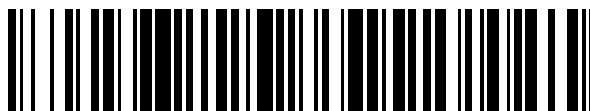


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 791 340**

51 Int. Cl.:

C07C 275/50	(2006.01)	C07D 249/08	(2006.01)
C07D 311/58	(2006.01)	C07D 249/12	(2006.01)
C07D 231/12	(2006.01)	C07D 257/04	(2006.01)
C07D 333/16	(2006.01)	C07D 261/08	(2006.01)
C07D 333/28	(2006.01)	C07D 263/32	(2006.01)
C07D 239/36	(2006.01)	C07D 263/34	(2006.01)
C07D 413/04	(2006.01)	C07D 271/06	(2006.01)
C07D 413/12	(2006.01)	C07D 271/07	(2006.01)
C07D 417/12	(2006.01)	C07D 271/10	(2006.01)
C07D 249/04	(2006.01)	C07D 271/113	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.05.2016 PCT/JP2016/002559**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.12.2016 WO16189877**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2016 E 16729078 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020 EP 3303284**

54 Título: **Derivado de urea o sal farmacológicamente aceptable del mismo**

30 Prioridad:

27.05.2015 JP 2015107597

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

03.11.2020

73 Titular/es:

**KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
6, Kanda Surugadai 4-chome, Chiyoda-ku
Tokyo 101-8311, JP**

72 Inventor/es:

**TAKAHASHI, HIROYASU;
WATANABE, HIROYUKI;
FUJII, KIYOSHI;
SHIBASAKI, MITSUHITO;
KAWASHIMA, MIKAKO;
KAMIYA, MEGUMI y
OHATA, KOHEI**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 791 340 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 urea o sal farmacológicamente aceptable del mismo

5 **[Campo técnico]**

La presente invención se refiere a un derivado de urea o a una sal farmacológicamente aceptable del mismo que son útiles como productos farmacéuticos y tienen un efecto antagonista del receptor de tipo péptido de formilo 1 (en lo sucesivo, en el presente documento abreviado como FPRL1), a una composición farmacéutica que contiene el derivado de urea o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, y al derivado de urea o a un hidrato, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia.

[Antecedentes de la técnica]

15 El FPRL1 (receptor de tipo péptido de formilo 1, también conocido como receptor de lipoxina A4, ALXR y FPR2) es un receptor acoplado a proteína G clonado como un subtipo de receptores de péptido N-formilo (FPR) por *Murphy et al.* (Referencia no de patentes 1). El FPRL1 se descubrió como un receptor que media la movilización de calcio en respuesta a una alta concentración de fMLF (péptido de formil metionina leucil fenilalanina).

20 Se ha descubierto que la expresión de FPRL1 en neutrófilos, monocitos, linfocitos T, células dendríticas, etc. (Referencia no de patentes 2), pero el papel del FPRL1 en un cuerpo vivo es complicado y, por lo tanto, no se ha aclarado lo suficiente (Referencia no de patentes 3). Sin embargo, en un modelo de edema de la pata y en un modelo de artritis con ratones deficientes en FPRL1, se ha reconocido que las reacciones empeoran (Referencia no de patentes 4). Por lo tanto, se considera que el FPRL1 contribuye a la resolución de la inflamación.

25 Los mediadores de lípidos endógenos tales como lipoxina A4 (LXA4) y resolvina D1 (RvD1) y péptidos como WKYMVm se han documentado como agonistas que se unen a FPRL1 (Referencias no de patentes 5 y 6).

30 Tales agonistas de FPRL1 pueden reducir la quimiotaxis de neutrófilos *in vitro* (Referencias no de patentes 7 y 8). Aunque los neutrófilos realizan la defensa del hospedador, causan lesiones vasculares, que dan como resultado un aumento de la permeabilidad vascular y edema, seguido de la liberación de factores quimiotácticos, y de ese modo contribuyen a la inflamación (Referencia no de patentes 9). Por lo tanto, se considera que los agonistas de FPRL1 presentan un efecto antiinflamatorio.

35 Por ejemplo, se ha confirmado que los agonistas peptídicos presentan un efecto inhibitor sobre la inflamación intestinal (Referencia no de patentes 10), un efecto inhibitor sobre la inflamación de las vías respiratorias (Referencia no de patentes 11), un efecto inhibitor sobre la septicemia (Referencia no de patentes 12), y un efecto inhibitor en un modelo de cáncer (Referencia no de patentes 13). También se ha reconocido que QuinC1, un compuesto no peptídico de bajo peso molecular, inhibe la inflamación pulmonar inducida por bleomicina (Referencia no de patentes 14).

45 Por lo tanto, el FPRL1 se puede considerar como una diana de diversas enfermedades tales como enfermedades inflamatorias, enfermedades crónicas de las vías respiratorias, cánceres, septicemia, síntomas alérgicos, infección por el retrovirus VIH, trastornos circulatorios, neuroinflamación, trastornos nerviosos, dolores, enfermedades priónicas, amiloidosis y trastornos inmunitarios. Por lo tanto, los agonistas de FPRL1 pueden ser un agente terapéutico prometedor para estas enfermedades.

50 Los ejemplos conocidos del compuesto no peptídico de bajo peso molecular que presenta actividad agonista de FPRL1 incluyen quinazolinonas (Referencia no de patente 15), pirazolonas (Referencia no de patentes 16), bencimidazoles (Referencia no de patentes 17), aminoazoles (Referencia de patentes 1, 2, 3, 4 y 5), espiro[2,4]heptanos (Referencia de patentes 6, 7, 8, 9 y 10), piridazinonas (Referencia no de patentes 18), ácidos cicloalquilo y cicloalquenil-1,2-dicarboxílicos (Referencia de patentes 11), dihidronaftalenos (Referencia de patentes 12), pirrolidina-2,5-dionas (Referencia de patentes 13), tiazoles (Referencia de patentes 14) y derivados de urea (Referencia de patentes 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 y 22) (Referencia no de patentes 19 y 20).

55 Sin embargo, las estructuras químicas básicas de estos compuestos son diferentes de las de los compuestos de la presente invención. Es obvio que los compuestos anteriores no están incluidos en las reivindicaciones de la presente solicitud. [Listado de citas]

60 **[Referencias no de patentes]**

- [RNP 1] Murphy P. M., et al., "The Journal of Biological Chemistry", 1992, vol. 267, págs. 7637-7643
 [RNP 2] Gavins F. N. E., et al., "Trends in Pharmacological Sciences", 2010, vol. 31, págs. 266-276
 [RNP 3] Cattaneo F., et al., "International Journal of Molecular Sciences", 2013, vol. 14, n.º 4, págs. 7193-7230
 65 [RNP 4] Dufton N., et al., "The Journal of Immunology", 2010, vol. 184, págs. 2611-2619
 [RNP 5] Le Y., et al., "Trends in immunology", 2002, vol. 23, n.º 11, págs. 541-548

- [RNP 6] Krishnamoorthy S, "Proceedings of the National Academy of Sciences", 2010, vol. 107, n.º 4, págs. 1660-1665
- [RNP 7] Li B. Q, et al., "Blood", 2001, vol. 97, págs. 2941-2947
- [RNP 8] Sogawa Y, et al., "Immunology", 2011, vol.132, págs. 441-450
- 5 [RNP 9] Summers C, et al., "Trends in Immunology", 2010, vol. 31, págs. 318-324
- [RNP 10] Kim S. D, et al., "Experimental & Molecular Medicine", 2013, vol. 13, n.º 45: e40.
- [RNP 11] Tae Y. M, et al., "The Journal of Immunology", 2012, vol. 188, págs. 1799-1808
- [RNP 12] Kim S. D, et al., "The Journal of Immunology", 2010, vol. 185, págs. 4302-4310
- [RNP 13] Kim S. D, et al., "PLoS ONE", vol. 7, n.º 1: e30522.
- 10 [RNP 14] Min H. E, et al., "Acta Pharmacologica Sinica" 2011, vol. 32, págs. 601-610
- [RNP 15] Nanamori M, et al., "Molecular Pharmacology", 2004, vol. 66, págs. 1213-1222
- [RNP 16] Burli R. W, et al., "Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters", 2006, vol. 16, págs. 3713-3718
- [RNP 17] Frohn M, et al., "Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters", 2007, vol. 17, págs. 6633-6637
- [RNP 18] Cilibrizzi A, et al., "Journal of Medicinal Chemistry", 2009, vol. 52, págs. 5044-5057
- 15 [RNP 19] Kirpotina L. N, et al., "Molecular Pharmacology", 2010, vol. 77, págs. 159-170
- [RNP 20] Schepetkin I. A, et al., "Molecular Pharmacology", 2011, vol. 79, págs. 77-90

[Referencias de patentes]

- 20 [RP 1] WO2009/077990
- [RP 2] WO2009/077954
- [RP 3] WO2010/143158
- [RP 4] WO2012/077049
- [RP 5] WO2012/077051
- 25 [RP 6] WO2012/066488
- [RP 7] WO2013/171687
- [RP 8] WO2013/171694
- [RP 9] WO2014/206966
- [RP 10] WO2015/007830
- 30 [RP 11] WO2011/163502
- [RP 12] WO2012/125305
- [RP 13] US130018067
- [RP 14] WO 2015/005305
- [RP 15] WO2005/047899
- 35 [RP 16] WO2012/074785
- [RP 17] WO2012/109544
- [RP 18] WO2013/062947
- [RP 19] WO2013/070600
- [RP 20] WO2013/071203
- 40 [RP 21] WO2015/009545
- [RP 22] WO2015/019325

[Sumario de la invención]

45 **[Problema técnico]**

Actualmente, no se ha encontrado ningún compuesto que tenga un efecto agonista de FPRL1 superior como agente profiláctico o terapéutico para diversos cuadros clínicos descritos anteriormente y que se pueda usar como un producto farmacéutico suficientemente satisfactorio.

50

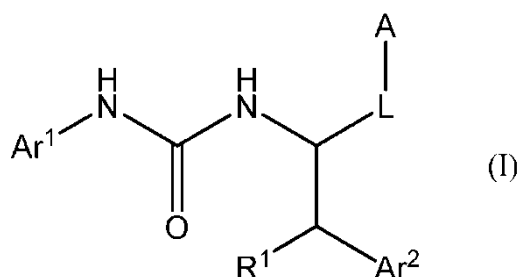
Es un objeto de la presente invención proporcionar un compuesto que tenga un efecto agonista del FPRL1.

[Solución al problema]

55 Los presentes inventores han llevado a cabo estudios exhaustivos y descubrieron que un compuesto de urea representado por la fórmula general (I) a continuación (este compuesto se puede denominar compuesto (I)) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo tiene un efecto agonista de FPRL1 superior y es suficientemente satisfactorio como producto farmacéutico, y por lo tanto la presente invención se ha completado.

60 Por consiguiente, la presente invención es como sigue a continuación.

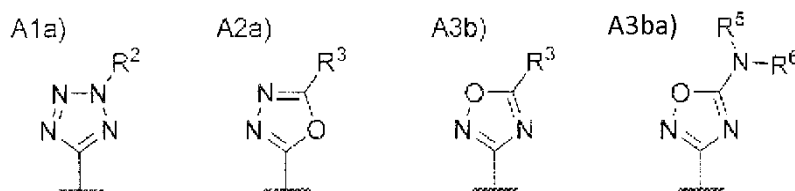
[1] Un compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo:



en donde Ar¹, Ar², A, L y R¹ son como se definen en la reivindicación 1.

5 [2] El compuesto de acuerdo con [1] o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde en la fórmula (I), A es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes A1a), A2a), A3b) y A3ba):

[Producto quím. 1]



10

cuando A es A1a), R² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁ a C₃ o un grupo hidroxialquilo C₁ a C₄; cuando A es A2a) o A3b), R³ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁ a C₃ o un grupo hidroxialquilo C₁ a C₄; y

15 cuando A es A2e), R⁵ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₃, y R⁶ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₆ o R⁵ y R⁶ pueden formar juntos un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros.

