alquilen C₁₋₁₀)-O-{arilo que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -O-(alquilo C₁₋₁₀), CN y -(alquilen C₁₋₁₀)-O-(alquilo C₁₋₁₀)}; o -(alquilen C₁₋₁₀)-O-(grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene opcionalmente de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₁₀ y haloalquilo C₁₋₁₀);

R^P es H o alquilo C₁₋₁₀ y R⁶ es H;

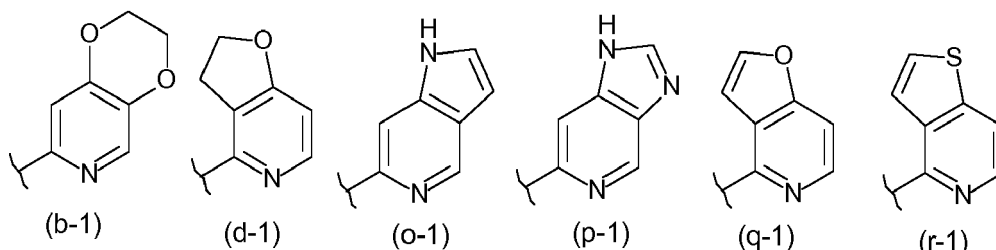
si R^3 es alquilo C_{1-10} que está opcionalmente sustituido con de uno a cinco halógenos, $-X-R^1$ está unido a uno cualquiera de los R^2 unidos a un anillo de piridina al que también está unido $-X-R^1$, para constituir un grupo representado por una cualquiera de las fórmulas $-O-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-$, $-NH-CH=CH-$, $-NH-CH=N-$, $-O-CH=CH-$ y $-S-CH=CH-$ y formar un heterociclo condensado con el anillo de piridina, en el que el heterociclo condensado con el anillo de piridina se selecciona del grupo que consiste en anillos representados por las fórmulas (b-1), (d-1), (o-1), (p-1), (q-1) y (r-1):



en las que el heterociclo tiene de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-(alquilen C_{1-10})-(cicloalquilo C_{3-12})$ y alquilo C_{1-10} , en sustitución de uno o más átomos de H unidos al/a los átomo(s) de anillo del heterociclo; y el otro R^2 es H.

6. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 2;

en el que R^3 es alquilo C_{1-10} que está opcionalmente sustituido con de uno a cinco halógenos; $-X-R^1$ está unido a uno cualquiera de los R^2 unidos a un anillo de piridina al que también está unido $-X-R^1$, para constituir un grupo representado por una cualquiera de las fórmulas $-O-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-$, $-NH-CH=CH-$, $-NH-CH=N-$, $-O-CH=CH-$ y $-S-CH=CH-$ y formar un heterociclo condensado con el anillo de piridina, en el que el heterociclo condensado con el anillo de piridina se selecciona del grupo que consiste en anillos representados por las fórmulas (b-1), (d-1), (o-1), (p-1), (q-1) y (r-1):



en las que el heterociclo tiene de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-(alquilen C_{1-10})-(cicloalquilo C_{3-12})$ y alquilo C_{1-10} , en sustitución de uno o más átomos de H unidos al/a los átomo(s) de anillo del heterociclo; el otro R^2 es H; R^P es H; y R^6 es H,

o,

en el que R^3 es alquilo C_{1-10} ; $-X-R^1$ está unido a uno cualquiera de los R^2 unidos a un anillo de piridina al que también está unido $-X-R^1$, para constituir un grupo representado por una cualquiera de las fórmulas $-O-CH_2-CH_2-$ y $-O-CH=CH-$ y formar un heterociclo condensado con el anillo de piridina tal como se representa por la fórmula (d-1) o (q-1) y el heterociclo tiene $-(alquilen C_{1-10})-(cicloalquilo C_{3-10})$ en sustitución del átomo de H unido al átomo de anillo del heterociclo; el otro R^2 es H; R^P es H; y R^6 es H.

7. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1, que es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los siguientes compuestos, o una sal de los mismos:

ácido (2R,3S)-3-amino-2-[[4-(2-ciclopropiletoxi)piridin-2-il]metil]-2-hidroxi-5-metilhexanoico;

ácido (2R,3S)-3-amino-2-[[4-(ciclohexiloxi)piridin-2-il]metil]-2-hidroxi-5-metilhexanoico;

ácido (2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-5-metil-2-[[4-(espiro[2,5]oct-6-iloxi)piridin-2-il]metil]hexanoico;

ácido (2R,3R)-3-amino-4-[(ciclopropilmetil)sulfanil]-2-hidroxi-2-[[4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il]metil]butanoico;

ácido (2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-5-metil-2-[[4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il]metil]hexanoico;

- ácido (2R,3S)-3-amino-5-ciclobutil-2-[[4-(2-ciclopropiletoxi)piridin-2-il]metil]-2-hidroxipentanoico;
- 5 ácido (2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-5-metil-2-({4-[2-(1-metilciclopropil)etoxi]piridin-2-il}metil)hexanoico;
- ácido (2R,3S)-3-amino-2-[[4-(3-ciclopropilpropoxi)piridin-2-il]metil]-2-hidroxi-5-metilhexanoico;
- ácido (2R,3S)-3-amino-2-[[4-(cicloheptiloxi)piridin-2-il]metil]-2-hidroxi-5-metilhexanoico;
- 10 ácido (2R,3S)-3-amino-2-({4-[(2R)-hexan-2-iloxi]piridin-2-il}metil)-2-hidroxi-5-metilhexanoico;
- ácido (2R,3R)-3-amino-4-(etilsulfanil)-2-hidroxi-2-({4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il}metil)butanoico; y
- 15 ácido (2R,3R)-3-amino-2-hidroxi-2-({4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il}metil)-4-(metilsulfanil)butanoico.
8. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1, que es ácido (2R,3S)-3-amino-2-[[2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridin-4-il]metil]-2-hidroxi-5-metilhexanoico o una sal del mismo.
9. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 7, que es ácido (2R,3S)-3-amino-2-[[4-(2-ciclopropiletoxi)piridin-2-il]metil]-2-hidroxi-5-metilhexanoico o una sal del mismo.
- 20 10. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 7, en el que el compuesto es ácido (2R,3S)-3-amino-2-hidroxi-5-metil-2-({4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il}metil)hexanoico o una sal del mismo.
- 25 11. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 7, que es ácido (2R,3S)-3-amino-2-[[4-(3-ciclopropilpropoxi)piridin-2-il]metil]-2-hidroxi-5-metilhexanoico o una sal del mismo.
12. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 7, que es ácido (2R,3S)-3-amino-2-({4-[(2R)-hexan-2-iloxi]piridin-2-il}metil)-2-hidroxi-5-metilhexanoico o una sal del mismo.
- 30 13. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 7, que es ácido (2R,3R)-3-amino-4-(etilsulfanil)-2-hidroxi-2-({4-[(trans-4-metilciclohexil)oxi]piridin-2-il}metil)butanoico o una sal del mismo.
- 35 14. Composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, y un excipiente.
15. Compuesto o sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso en el tratamiento de nicturia.

Fig. 1