[3] El compuesto de acuerdo con [1] o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde el compuesto representado por la fórmula (I) es

20 (-)-(S)-1-(4-clorofenil)-3-{1-[2-(2-hidroxietyl)-2H-tetrazol-5-il]-2-(4-metoxifenil)etil}urea,
 (S)-1-(4-fluorofenil)-3-{1-[2-(2-hidroxietyl)-2H-tetrazol-5-il]-2-(4-metoxifenil)etil}urea,
 (S)-1-(4-cianofenil)-3-{1-[2-(2-hidroxietyl)-2H-tetrazol-5-il]-2-(4-metoxifenil)etil}urea,
 (S)-1-(4-clorofenil)-3-{2-(4-cianofenil)-1-[2-(2-hidroxietyl)-2H-tetrazol-5-il]etil}urea,
 (S)-1-(4-clorofenil)-3-{2-(4-etilfenil)-1-[2-(2-hidroxietyl)-2H-tetrazol-5-il]etil}urea,
 25 1-(4-clorofenil)-3-((1S,2R)-1-[2-(2-hidroxietyl)-2H-tetrazol-5-il]-2-(4-metoxifenil)propil)urea,
 1-(4-clorofenil)-3-((1S,2S)-1-[2-(2-hidroxietyl)-2H-tetrazol-5-il]-2-(4-metoxifenil)propil)urea,
 (+)-(S)-1-(4-clorofenil)-3-{1-[2-(3-hidroxiopropil)-2H-tetrazol-5-il]-2-(4-metoxifenil)etil}urea,
 (+)-(S)-1-(4-clorofenil)-3-{1-(2-(3-hidroxiobutil)-2H-tetrazol-5-il)-2-(4-metoxifenil)etil}urea,
 (S)-1-(4-fluorofenil)-3-{1-[5-(2-hidroxietyl)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(4-metoxifenil)etil}urea,
 30 (S)-1-(4-clorofenil)-3-{1-[5-(2-hidroxietyl)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(4-metoxifenil)etil}urea,
 (S)-1-(4-fluorofenil)-3-{1-[5-(2-hidroxietyl)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(4-metoxifenil)etil}urea,
 (S)-1-(4-cianofenil)-3-{1-[5-(2-hidroxietyl)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(4-metoxifenil)etil}urea,
 (S)-2-(5-{1-[3-(4-clorofenil)ureido]-2-(4-metoxifenil)etil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-metilacetamida,
 (S)-2-(5-{1-[3-(4-fluorofenil)ureido]-2-(4-metoxifenil)etil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-metilacetamida,
 35 (S)-1-(4-clorofenil)-3-{1-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)oxazol-5-il]-2-(4-metoxifenil)etil}urea,
 (S)-N-(5-{1-[3-(4-clorofenil)ureido]-2-(4-etilfenil)etil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetamida,
 1-(4-clorofenil)-3-{2-(4-metoxifenil)-1-[5-(1-metilpiperazin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]etil}urea,
 (S)-1-(1-(5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(4-fluorofenil)urea,
 (S)-1-(1-(5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(4-cianofenil)urea,
 40 (S)-1-(4-clorofenil)-3-(2-(4-metoxifenil)-1-(5-(metilamino)-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)urea,
 (S)-1-(4-clorofenil)-3-(1-(5-(dimetilamino)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(4-metoxifenil)etil)urea,
 (S)-1-(4-clorofenil)-3-(1-(5-(3-hidroxiacetidin-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(4-metoxifenil)etil)urea,
 (S)-1-(4-clorofenil)-3-(1-(1-(2-hidroxietyl)-1H-pirazol-3-il)-2-(4-metoxifenil)etil)urea,
 (S)-1-(4-clorofenil)-3-(1-(3-(2-hidroxietyl)isoxazol-5-il)-2-(4-metoxifenil)etil)urea,
 45 (S)-1-(4-clorofenil)-3-(1-(5-(2-hidroxietyl)isoxazol-3-il)-2-(4-metoxifenil)etil)urea,
 (S)-1-(4-clorofenil)-3-(1-(2-(2-hidroxietyl)-2H-1,2,4-triazol-4-il)-2-(4-metoxifenil)etil)urea,
 (S)-1-(4-clorofenil)-3-(1-(1-(2-hidroxietyl)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(4-metoxifenil)etil)urea,
 (S)-1-(4-clorofenil)-3-(1-(1-(2-hidroxietyl)-1H-pirazol-4-il)-2-(4-metoxifenil)etil)urea,
 50 (-)-(S)-1-(4-clorofenil)-3-(2-(4-metoxifenil)-1-(2-((metilsulfonil)metil)-2H-tetrazol-5-il)etil)urea,
 (-)-(S)-1-(4-clorofenil)-3-(2-(4-metoxifenil)-1-(2-(2-(metilsulfonil)metil)-2H-tetrazol-5-il)etil)urea,

(-)-1-(4-clorofenil)-3-((1S)-2-(4-metoxifenil)-1-(2-((metilsulfinil)metil)-2H-tetrazol-5-il)etil)urea,
 (S)-N-((5-(3-(4-clorofenil)ureido)-2-(4-etilfenil)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)acetamida,
 (-)-(S)-1-(4-clorofenil)-3-(2-(4-etilfenil)-1-(5-(3-hidroxi)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)urea,
 ácido 5-(1-(3-(4-clorofenil)ureido)-2-(4-metoxifenil)etil)oxazol-4-carboxílico,
 5 ácido (S)-5-(1-(3-(4-clorofenil)ureido)-2-(4-metoxifenil)etil)oxazol-4-carboxílico, ácido (-)-(S)-2-(5-(1-(3-(4-clorofenil)ureido)-2-(4-metoxifenil)etil)-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il)acético, 1-(4-clorofenil)-3-(1-(5-(hidroximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)urea,
 1-(4-clorofenil)-3-(1-(5-(hidroximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(4-metoxifenil)etil)urea,
 (S)-1-(4-clorofenil)-3-(1-(5-(2-hidroxi)etil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)urea,
 10 (S)-1-(4-clorofenil)-3-(1-(5-(2-hidroxi)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(4-metoxifenil)etil)urea,
 (S)-5-(1-(3-(4-clorofenil)ureido)-2-(4-metoxifenil)etil)oxazol-4-carboxamida,
 (S)-5-(1-(3-(4-clorofenil)ureido)-2-(4-metoxifenil)etil)-N-metiloxazol-4-carboxamida,
 (S)-5-(1-(3-(4-clorofenil)ureido)-2-(4-metoxifenil)etil)-N,N-dimetiloxazol-4-carboxamida,
 (-)-(S)-1-(1-(2-(azetidín-3-il)-2H-tetrazol-5-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(4-clorofenil)urea,
 15 (-)-(S)-N-(2-(5-(1-(3-(4-clorofenil)ureido)-2-(4-metoxifenil)etil)-2H-tetrazol-2-il)etil)acetamida,
 (-)-(S)-N-(2-(5-(1-(3-(4-clorofenil)ureido)-2-(4-metoxifenil)etil)-2H-tetrazol-2-il)etil)metanosulfonamida,
 1-(1-(5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(4-clorofenil)urea, o
 (-)-(S)-1-(4-clorofenil)-3-(1-(4-(2-hidroxi)etil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)urea.

[4] Un producto farmacéutico que comprende, como principio activo, el compuesto de acuerdo con una cualquiera de [1] a [3] o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

[5] Un agonista de FPRL1 que comprende, como principio activo, el compuesto de acuerdo con una cualquiera de [1] a [3] o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

[6] Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de [1] a [3] o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias, enfermedades crónicas de las vías respiratorias, cánceres, septicemia, síntomas alérgicos, infección por el retrovirus VIH, trastornos circulatorios, neuroinflamación, trastornos nerviosos, dolores, enfermedades priónicas, amiloidosis y trastornos inmunitarios, que comprende administrar el compuesto.

[7] Una composición farmacéutica que contiene el compuesto de acuerdo con una cualquiera de [1] a [3] o una sal farmacológicamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable, para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades crónicas de las vías respiratorias, cánceres, septicemia, síntomas alérgicos, infección por el retrovirus VIH, trastornos circulatorios, neuroinflamación, trastornos nerviosos, dolores, enfermedades priónicas, amiloidosis y trastornos inmunitarios.

[Efectos ventajosos de la invención]

El compuesto (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo presentó una actividad agonista superior en, por ejemplo, una prueba de entrada de calcio en las células que sobreexpresan FPRL1. El compuesto (I) y las sales del mismo suprimieron fuertemente la infiltración neutrofílica inducida por lipopolisacáridos en los pulmones de los ratones. Además, el compuesto (I) y las sales del mismo tienen baja toxicidad y, por lo tanto, son seguros. Por lo tanto, el compuesto (I) de acuerdo con la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo es útil como agente terapéutico o profiláctico para enfermedades inflamatorias, enfermedades crónicas de las vías respiratorias, cánceres, septicemia, síntomas alérgicos, infección por el retrovirus VIH, trastornos circulatorios, neuroinflamación, trastornos nerviosos, dolores, enfermedades priónicas, amiloidosis, trastornos inmunes y similares.

Además, el compuesto (I) según la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo es altamente útil para el tratamiento, la prevención o la supresión de diversos cuadros clínicos asociados con el FPRL1 (tales como enfermedad de Behcet, síndrome de Sweet, lupus eritematoso sistémico (LES), granulomatosis de Wegener, infección con virus, diabetes, amputaciones, cánceres, infección bacteriana, lesiones externas físicas, trastornos físicos, incluida la exposición a la radiación, vasoconstricción, reacciones anafilácticas, reacciones alérgicas, rinitis, choques (endotóxicos, hemorrágicos, traumáticos, isquemia esplácnica y choques circulatorios), artritis reumatoide, gota, psoriasis, hiperplasia prostática benigna, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, lesiones cerebrales, enfermedades pulmonares, EPOC, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias (COAD), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COLD), lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, bronquitis crónica, enfisema pulmonar, asma (asma alérgica y asma no alérgica), fibrosis quística pulmonar, nefropatía, glomerulopatías renales, colitis ulcerosa, EII, enfermedad de Crohn, periodontitis, dolores, enfermedad de Alzheimer, SIDA, glaucoma uveítico, conjuntivitis, síndrome de Sjogren y rinitis).

[Descripción de las realizaciones]

Se describirán los términos en la presente descripción.

La expresión "átomo de halógeno" como se usa en el presente documento significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo. Preferentemente, el átomo de halógeno es un átomo de flúor o un átomo de cloro.

El grupo alquilo C₁ a C₆ en las expresiones "grupo alquilo C₁ a C₆ opcionalmente sustituido" y "grupo alquilo C₁ a C₆" como se usa en el presente documento significa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes. Ejemplos del grupo alquilo C₁ a C₆ pueden incluir un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo *terc*-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo 1-metilbutilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo 1,2-dimetilpropilo, un grupo hexilo, un grupo isohexilo y similares.

El grupo acilo C₁ a C₆ en la expresión "grupo acilo C₁ a C₆" como se usa en el presente documento significa un grupo acilo obtenido a partir de un ácido carboxílico alifático lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos del grupo acilo C₁ a C₆ pueden incluir un grupo formilo, un grupo acetilo, un grupo propanoilo, un grupo butanoilo, un grupo pentanoilo, un grupo hexanoilo y similares.

El grupo alquilsulfonilo C₁ a C₃ en la expresión "grupo alquilsulfonilo C₁ a C₃" como se usa en el presente documento significa un grupo alquilsulfonilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo alquilsulfonilo cíclico que tiene 3 átomos de carbono. Ejemplos del grupo alquilsulfonilo C₁ a C₃ pueden incluir un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo propilsulfonilo, un grupo isopropilsulfonilo o un grupo ciclopropilsulfonilo.

El grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆ en la expresión "grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆" como se usa en el presente documento significa un grupo alquilsulfonilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilsulfonilo cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos del grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆ pueden incluir un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo propilsulfonilo, un grupo isopropilsulfonilo, un grupo butilsulfonilo, un grupo isobutilsulfonilo, un grupo sec-butilsulfonilo, un grupo *terc*-butilsulfonilo, un grupo ciclopropilsulfonilo, un grupo ciclobutilsulfonilo, un grupo ciclopentilsulfonilo y similares.

El grupo heterociclilo en las expresiones "grupo heterociclilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes" y "grupo heterociclilo" como se usa en el presente documento significa un grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 4 átomos seleccionados entre átomos de azufre, oxígeno y nitrógeno. Ejemplos del grupo heterociclilo pueden incluir: grupos heterociclilo aromáticos, tales como un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo azepinilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo 1,2,3-oxadiazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo piranilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo y un grupo pirazinilo; grupos heterociclilo insaturados, tales como grupo pirrolinilo, un grupo imidazolinilo, un grupo pirazolinilo, un grupo dihidropiranilo, un grupo dihidrotiopiranilo y un grupo dihidropiridilo; y grupos heterociclilo saturados, tales como un grupo morfolinilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo imidazolinilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo pirazolinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo tetrahidrofuranoilo y similares.

El anterior "grupo heterociclilo" puede fusionarse con otro grupo cíclico. Ejemplos del grupo heterociclilo fusionado con otro grupo cíclico pueden incluir un grupo isobenzofuranilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzoisoxazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzoisotiazolilo, un grupo cromenilo, un grupo cromanonilo, un grupo xantenilo, un grupo fenoxatiinilo, un grupo indolizínilo, un grupo isoindolizínilo, un grupo indolilo, un grupo indazolilo, un grupo purinilo, un grupo quinolizínilo, un grupo isoquinolilo, un grupo quinolilo, un grupo ftalazinilo, un grupo naftiridinilo, un grupo quinoxalinilo, un grupo quinazolinilo, un grupo carbazolilo, un grupo carbolinilo, un grupo acridinilo, un grupo isoindolinilo y similares.

La expresión "grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros" como se usa en el presente documento significa un grupo heterocicloalquilo, monocíclico, bicíclico o tricíclico, no aromático el cual es un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno o átomo de azufre. Ejemplos del grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros pueden incluir un grupo azetidínilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolinilo y similares.

El grupo cicloalquilo C₃ a C₆ en la expresión "grupo cicloalquilo C₃ a C₆" como se usa en el presente documento significa un grupo de hidrocarburo monocíclico, saturado, alicíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos del grupo cicloalquilo C₃ a C₆ pueden incluir un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo y similares.

El "grupo alquilsulfonilamino C₁ a C₃" como se usa en el presente documento significa un grupo alquilsulfonilamino lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo alquilsulfonilamino cíclico que tiene 3 átomos de carbono. Ejemplos del grupo alquilsulfonilamino C₁ a C₃ pueden incluir un grupo metilsulfonilamino, un grupo etilsulfonilamino, un grupo propilsulfonilamino, un grupo isopropilsulfonilamino o un grupo ciclopropilsulfonilamino.

El "grupo alquiloxicarbonilo C₁ a C₆" como se usa en el presente documento significa un grupo alquiloxicarbonilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos del grupo alquiloxicarbonilo C₁ a C₆ pueden incluir un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo propoxycarbonilo, un grupo isopropoxycarbonilo, un grupo isobutoxycarbonilo, un grupo butoxycarbonilo, un grupo sec-butoxycarbonilo, un grupo *terc*-butoxycarbonilo, un grupo pentiloxycarbonilo, un grupo hexiloxi-carbonilo y similares. Ejemplos preferidos de los mismos pueden

incluir un grupo metoxicarbonilo y un grupo *terc*-butoxicarbonilo.

El "grupo hidroxiacilo C₁ a C₆" como se usa en el presente documento significa un grupo acilo obtenido a partir de un ácido carboxílico alifático C₁ a C₆ lineal o ramificado sustituido con un grupo hidroxilo. Ejemplos del grupo hidroxiacilo C₁ a C₆ pueden incluir un grupo hidroxiacetilo, un grupo 2-hidroxiopropanoilo, un grupo 3-hidroxiбутаноilo, un grupo 4-hidroxi-1-butanoilo, un grupo 4-hidroxi-1-pentanoilo, un grupo 5-hidroxi-1-pentanoilo y similares.

La expresión "grupo hidroxialquilo C₁ a C₄" como se usa en el presente documento significa un grupo alquilo lineal o ramificado sustituido con uno o dos grupos hidroxilo. Ejemplos del grupo hidroxialquilo C₁ a C₄ pueden incluir un grupo hidroximetilo, un grupo 2-hidroxi-etilo, grupo 3-hidroxi-1,1-dimetil-1-etilo, grupo 3-hidroxi-1-propilo, grupo 4-hidroxi-1-butilo, grupo 1,3-dihidroxi-2-propilo, grupo 1-hidroximetil-1-ciclopropilo y similares.

La expresión "grupo alquileo C₁ a C₃" como se usa en el presente documento significa una cadena de hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, divalente que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos del grupo alquileo C₁ a C₃ pueden incluir -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH(CH₃)- y similares.

La expresión "grupo alquilamino C₁ a C₃" como se usa en el presente documento significa un grupo amino el cual uno o dos átomos de hidrógeno en el grupo amino están sustituidos con grupos alquilo lineal o ramificados que tienen de 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos del grupo alquilamino C₁ a C₃ pueden incluir un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo propilamino, un grupo isopropilamino, un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo N-etil-N-metilamino, un grupo N-etil-N-propilamino y similares.

La expresión "grupo acilamino C₁ a C₃" como se usa en el presente documento significa un grupo amino sustituido con acilo C₁ a C₃. Ejemplos del grupo acilamino C₁ a C₃ pueden incluir un grupo formilamino, un grupo acetilamino, un grupo propanoilamino y similares.

El "grupo aciloxi C₁ a C₃" como se usa en el presente documento significa un grupo hidroxilo sustituido con un acilo C₁ a C₃. Ejemplos del grupo aciloxi C₁ a C₃ pueden incluir un grupo formiloxi, un grupo acetiloxi, un grupo propanoiloxi y similares.

La expresión "grupo alquilo C₁ a C₃" como se usa en el presente documento significa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos del grupo alquilo C₁ a C₃ pueden incluir un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo y un grupo isopropilo.

La expresión "grupo alquilo C₁ a C₃" como se usa en el presente documento significa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos del grupo alquilo C₁ a C₃ pueden incluir un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo y un grupo isopropilo.

El "grupo alquilo carbonilo C₁ a C₃" como se usa en el presente documento significa un grupo alquilo carbonilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos del grupo alquilo carbonilo C₁ a C₃ pueden incluir un grupo metoxicarbonilo, grupo etoxicarbonilo, grupo propoxicarbonilo, grupo isopropoxicarbonilo y similares.

El "grupo alquilaminocarbonilo C₁ a C₃" como se usa en el presente documento significa un grupo aminocarbonilo en el cual uno o dos átomos de hidrógeno en el grupo amino están sustituidos con grupos alquilo lineal o ramificados que tienen de 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos del grupo alquilaminocarbonilo C₁ a C₃ pueden incluir un grupo metilaminocarbonilo, un grupo etilaminocarbonilo, un grupo dimetilaminocarbonilo, un grupo isopropilaminocarbonilo, un grupo etilmetilaminocarbonilo y similares.

El "grupo alquilsulfonilo C₁ a C₃" como se usa en el presente documento significa un grupo alquilsulfonilo lineal o ramificado que tienen de 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos del grupo alquilsulfonilo C₁ a C₃ pueden incluir un grupo metanosulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo propilsulfonilo y similares.

El "grupo alquilsulfonilamino C₁ a C₃" como se usa en el presente documento significa un grupo amino sustituido con un grupo alquilsulfonilo lineal o ramificado que tienen de 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos del grupo alquilsulfonilamino C₁ a C₃ pueden incluir un grupo metanosulfonilamino, un grupo etilsulfonilamino, un grupo propilsulfonilamino y similares.

No se impone ninguna limitación particular sobre los grupos aceptables como el "sustituyente o sustituyentes" en el "grupo heterociclilo que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes", siempre y cuando el o los sustituyentes sean sustituyentes generalmente conocidos. Ejemplos de estos sustituyentes pueden incluir átomos de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, grupos alquilo carbonilo C₁ a C₆, un grupo formilo, grupos acilo C₁ a C₆, grupos alquilo C₁ a C₆, grupos alquilamino C₁ a C₆, grupos alquilo C₁ a C₆, grupos alquilsulfonilo C₁ a C₆, grupos cicloalquilo C₃ a C₆, grupos heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, grupos cíclicos de hidrocarburo aromático que tienen opcionalmente un átomo de halógeno, grupos heterociclilo, grupos acilamino C₁ a C₆, grupos cicloalquilcarbonilamino C₃ a C₆, grupos heterocicloalquilcarbonilamino de 3 a 10 miembros, grupos hidrocarburo de carbonilamino cíclicos, aromáticos, grupos carbonilamino heterociclilo y

similares.

En lo sucesivo en el presente documento, la presente realización se describirá con más detalle.

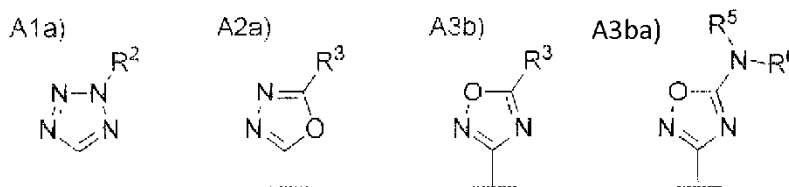
- 5 A continuación, pueden omitirse las descripciones de las definiciones de grupos funcionales incluidas en las fórmulas generales, y en su lugar pueden citarse las definiciones ya descritas. Las definiciones citadas se refieren a definiciones en la descripción de la siguiente realización.

- 10 En cuanto a las definiciones de grupos funcionales incluidas en las fórmulas generales, la definición de un símbolo es común a las fórmulas generales que contienen este símbolo, a menos que se mencione lo contrario.

La presente realización se refiere a un compuesto de urea representado por la fórmula general (I) como se define en la reivindicación 1 o una sal, hidrato o solvato farmacológicamente aceptable del mismo.

- 15 Más preferentemente, A es un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes A1a), A2a), A3b) y A3ba).

[Producto quím. 2]



- 20 Preferentemente, R² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁ a C₃ o un grupo hidroxialquilo C₁ a C₄.

- 25 Preferentemente, R³ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁ a C₃ o un grupo hidroxialquilo C₁ a C₄.

- 30 Preferentemente, R⁵ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₃, y más preferentemente R⁶ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₆ o R⁵ y R⁶ pueden formar juntos un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros.

- Los ejemplos preferidos del compuesto de la presente realización pueden incluir los compuestos enumerados en [3] anteriormente.

- 35 Si es necesario, el compuesto (I) de la presente realización se puede convertir en una sal farmacológicamente aceptable de acuerdo con un método habitual. La sal farmacológicamente aceptable significa una sal con una base o ácido no tóxico farmacológicamente aceptable (por ejemplo, una base inorgánica u orgánica o un ácido inorgánico u orgánico).

- 40 Ejemplos de la sal obtenida a partir de una base no tóxica farmacológicamente aceptable pueden incluir: sales con bases inorgánicas, tales como sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio y similares; y sales con bases orgánicas, tales como piperidina, morfolina, pirrolidina, arginina, lisina y similares.

- 45 Ejemplos de la sal obtenida a partir de un ácido no tóxico farmacológicamente aceptable pueden incluir: sales de adición de ácido con ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y similares; y sales de adición de ácido con ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido palmítico y similares.

- 50 El compuesto (I) de la presente realización o una sal farmacológicamente aceptable del mismo puede estar presente como un hidrato o un solvato. Cualquier hidrato y solvato formado a partir del derivado de urea representado por la fórmula general (I) como se define en la reivindicación 1, incluyendo cualquiera de los compuestos preferidos específicamente descritos anteriormente, o una sal del mismo están incluidos en el alcance de la presente invención. Ejemplos del disolvente que pueden formar el solvato, pueden incluir metanol, etanol, 2-propanol, acetona, acetato de etilo, diclorometano, diisopropil éter y similares.

- 55 El compuesto (I) de la presente realización o una sal farmacológicamente aceptable del mismo puede ser un racemato y también incluye sus sustancias ópticamente activas, estereoisómeros e isómeros rotacionales.

Cuando el compuesto (I) de la presente realización es uno de sus isómeros ópticos que tiene uno o más átomos de

carbono asimétricos, la configuración de cada átomo de carbono asimétrico en el compuesto (I) de la presente realización puede ser cualquiera de la configuración R y La configuración S. Cualquiera de los isómeros ópticos está incluido en la presente invención, y una mezcla de estos isómeros ópticos también está incluida en la presente invención. Una mezcla de sustancias ópticamente activas puede ser un racemato formado por cantidades iguales de los isómeros ópticos, y este racemato también se incluye en el alcance de la presente invención. Cuando el compuesto (I) de la presente realización es un racemato sólido o cristalino, el racemato, la mezcla racémica y la solución sólida racémica se incluyen en el alcance de la presente invención.

Cuando el compuesto (I) de la presente realización incluye isómeros geométricos, todos los isómeros geométricos están incluidos en la presente invención.

Cuando el compuesto (I) de la presente realización incluye tautómeros, todos los tautómeros están incluidos en la presente invención.

Las sales farmacológicamente aceptables del compuesto (I) incluyen tautómeros de protones del mismo.

El compuesto (I) de la presente realización o una sal farmacológicamente aceptable del mismo puede ser un compuesto marcado con un isótopo (por ejemplo, ^3H , ^{14}C , ^{35}S y similares). Tal compuesto también se incluye en la presente invención.

El compuesto (I) de la presente realización o una sal farmacológicamente aceptable del mismo puede ser un compuesto sustituido con deuterio en el cual ^1H está sustituido con $^2\text{H}(\text{D})$. Tal compuesto también se incluye en la presente invención.

El término "efecto agonista de FPRL1" en la presente realización significa actividad agonista obtenida por la acción sobre el receptor de tipo péptido de formilo 1 (FPRL1).

El compuesto (I) de la presente realización o una sal farmacológicamente aceptable del mismo presenta una actividad agonista superior en, por ejemplo, una prueba de entrada de calcio en las células que sobreexpresan FPRL1. Por lo tanto, puede entenderse que el compuesto (I) de la presente realización o una sal farmacológicamente aceptable del mismo es útil como agente terapéutico o profiláctico para enfermedades inflamatorias, enfermedades crónicas de las vías respiratorias, cánceres, septicemia, síntomas alérgicos, infección por el retrovirus VIH, trastornos circulatorios, neuroinflamación, trastornos nerviosos, dolores, enfermedades priónicas, amiloidosis, trastornos inmunes y similares.

Método de producción del compuesto (I) de la presente realización

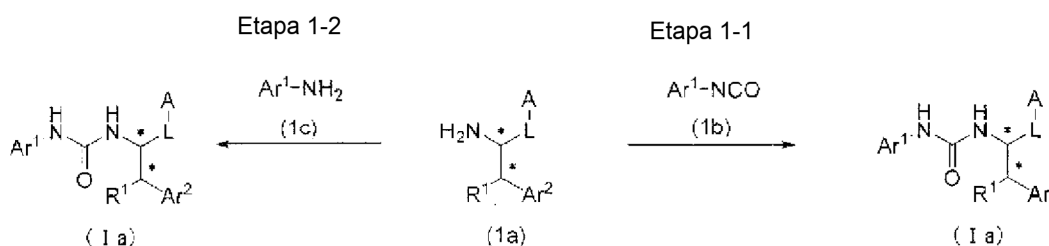
El compuesto (I) de la presente realización o una sal farmacológicamente aceptable del mismo se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con los procesos descritos en los siguientes esquemas 1 a 30, métodos similares a los mismos, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

Síntesis del Compuesto (Ia)

El Compuesto (Ia) se puede producir de acuerdo con los métodos descritos en el Esquema 1, métodos similares al mismo, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares al mismo.

Esquema 1

[Producto quím. 3]



En las fórmulas anteriores, Ar^1 , Ar^2 , R^1 , L y A son como se han descrito anteriormente, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico cuando el carbono es un átomo de carbono terciario.

Etapa 1-1

Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el Compuesto (1a) y el Compuesto (1b) para producir el Compuesto (1a). El Compuesto (1a) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (1a) en un disolvente con el Compuesto (1b) en presencia o ausencia de una base. La cantidad del Compuesto (1b) usado es aproximadamente 0,5 - 10 equivalentes molares, preferentemente de manera aproximada 1 - 2 equivalentes molares, por 1 mol del Compuesto (1a).

Ejemplos del disolvente usado pueden incluir diclorometano, 1,2-dicloroetano, benceno, tolueno, tetrahidrofurano, acetato de etilo, metanol, agua, disolventes mezcla de los mismos y similares. Ejemplos de la base usada pueden incluir un hidruro de metal alcalino, tal como hidruro de litio, hidruro sódico e hidruro potásico; un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido sódico e hidróxido potásico; un hidrogenocarbonato, tal como hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico; un carbonato, tal como carbonato sódico y carbonato potásico; una sal de ácido orgánico, tal como acetato sódico; una amina terciaria, tal como trimetilamina, trietilamina y N-metilmorfolina; una amina aromática, tal como piridina, picolina y N,N-dimetilanilina; y similares. La cantidad de la base usada es aproximadamente 1 - 100 equivalentes molares, preferentemente de manera aproximada 1 - 5 equivalentes molares, por 1 mol del compuesto. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -20 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a 50 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 10 minutos a 48 horas.

Además, el Compuesto (1b) usado en esta etapa puede estar disponible comercialmente o se puede producir de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

Etapa 1-2

El Compuesto (1a) también puede prepararse en el proceso mencionado a continuación.

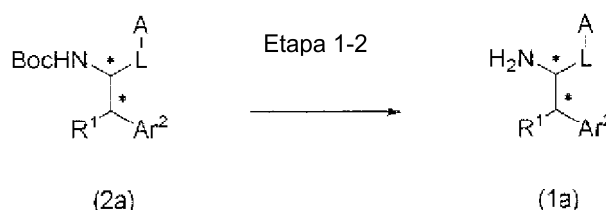
Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el Compuesto (1a) y el Compuesto (1c) para producir el Compuesto (1a). El Compuesto (1a) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (1c) en un disolvente con carbonildiimidazol (CDI) y después, haciendo reaccionar el producto obtenido con el Compuesto (1a). El disolvente usado puede incluir dimetilsulfóxido y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a 10 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 10 °C a 50 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 10 minutos a 3 horas.

Además, el Compuesto (1c) usado en esta etapa puede estar disponible comercialmente o se puede producir de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

Síntesis del Compuesto (1a)

El Compuesto (1a) se puede producir a partir del Compuesto (2a) de acuerdo con los métodos descritos en el Esquema 2, métodos similares al mismo, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares al mismo.

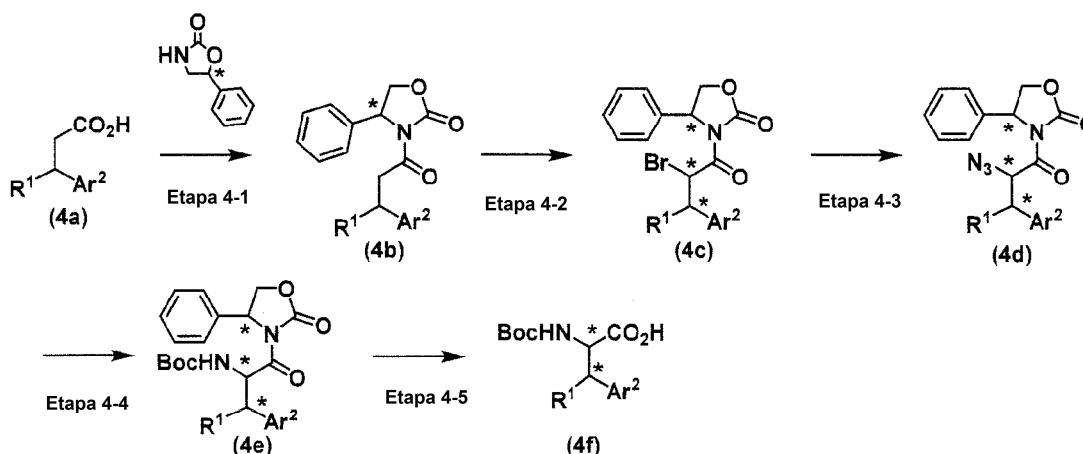
Esquema 2 [Producto quím. 4]



En las fórmulas anteriores, Ar², R¹, L y A son como se han descrito anteriormente, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico cuando el carbono es un átomo de carbono terciario.

Etapa 2-1

Esta etapa es una etapa de desprotección del grupo *tert*-butoxicarbonilo (Boc) en el Compuesto (2a) para producir el Compuesto (1a). El Compuesto (1a) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (2a) en un disolvente con un ácido, tal como ácido trifluoroacético (TFA) y cloruro de hidrógeno. El disolvente usado puede incluir diclorometano, dioxano, acetato de etilo, metanol, agua, disolventes mezcla de los mismos y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a 60 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.



En las fórmulas anteriores, Ar² y R¹ son como se han descrito anteriormente, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico cuando el carbono es un átomo de carbono terciario.

5

Etapa 4-1

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (4b) a partir del Compuesto (4a). El Compuesto (4b) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (4a) en un disolvente con cloruro de pivaloilo en presencia de una base tal como trietilamina para producir un anhídrido mixto y luego haciendo reaccionar el anhídrido mixto obtenido con 4-fenil-2-oxazolidinona en presencia de cloruro de litio. El disolvente usado puede incluir tetrahidrofurano y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar de -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de -10 °C a la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

10

15

Además, el Compuesto (4a) usado en esta etapa puede estar disponible comercialmente o se puede producir de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

Etapa 4-2

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (4c) a partir del Compuesto (4b). El Compuesto (4c) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (4b) en un disolvente con trifluorometanosulfonato de dibutilborilo (ⁿBu₂BOTf) y después, la bromación del producto obtenido con N-bromosuccinimida. El disolvente usado puede incluir diclorometano, cloroformo, disolventes mezcla de los mismos y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de -78 °C a 0 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

20

25

Etapa 4-3

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (4d) a partir del Compuesto (4c). El Compuesto (4d) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (4c) en un disolvente con azida sódica. El disolvente usado puede incluir dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, disolventes mezcla de los mismos y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar de -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

30

35

Etapa 4-4

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (4e) a partir del Compuesto (4d). El Compuesto (4e) se puede producir, por ejemplo, hidrogenando el Compuesto (4d) en un disolvente a presión ordinaria o aumentada en presencia de un catalizador, tal como paladio al 10 % sobre carbono (Pd al 10 %-C) y haciendo reaccionar simultáneamente el producto hidrogenado con dicarbonato de di-*terc*-butilo. El disolvente usado puede incluir diclorometano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, disolventes mezcla de los mismos y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 20 °C a 40 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

40

45

Etapa 4-5

50

Esta etapa es una etapa para realizar la escisión oxidativa del grupo auxiliar quiral en el Compuesto (4e) para producir el Compuesto (4f). El Compuesto (4f) se puede producir, por ejemplo, tratando el Compuesto (4e) en un disolvente con peróxido de hidrógeno acuoso seguido de hidróxido de litio. El disolvente usado puede incluir tetrahidrofurano, agua, disolventes mezcla de los mismos y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar de 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

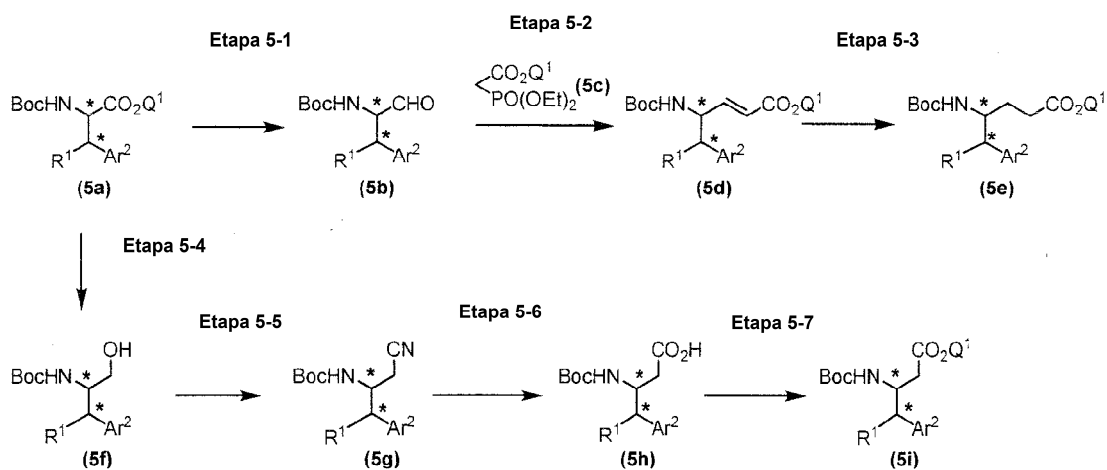
10 Síntesis de los Compuestos (5e), (5i)

Los Compuestos (5e, 5i) se pueden producir, por ejemplo, a partir del Compuesto (5a) de acuerdo con los métodos descritos en el Esquema 5, métodos similares al mismo, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares al mismo.

15

Esquema 5

[Producto quím. 7]



20

En las fórmulas anteriores, Ar^2 , R^1 y Q^1 son como se han descrito anteriormente, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico cuando el carbono es un átomo de carbono terciario.

25 Etapa 5-1

Esta etapa es una etapa de reducir la parte éster en el Compuesto (5a) al aldehído correspondiente para producir el Compuesto (5b). El Compuesto (5b) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (5a) en un disolvente con un agente reductor, tal como hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL). El disolvente usado puede incluir tetrahidrofurano, tolueno, disolventes mezcla de los mismos y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar de -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a la temperatura de reflujo. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

35 El Compuesto (5a) en esta etapa se puede preparar a partir del (4f) de acuerdo con una esterificación convencional de un ácido carboxílico.

Etapa 5-2

40 Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el Compuesto (5b) y el Compuesto (5c) para producir el Compuesto (5d). El Compuesto (5d) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (5b) en un disolvente con el Compuesto (5c) en presencia de una base. El disolvente usado puede incluir tetrahidrofurano y similares. Ejemplos de la base usada pueden incluir hidruro sódico (NaH) y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de -78 °C a 30 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

45

Además, el Compuesto (5c) usado en esta etapa puede estar disponible comercialmente o se puede producir de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

50

Etapa 5-3

Esta etapa es una etapa de reducir la parte de olefina en el Compuesto (5d) para producir el Compuesto (5e). El Compuesto (5e) se puede producir, por ejemplo, hidrogenando el Compuesto (5d) en un disolvente a presión ordinaria o aumentada en presencia de un catalizador, tal como paladio al 10 % sobre carbono (Pd al 10 %-C). El disolvente usado puede incluir metanol, etanol, diclorometano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, disolventes mezcla de los mismos y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 20 °C a 40 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

Etapa 5-4

Esta etapa es una etapa de reducir la parte éster en el Compuesto (5a) al alcohol correspondiente para producir el Compuesto (5f). El Compuesto (5f) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (5a) en un disolvente con un agente reductor, tal como borohidruro sódico (NaBH₄) y borohidruro de litio (LiBH₄). El disolvente usado puede incluir metanol, etanol, tetrahidrofurano, agua, disolventes mezcla de los mismos y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar de -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

Etapa 5-5

Esta etapa es una etapa de convertir la parte de alcohol en el Compuesto (5f) al grupo ciano correspondiente para producir el Compuesto (5g). El Compuesto (5g) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (5f) en el Disolvente A con cloruro de mesilo (MsCl) en presencia de una base, y después, haciendo reaccionar el compuesto mesilado en el Disolvente B con cianuro sódico. El Disolvente A usado puede incluir diclorometano, tetrahidrofurano, disolventes mezcla de los mismos y similares. Ejemplos de la base usada pueden incluir trietilamina, N,N-diisopropilamina y similares. El Disolvente B usado puede incluir N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a 60 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

Etapa 5-6

Esta etapa es una etapa de hidrolizar el grupo ciano en el Compuesto (5g) al ácido carboxílico correspondiente para producir el Compuesto (5h). El Compuesto (5h) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (5g) en un disolvente con hidróxido sódico acuoso 2 N. El disolvente usado puede incluir metanol, etanol, tetrahidrofurano, agua, disolventes mezcla de los mismos y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar de 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 70 °C a la temperatura de reflujo del disolvente. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

Etapa 5-7

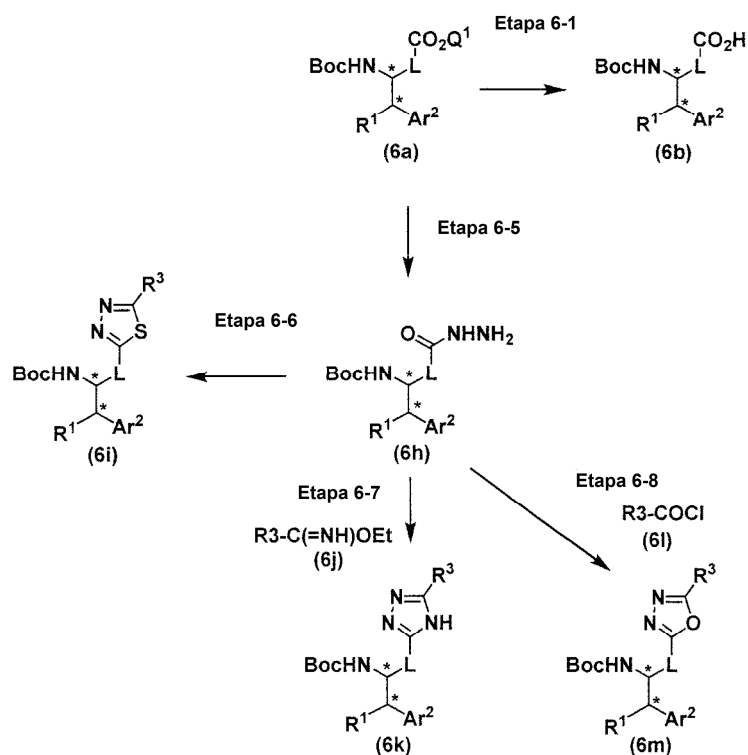
Esta etapa es una etapa de convertir la parte de ácido carboxílico en el Compuesto (5h) al éster correspondiente para producir el Compuesto (5i). El Compuesto (5i) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (5h) en un disolvente con trimetilsilildiazometano. El disolvente usado puede incluir metanol y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a 30 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

Síntesis de los Compuestos (6i), (6k), (6m)

Los Compuestos (6i), (6k) y (6m) se pueden producir, por ejemplo, a partir del Compuesto (6a) de acuerdo con los métodos descritos en el Esquema 6, métodos similares al mismo, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares al mismo.

Esquema 6

[Producto quím. 8]



En las fórmulas anteriores, Ar², R¹, R³, L y Q¹ son como se han descrito anteriormente, R¹⁴ es un grupo alquilo C₁ a C₆ y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico cuando el carbono es un átomo de carbono terciario.

Etapa 6-1

Esta etapa es una etapa de hidrolizar la parte éster en el Compuesto (6a) para producir el Compuesto (6b). El Compuesto (6b) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (6a) en un disolvente en presencia de una base. El disolvente usado puede incluir agua o disolventes mezcla de los mismos con tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico, metanol, etanol, propanol, 2-propanol y butanol. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar de 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente. Ejemplos de la base usada pueden incluir una sal de metal alcalino, tal como hidróxido de litio e hidróxido sódico. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

El Compuesto (6a) usado en esta etapa se puede producir de acuerdo con la anterior Etapa 5, o se puede producir de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

Etapa 6-5

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (6h) a partir del Compuesto (6a). El Compuesto (6h) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (6a) en un disolvente con hidrazina o hidrazina monohidrato. El disolvente usado puede incluir metanol, etanol, propanol, tetrahidrofurano, disolventes mezcla de los mismos y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a 90 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

Etapa 6-6

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (6i) a partir del Compuesto (6h). El Compuesto (6i) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (6h) en un disolvente con un cloruro de acilo en presencia de una base y después, haciendo reaccionar el producto obtenido con un reactivo de Lawesson. El disolvente usado puede incluir tetrahidrofurano y similares. La base usada puede incluir trietilamina, N,N-diisopropilamina y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a 50 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos

a 3 días.

Etapa 6-7

5 Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (6k) a partir del Compuesto (6h). El Compuesto (6k) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (6h) en el Disolvente A con un imidato de etilo (6j) en presencia de una base y después, cerrando el anillo del producto obtenido en el Disolvente B en calentamiento en presencia de una base. El Disolvente A usado puede incluir agua, acetonitrilo, disolventes mezcla de los mismos y similares. El Disolvente B usado puede incluir agua, acetonitrilo, disolventes mezcla de los mismos y similares. La base usada puede incluir acetato sódico, carbonato potásico, carbonato sódico, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a 110 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

15 Además, el Compuesto (6j) usado en esta etapa puede estar disponible comercialmente o se puede producir de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

Etapa 6-8

20 Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (6m) a partir del Compuesto (6h). El Compuesto (6m) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (6h) en un disolvente con un cloruro de acilo (61) en presencia de una base y después, cerrando el anillo el producto fusionado obtenido en presencia o ausencia de un ácido. El disolvente usado puede incluir tetrahidrofurano, diclorometano y similares. La base usada puede incluir trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y similares. El ácido usado puede incluir ácido p-toluenosulfónico y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a 30 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

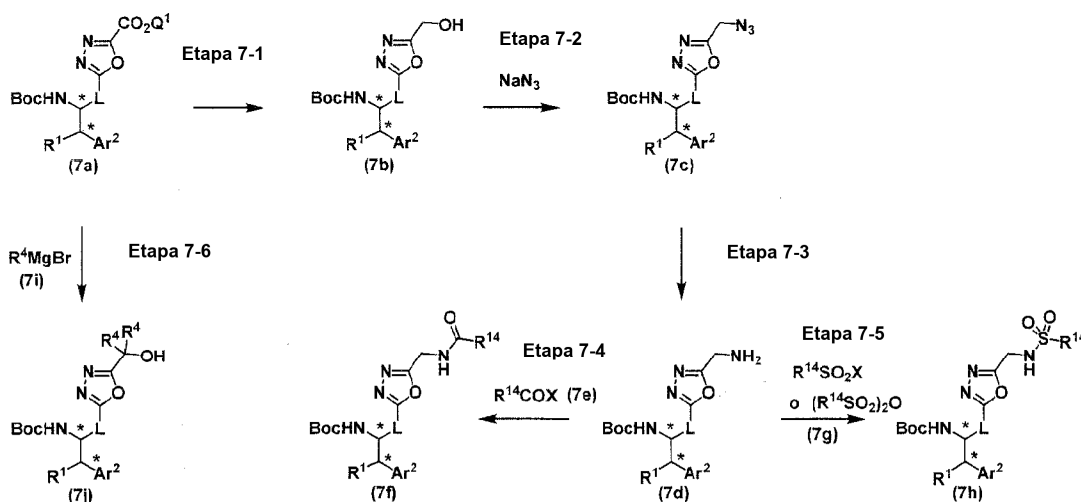
30 Además, el Compuesto (61) usado en esta etapa puede estar disponible comercialmente o se puede producir de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

Síntesis de los Compuestos (7f), (7h), (7j)

35 Los Compuestos (7f), (7h) y (7j) se pueden producir, por ejemplo, a partir del Compuesto (7a) de acuerdo con los métodos descritos en el Esquema 7, métodos similares al mismo, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares al mismo.

Esquema 7

[Producto quím. 9]



45 En las fórmulas anteriores, Ar², R¹, L y Q¹ son como se han descrito anteriormente, R¹⁴ es un grupo alquilo C₁ a C₃, X es un átomo de halógeno, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico cuando el carbono es un átomo de carbono terciario.

Etapa 7-1

Esta etapa es una etapa de reducir la parte éster en el Compuesto (7a) al alcohol correspondiente para producir el Compuesto (7b). Esta etapa puede realizarse de acuerdo con la Etapa 5-4 anterior. El Compuesto (7a) usado en esta etapa se puede producir con la anterior Etapa 6-8.

Etapa 7-2

Esta etapa es una etapa de convertir la parte de alcohol en el Compuesto (7b) a la azida correspondiente para producir el Compuesto (7c). El Compuesto (7c) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (7b) en el Disolvente A con cloruro de mesilo en presencia de una base, y después, haciendo reaccionar el compuesto mesilado en el Disolvente B con azida sódica. El Disolvente A usado puede incluir diclorometano, acetato de etilo y similares. El Disolvente B usado puede incluir N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, 1,4-dioxano, disolventes mezcla de los mismos y similares. La base usada puede incluir trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 20 °C a 90 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

Etapa 7-3

Esta etapa es una etapa de reducir la parte azida en el Compuesto (7c) a la amina correspondiente para producir el Compuesto (7d). El Compuesto (7d) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (7c) en un disolvente con trifenilfosfina en presencia de agua. El disolvente usado puede incluir tetrahidrofurano y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 20 °C a 50 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

Etapa 7-4

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (7f) a partir del Compuesto (7d). El Compuesto (7f) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (7d) en un disolvente con el compuesto de cloruro de acilo (7e) en presencia de una base. El disolvente usado puede incluir diclorometano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo, 1,4-dioxano, disolventes mezcla de los mismos y similares. La base usada puede incluir carbonato potásico, carbonato sódico, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 20 °C a 90 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

Además, el Compuesto (7e) usado en esta etapa puede estar disponible comercialmente o se puede producir de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

Etapa 7-5

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (7h) a partir del Compuesto (7d). El Compuesto (7h) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (7d) en un disolvente con un compuesto de haluro de sulfonilo o sulfónico anhídrido (7 g) en presencia de una base. El disolvente usado puede incluir diclorometano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo, 1,4-dioxano, disolventes mezcla de los mismos y similares. La base usada puede incluir carbonato potásico, carbonato sódico, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 20 °C a 90 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

Además, el compuesto de haluro de sulfonilo y anhídrido sulfónico (7 g) usado en esta etapa puede estar disponible comercialmente o se puede producir de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

Etapa 7-6

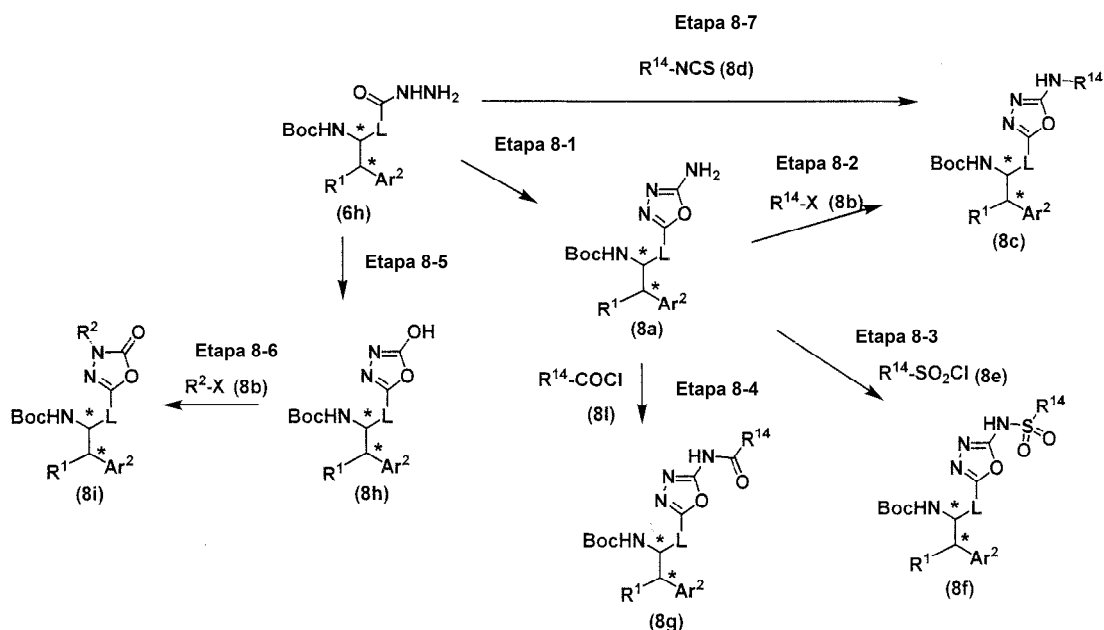
Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (7j) a partir del Compuesto (7a). El Compuesto (7j) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (7a) en un disolvente con Compuesto de Grignard (7i). El disolvente usado puede incluir tetrahidrofurano y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a 30 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días. Además, el Compuesto (7i) usado en esta etapa puede estar disponible comercialmente o se puede producir de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

Síntesis de los Compuestos (8c), (8f), (8g), (8i)

5 Los Compuestos (8c), (8f), (8g) y (8i) se pueden producir, por ejemplo, a partir del Compuesto (6h) de acuerdo con los métodos descritos en el Esquema 8, métodos similares al mismo, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares al mismo.

Esquema 8

10 [Producto quím. 10]



15 En las fórmulas anteriores, Ar², R¹, R², R¹⁴ y L son como se han descrito anteriormente, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico cuando el carbono es un átomo de carbono terciario.

Etapa 8-1

20 Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (8a) a partir del Compuesto (6h). El Compuesto (8a) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (6h) en un disolvente con bromuro de cianógeno (BrCN). El disolvente usado puede incluir metanol y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 20 °C a 100 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

Etapa 8-2

30 Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (8c) a partir del Compuesto (8a). El Compuesto (8c) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (8a) en un disolvente con el compuesto de halógeno (8b) en presencia de una base. El disolvente usado puede incluir N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, 1,4-dioxano, disolventes mezcla de los mismos y similares. La base usada puede incluir carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 20 °C a 90 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

Además, el Compuesto (8b) usado en esta etapa puede estar disponible comercialmente o se puede producir de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

Etapa 8-3

40 Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (8f) a partir del Compuesto (8a). El Compuesto (8f) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (8a) en un disolvente con cloruro de sulfonilo (8e) en presencia de una base. El disolvente usado puede incluir diclorometano, tetrahidrofurano, acetato de etilo,

5 acetonitrilo, 1,4-dioxano, disolventes mezcla de los mismos y similares. La base usada puede incluir carbonato potásico, carbonato sódico, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 20 °C a 90 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

Además, el Compuesto (8e) usado en esta etapa puede estar disponible comercialmente o se puede producir de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

10 Etapa 8-4

15 Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (8 g) a partir del Compuesto (8a). El Compuesto (8 g) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (8a) en un disolvente con cloruro de acilo (81) en presencia de una base. El disolvente usado puede incluir diclorometano, tetrahydrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo, 1,4-dioxano, disolventes mezcla de los mismos y similares. La base usada puede incluir carbonato potásico, carbonato sódico, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 20 °C a 90 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

20 Además, el Compuesto (81) usado en esta etapa puede estar disponible comercialmente o se puede producir de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

25 Etapa 8-5

30 Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (8h) a partir del Compuesto (6h). El Compuesto (8h) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (6h) en un disolvente con carbonildiimidazol (CDI). El disolvente usado puede incluir acetonitrilo y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a 30 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

35 Etapa 8-6

40 Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (8i) a partir del Compuesto (8h). El Compuesto (8i) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (8h) en un disolvente con el compuesto de halógeno (8b) en presencia de una base. El disolvente usado puede incluir N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, 1,4-dioxano, disolventes mezcla de los mismos y similares. La base usada puede incluir carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 20 °C a 90 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

45 Etapa 8-7

50 Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (8c) a partir del Compuesto (6h). El Compuesto (8c) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (6h) en un disolvente con el compuesto de isocianato (8d) en presencia de una base y después, cerrando el anillo el producto condensado obtenido en piridina en presencia de ácido p-toluenosulfónico. El disolvente usado puede incluir tetrahydrofurano, diclorometano y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 20 °C - 70 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

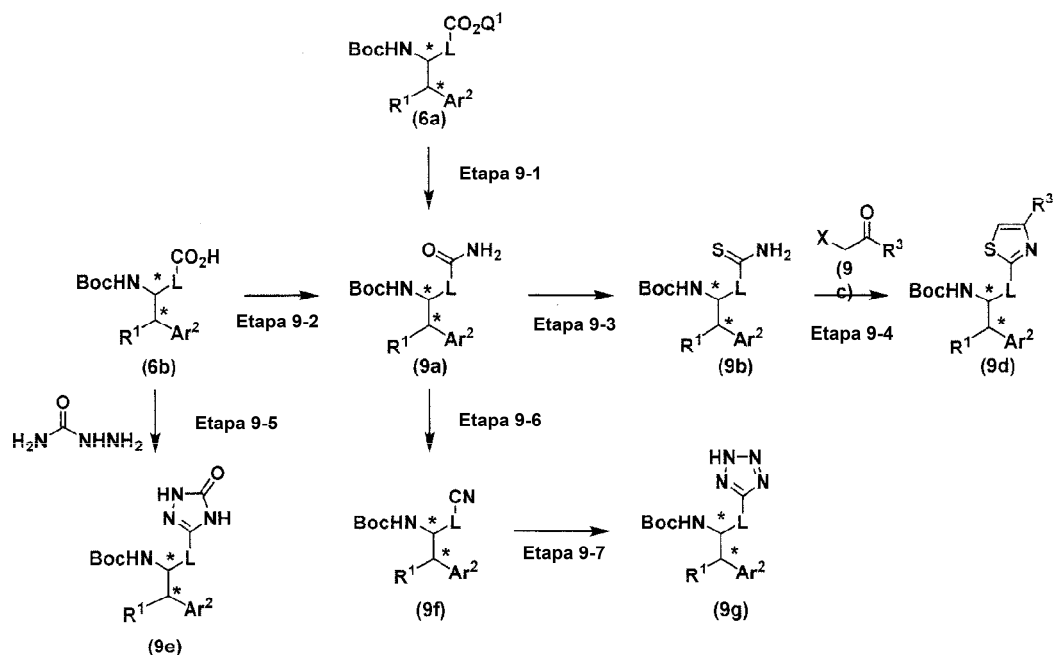
55 Además, el Compuesto (8d) usado en esta etapa puede estar disponible comercialmente o se puede producir de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

Síntesis de los Compuestos (9d), (9e), (9 g)

60 Los Compuestos (9d), (9e) y (9g) se pueden producir, por ejemplo, a partir del Compuesto (6a) o el Compuesto (6b) de acuerdo con los métodos descritos en el Esquema 9, métodos similares al mismo, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares al mismo.

Esquema 9

65 [Producto quím. 11]



En las fórmulas anteriores, Ar², R¹, R³, L y X son como se han descrito anteriormente, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico cuando el carbono es un átomo de carbono terciario.

5

Etapa 9-1

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (9a) a partir del Compuesto (6a). El Compuesto (9a) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (6a) en un disolvente con amoníaco. El disolvente usado puede incluir metanol y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a 30 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 5 días.

10

Etapa 9-2

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (9a) a partir del Compuesto (6b). El Compuesto (9a) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (6b) y amoníaco acuoso en un disolvente en presencia de un agente de condensación. El disolvente usado puede incluir N,N-dimetilformamida, diclorometano, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, disolventes mezcla de los mismos y similares. Ejemplos del agente de condensación usado pueden incluir 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), dicitohexilcarbodiimida (DCC), hexafluorofosfato metanamino de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) y similares. Según sea necesario, pueden usarse N,N-dimetilaminopiridina, piridina, 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) y similares como un acelerador de reacción. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a 30 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

20

25

Etapa 9-3

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (9b) a partir del Compuesto (9a). El Compuesto (9b) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (9a) y un reactivo de Lawesson en un disolvente. El disolvente usado puede incluir incluyen diclorometano y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a 30 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

30

35

Etapa 9-4

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (9d) a partir del Compuesto (9b). El Compuesto (9d) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (9b) y α-Halocetona (9c) en un disolvente. El disolvente usado puede incluir etanol y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar de -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 50 °C a la temperatura de reflujo del disolvente.

40

El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 5 días.

Además, el Compuesto (9c) usado en esta etapa puede estar disponible comercialmente o se puede producir de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

Etapa 9-5

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (9e) a partir del Compuesto (6b). El Compuesto (9e) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (6b) en un disolvente A con semicarbazida en presencia de un agente de condensación en presencia o ausencia de una base, tal como N,N-diisopropiletilamina y después, tratando el producto obtenido en el Disolvente B con una base, tal como hidróxido sódico. El Disolvente A usado puede incluir N,N-dimetilformamida y similares. Ejemplos del agente de condensación usado pueden incluir hexafluorofosfato metanamino de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) y similares. El Disolvente B usado puede incluir agua y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a 100 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

Etapa 9-6

Esta etapa es una etapa de deshidratar el compuesto de amida (9a) para producir el compuesto de nitrilo (9f). El Compuesto (9f) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (9a) en un disolvente con anhídrido trifluoroacético o similar en presencia de una base. El disolvente usado puede incluir N,N-dimetilformamida, diclorometano, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, tolueno, disolventes mezcla de los mismos y similares. La base usada puede incluir piridina, trietilamina y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a 30 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

Etapa 9-7

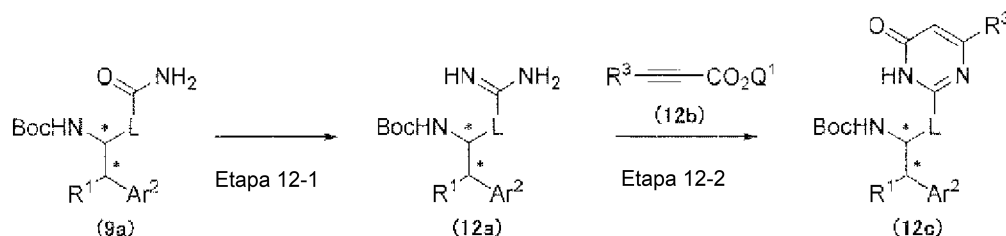
Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (9 g) a partir del Compuesto (9f). El Compuesto (9 g) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (9f) en un disolvente con azida sódica en presencia de una base. El disolvente usado puede incluir tolueno, isopropanol, agua, disolventes mezcla de los mismos y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 50 °C a 110 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

Síntesis del Compuesto 12c

Los Compuestos (12c) se pueden producir, por ejemplo, a partir del Compuesto (9a) de acuerdo con los métodos descritos en el Esquema 12, métodos similares al mismo, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares al mismo.

Esquema 12

[Producto quím. 12]



En las fórmulas anteriores, Ar², R¹, L y R³ son como se han descrito anteriormente, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico cuando el carbono es un átomo de carbono terciario.

Etapa 12-1

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (12a) a partir del Compuesto (9a). El Compuesto (12a) se

puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (9a) en el Disolvente A con hexafluorofosfato de trietiloxonio (Et₃OPF₆) y después, haciendo reaccionar el producto obtenido en el Disolvente B con amoníaco. El Disolvente A usado puede incluir diclorometano y similares. El Disolvente B usado puede incluir metanol y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 10 °C a 40 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

Etapa 12-2

Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el Compuesto (12a) y el Compuesto (12b) para producir el Compuesto (12c). El Compuesto (12c) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (12a) en un disolvente con Compuesto (12b) en presencia de una base. El disolvente usado puede incluir etanol y similares. La base usada puede incluir N,N-diisopropiletilamina y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar de 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 100 °C a 120 °C usando un dispositivo de microondas. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

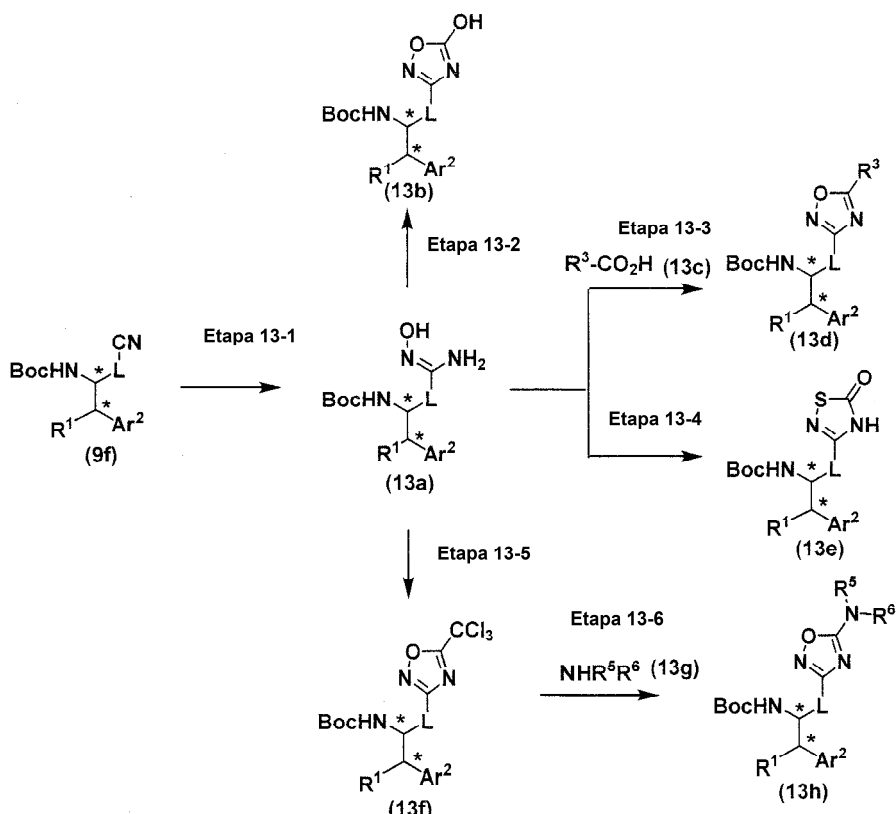
Además, el Compuesto (12b) usado en esta etapa puede estar disponible comercialmente o se puede producir de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

Síntesis de los Compuestos (13b), (13d), (13e), (13h)

Los Compuestos (13b), (13d) (13e) y (13h) se pueden producir, por ejemplo, a partir del Compuesto (9f) de acuerdo con los métodos descritos en el Esquema 13, métodos similares al mismo, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares al mismo.

Esquema 13

[Producto quím. 13]



En las fórmulas anteriores, Ar², R¹, L, R³, R⁵ y R⁶ son como se han descrito anteriormente, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico cuando el carbono es un átomo de carbono terciario.

Etapa 13-1

Esta etapa es una etapa de hacer reaccionar el Compuesto (9f) e hidroxilamina para producir el Compuesto (13a). El Compuesto (13a) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (9f) en un disolvente con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base, tal como trietilamina. El disolvente usado puede incluir etanol y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar de -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 30 °C a la temperatura de reflujo del disolvente. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

10 Etapa 13-2

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (13b) a partir del Compuesto (13a). El Compuesto (13b) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (13a) y N,N-carbonildiimidazol (CDI) en un disolvente. El disolvente usado puede incluir tetrahidrofurano y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 20 °C a 100 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 5 días.

20 Etapa 13-3

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (13d) a partir del Compuesto (13a). El Compuesto (13d) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (13a) en el Disolvente A con el compuesto de ácido carboxílico (13c) en presencia de un agente de condensación en presencia o ausencia de una base y después, calentando el producto obtenido en el Disolvente B en presencia o ausencia de una base. El Disolvente A usado puede incluir diclorometano, N,N-dimetilformamida y similares. Ejemplos del agente de condensación usado en la reacción con un compuesto de ácido carboxílico pueden incluir 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato metanamino de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a 30 °C. La base usada puede incluir carbonato potásico, carbonato sódico, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y similares. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días. El Disolvente B usado puede incluir N,N-dimetilformamida, xileno y similares. La base usada puede incluir carbonato potásico, carbonato sódico, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a 100 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

Además, el Compuesto (13c) usado en esta etapa puede estar disponible comercialmente o se puede producir de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

40 Etapa 13-4

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (13e) a partir del Compuesto (13a). El Compuesto (13e) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (13a) y tiocarbonildiimidazol (TCDI) en el Disolvente A y después, ciclar el producto obtenido en el Disolvente B en presencia de gel de sílice. El Disolvente A usado puede incluir tetrahidrofurano y similares. El Disolvente B usado puede incluir cloroformo, metanol, disolventes mezcla de los mismos y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 20 °C a 100 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 5 días.

50 Etapa 13-5

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (13f) a partir del Compuesto (13a). El Compuesto (13f) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (13a) y tricloroanhídrido acético en un disolvente. El disolvente usado puede incluir tolueno y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 20 °C a 100 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 5 días.

60 Etapa 13-6

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (13h) a partir del Compuesto (13f). El Compuesto (13h) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (13f) y un ingrediente de amina (13 g), tal como amoniaco acuoso en un disolvente. El disolvente usado puede incluir agua y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de

20 °C a 100 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 5 días.

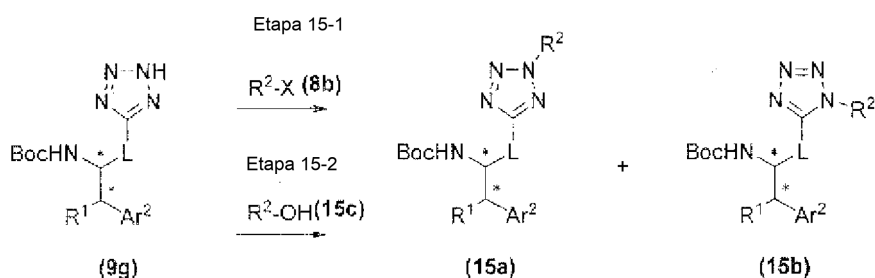
Además, el Compuesto (13g) usado en esta etapa puede estar disponible comercialmente o se puede producir de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

Síntesis de los Compuestos (15a), (15b)

Los Compuestos (15a) y (15b) se pueden producir, por ejemplo, a partir del Compuesto (9 g) de acuerdo con los métodos descritos en el Esquema 15, métodos similares al mismo, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares al mismo.

Esquema 15

[Producto quím. 14]



En las fórmulas anteriores, Ar², R¹, L y R² son como se han descrito anteriormente, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico cuando el carbono es un átomo de carbono terciario.

Etapa 15-1

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (15a) y el Compuesto (15b) a partir del Compuesto (9 g). El compuesto (15a) y el Compuesto (15b) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (9g) y el compuesto de halógeno (8b) en un disolvente en presencia de una base. El disolvente usado puede incluir N,N-dimetilformamida y similares. La base usada puede incluir carbonato potásico, carbonato sódico, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a 80 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 5 días.

Además, el Compuesto (8b) usado en esta etapa puede estar disponible comercialmente o se puede producir de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

Etapa 15-2

El compuesto (15a) y el compuesto (15b) se pueden preparar en el proceso mencionado a continuación. El Compuesto (15a) y el Compuesto (15b) pueden producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (9 g) en un disolvente con alcohol (15c) en presencia de azodicarboxilato de dietilo (DEAD) y trifetilfosfina. El disolvente usado puede incluir tetrahidrofurano, tolueno, disolventes mezcla de los mismos y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a 40 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

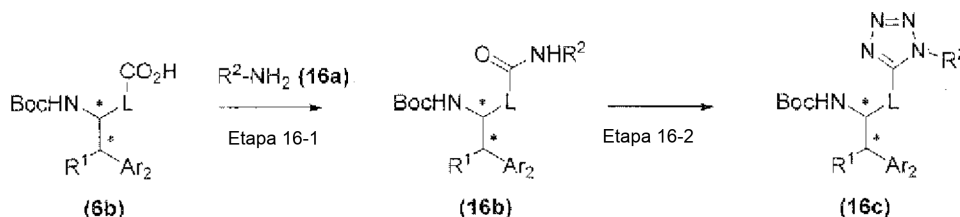
Además, el Compuesto (15c) usado en esta etapa puede estar disponible comercialmente o se puede producir de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

Síntesis del Compuesto (16c)

El Compuesto (16c) se pueden producir, por ejemplo, a partir del Compuesto (6b) de acuerdo con los métodos descritos en el Esquema 16, métodos similares al mismo, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares al mismo.

Esquema 16

[Producto quím. 15]



- 5 En las fórmulas anteriores, Ar², R¹, L y R² son como se han descrito anteriormente, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico cuando el carbono es un átomo de carbono terciario.

Etapa 16-1

- 10 Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (16b) a partir del Compuesto (6b). El Compuesto (16b) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (6b) en un disolvente con una amina primaria (16a) en presencia de un agente de condensación en presencia o ausencia de una base. El disolvente usado puede incluir diclorometano, N,N-dimetilformamida y similares. Ejemplos del agente de condensación usado pueden incluir 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a 30 °C. La base usada puede incluir trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y similares. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

- 20 Además, el Compuesto (16a) usado en esta etapa puede estar disponible comercialmente o se puede producir de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

Etapa 16-2

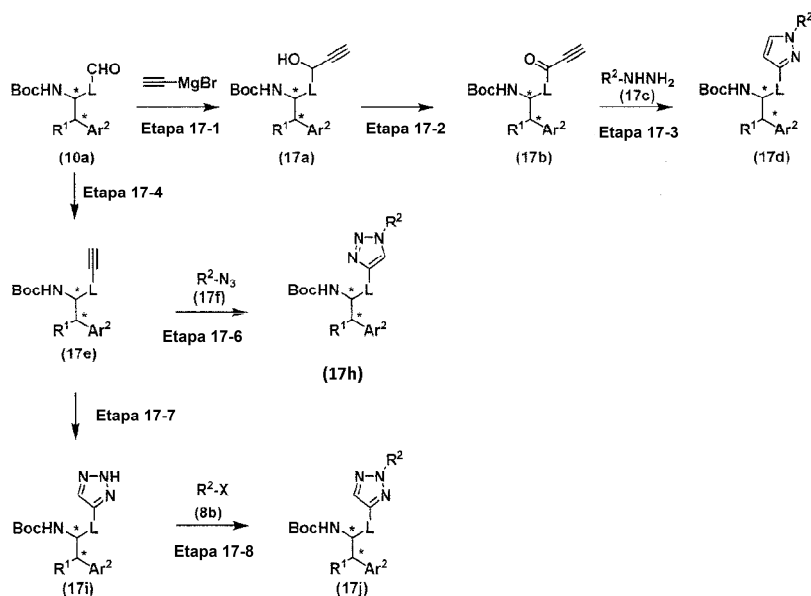
- 25 Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (16c) a partir del Compuesto (16b). El Compuesto (16c) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (16b) en un disolvente con trimetilsilil azida en presencia de azodicarboxilato de di-2-metoxietilo (DMEAD) y trifetilfosfina. El disolvente usado puede incluir tetrahidrofurano, tolueno, disolventes mezcla de los mismos y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a 40 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

Síntesis de los Compuestos (17e), (17h), (17i), (17k)

- 35 Los Compuestos (17e), (17h), (17i) y (17k) se pueden producir, por ejemplo, a partir del Compuesto (17a) de acuerdo con los métodos descritos en el Esquema 17, métodos similares al mismo, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares al mismo.

- 40 Esquema 17

[Producto quím. 16]



En las fórmulas anteriores, Ar², R¹, L y R² son como se han descrito anteriormente, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico cuando el carbono es un átomo de carbono terciario.

5

Etapa 17-1

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (17a) a partir del Compuesto (10a). El Compuesto (17a) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (10a) y bromuro de etinilmagnesio en un disolvente. El disolvente usado puede incluir tetrahidrofurano y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a 30 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 5 días.

10

Etapa 17-2

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (17b) a partir del Compuesto (17a). El Compuesto (17b) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (17a) en un disolvente con un reactivo de Dess-Martin. El disolvente usado puede incluir incluyen diclorometano y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a 30 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 5 días.

20

Etapa 17-3

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (17d) a partir del Compuesto (17b). El Compuesto (17d) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (17b) en un disolvente con el compuesto de Hidrazina (17c). El disolvente usado puede incluir metanol y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a 30 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 5 días.

25

30

Además, el Compuesto (17c) usado en esta etapa puede estar disponible comercialmente o se puede producir de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

35

Etapa 17-4

Esta etapa es una etapa de convertir la parte de aldehído en el Compuesto (10a) al acetileno (17e). El Compuesto (17e) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (10a) en un disolvente con un reactivo de Ohira-Bestmann en presencia de una base. El disolvente usado puede incluir metanol y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C - 30 °C. La base usada puede incluir carbonato potásico y similares. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

40

45

Etapa 17-6

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (17h) a partir del Compuesto (17e). El Compuesto (17h) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (17e) en un disolvente con un compuesto de azida (17f) en presencia de yoduro de cobre (CuI) usando un dispositivo de microondas. El disolvente usado puede incluir N,N-dimetilformamida, metanol, disolventes mezcla de los mismos y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente a 100 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

Etapa 17-7

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (17i) a partir del Compuesto (17e). El Compuesto (17i) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (17e) en un disolvente con trimetilsilil azida. El disolvente usado puede incluir N,N-dimetilformamida, metanol, disolventes mezcla de los mismos y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente a 100 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

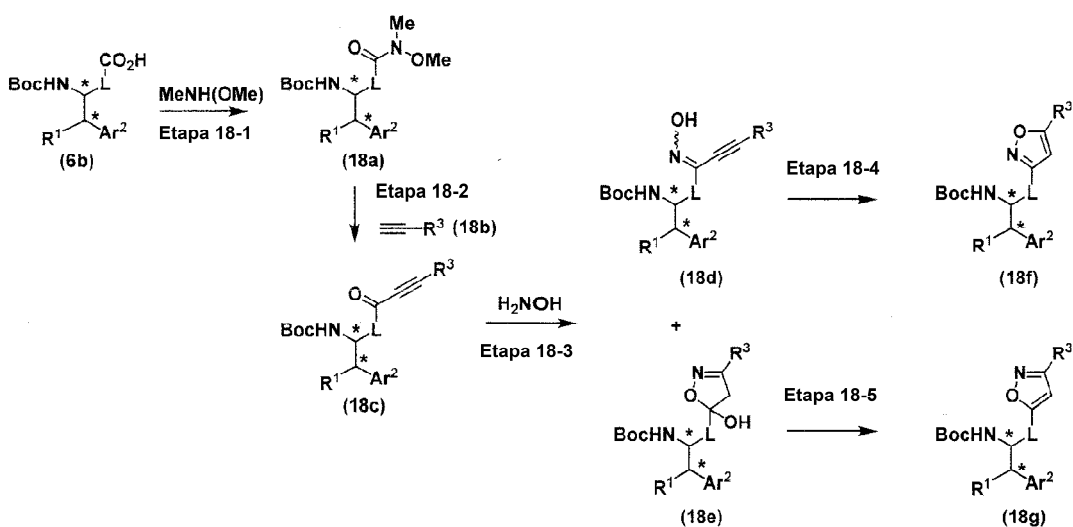
Etapa 17-8

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (17j) a partir del Compuesto (17i). El Compuesto (17j) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (17i) y el compuesto de halógeno (8b) en un disolvente en presencia de una base. El disolvente usado puede incluir N,N-dimetilformamida y similares. La base usada puede incluir carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C - 80 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 5 días. Además, el Compuesto (8b) usado en esta etapa puede estar disponible comercialmente o se puede producir de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

Síntesis de los Compuestos (18f), (18g)

Los Compuestos (18f), (18g) se pueden producir, por ejemplo, a partir del Compuesto (6b) de acuerdo con los métodos descritos en el Esquema 18, métodos similares al mismo, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares al mismo.

Esquema 18



En las fórmulas anteriores, Ar², R¹, L y R³ son como se han descrito anteriormente, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico cuando el carbono es un átomo de carbono terciario.

Etapa 18-1

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (18a) a partir del Compuesto (6b). El Compuesto (18a) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (6b) en un disolvente con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina en presencia de un agente de condensación en presencia o ausencia de una base. El disolvente usado puede incluir diclorometano, N,N-dimetilformamida y similares. Ejemplos del agente de condensación usado pueden incluir 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3 -tetrametiluronio (HATU) y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a 30 °C. La base usada puede incluir trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y similares. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

Etapa 18-2

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (18c) a partir del Compuesto (18a). El Compuesto (18c) se puede producir, por ejemplo, haciendo la litización del alquino (18b) en un disolvente con una base, tal como n-butilitio (n-BuLi) y después, haciendo reaccionar el Compuesto (18a). El disolvente usado puede incluir tetrahidrofurano y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de -78 °C a -20 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 5 días. Además, el Compuesto (18b) usado en esta etapa puede estar disponible comercialmente o se puede producir de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

Etapa 18-3

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (18d) y el Compuesto (18e) a partir del Compuesto (18c). El Compuesto (18d) y el Compuesto (18e) pueden producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (18c) en un disolvente con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base. El disolvente usado puede incluir metanol y similares. La base usada puede incluir carbonato potásico, carbonato sódico, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a 40 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 5 días.

Etapa 18-4

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (18f) a partir del Compuesto (18d). El Compuesto (18f) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (18d) en un disolvente en presencia de cloruro de oro (III) (AuCl₃). El disolvente usado puede incluir incluyen diclorometano y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a 40 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 5 días.

Etapa 18-5

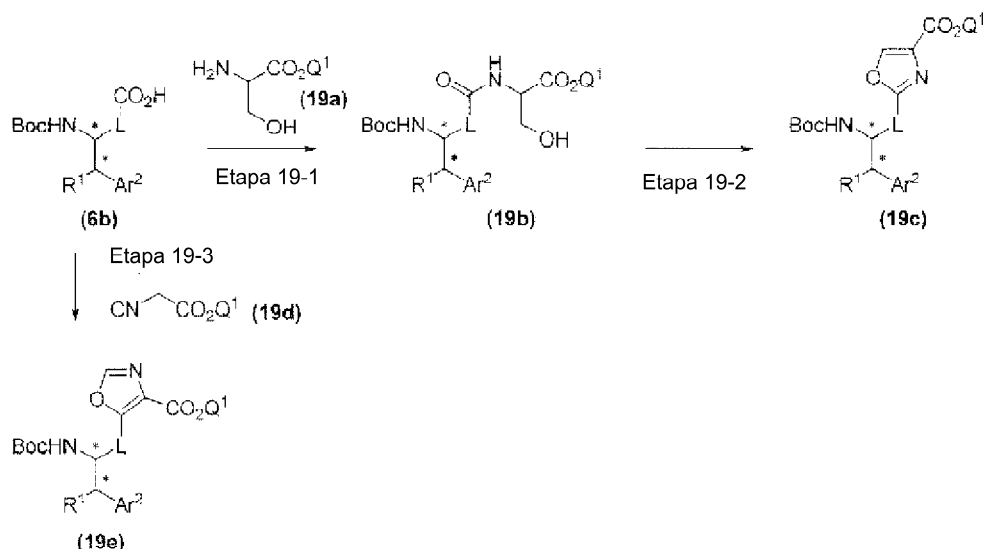
Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (18g) a partir del Compuesto (18e). El Compuesto (18g) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (18e) en un disolvente en presencia de un ácido. El disolvente usado puede incluir acetato de etilo y similares. El ácido usado puede incluir cloruro de hidrógeno y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a 40 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 5 días.

Síntesis de los Compuestos (19c), (19e)

Los Compuestos (19c) y (19e) se pueden producir, por ejemplo, a partir del Compuesto (6b) de acuerdo con los métodos descritos en el Esquema 19, métodos similares al mismo, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares al mismo.

Esquema 19

[Producto quím. 18]



En las fórmulas anteriores, Ar², R¹, L y Q¹ son como se han descrito anteriormente, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico cuando el carbono es un átomo de carbono terciario.

5

Etapa 19-1

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (19b) a partir del Compuesto (6b). El Compuesto (19b) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (6b) en un disolvente con clorhidrato de éster de serina (19a) en presencia de un agente de condensación en presencia o ausencia de una base. El disolvente usado puede incluir diclorometano, N,N-dimetilformamida y similares. Ejemplos del agente de condensación usado pueden incluir 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a 30 °C. La base usada puede incluir trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y similares. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

Además, el Compuesto (19a) usado en esta etapa puede estar disponible comercialmente o se puede producir de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

20

Etapa 19-2

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (19c) a partir del Compuesto (19b). El Compuesto (19c) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (19b) en un disolvente con Deoxo-Fluor y después, haciendo reaccionar el producto obtenido con bromotriclorometano (BrCCl₃) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). El disolvente usado puede incluir incluyen diclorometano y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a 30 °C. La base usada puede incluir trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y similares. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

30

Etapa 19-3

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (19e) a partir del Compuesto (6b). El Compuesto (19e) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (6b) en un disolvente con difenilfosforil azida (DPPA) y después, haciendo reaccionar el producto obtenido con isocianoacetato (19d). El disolvente usado puede incluir N,N-dimetilformamida y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a 40 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 5 días.

40

Además, el Compuesto (19d) usado en esta etapa puede estar disponible comercialmente o se puede producir de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

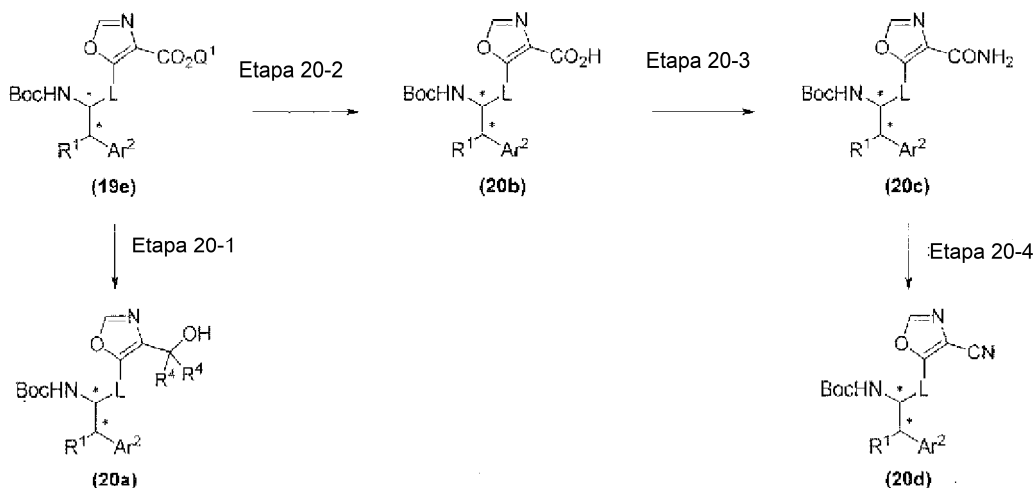
45

Síntesis de los Compuestos (20a), (20d)

Los Compuestos (20a) y (20d) se pueden producir, por ejemplo, a partir del Compuesto (19e) de acuerdo con los métodos descritos en el Esquema 20, métodos similares al mismo, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares al mismo.

5

Esquema 20 [Producto quím. 19]



10 En las fórmulas anteriores, Ar², R¹, L y Q¹ son como se han descrito anteriormente, R⁴ es un grupo alquilo C₁ a C₃ y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico cuando el carbono es un átomo de carbono terciario.

Etapa 20-1

15

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (20a) a partir del Compuesto (19e). Esta etapa puede realizarse de acuerdo con la Etapa 7-6 anterior.

Etapa 20-2

20

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (20b) a partir del Compuesto (19e). Esta etapa puede realizarse de acuerdo con la Etapa 6-1 anterior.

Etapa 20-3

25

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (20c) a partir del Compuesto (20b). Esta etapa puede realizarse de acuerdo con la Etapa 9-2 anterior.

Etapa 20-4

30

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (20d) a partir del Compuesto (20c). Esta etapa puede realizarse de acuerdo con la Etapa 9-6 anterior.

Síntesis del Compuesto (21h)

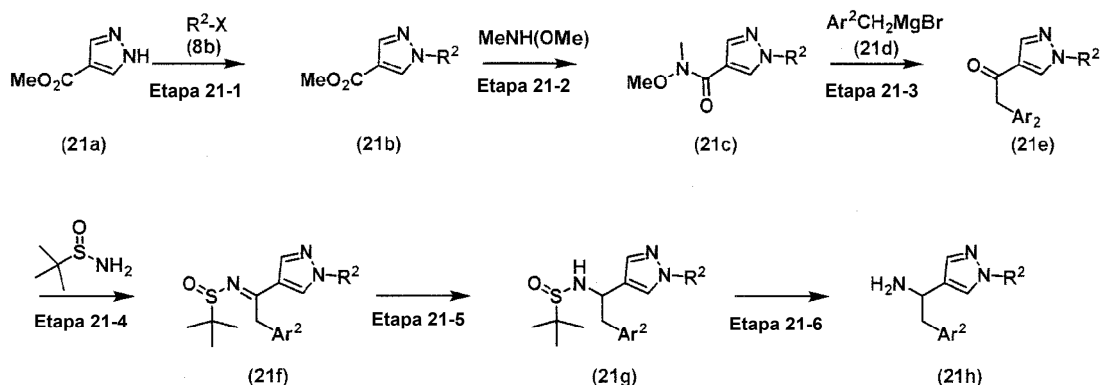
35

El Compuesto (21h) se puede producir, por ejemplo, a partir del Compuesto (21a) de acuerdo con los métodos descritos en el Esquema 21, métodos similares al mismo, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares al mismo.

40

Esquema 21

[Producto quím. 20]



En las fórmulas anteriores, Ar^2 y R^2 son como se han descrito anteriormente, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico cuando el carbono es un átomo de carbono terciario.

5

Etapa 21-1

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (21b) a partir del Compuesto (21a). El Compuesto (21b) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (21a) y el compuesto de halógeno (8b) en un disolvente en presencia de una base. El disolvente usado puede incluir N,N-dimetilformamida y similares. La base usada puede incluir carbonato potásico, carbonato de cesio, y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de $0\text{ }^\circ\text{C}$ a $80\text{ }^\circ\text{C}$. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 5 días.

10

15

Además, el Compuesto (8b) usado en esta etapa puede estar disponible comercialmente o se puede producir de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

Etapa 21-2

20

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (21c) a partir del Compuesto (21b). El Compuesto (21c) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (21b) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina en un disolvente en presencia de cloruro de isopropilmagnesio. El disolvente usado puede incluir tetrahidrofurano y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente a $-20\text{ }^\circ\text{C}$. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 5 días.

25

Etapa 21-3

30

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (21e) a partir del Compuesto (21c). El Compuesto (21e) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (21c) y el Compuesto de Grignard (21d) en un disolvente. El disolvente usado puede incluir tetrahidrofurano y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a $20\text{ }^\circ\text{C}$. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 5 días.

35

Además, el Compuesto (21d) usado en esta etapa puede estar disponible comercialmente o se puede producir de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

40

Etapa 21-4

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (21f) a partir del Compuesto (21e). El Compuesto (21f) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (21e) y sulfonamida de *tert*-butilo en un disolvente en presencia de $Ti(O^iPr)_4$. El disolvente usado puede incluir tetrahidrofurano y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de $0\text{ }^\circ\text{C}$ a $80\text{ }^\circ\text{C}$. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 5 días.

45

Etapa 21-5

50

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (21 g) a partir del Compuesto (21f). El Compuesto (21 g) se

puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (21f) y L-Selectride en un disolvente. El disolvente usado puede incluir tetrahidrofurano y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de -78 °C a 0 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 5 días.

Etapa 21-6

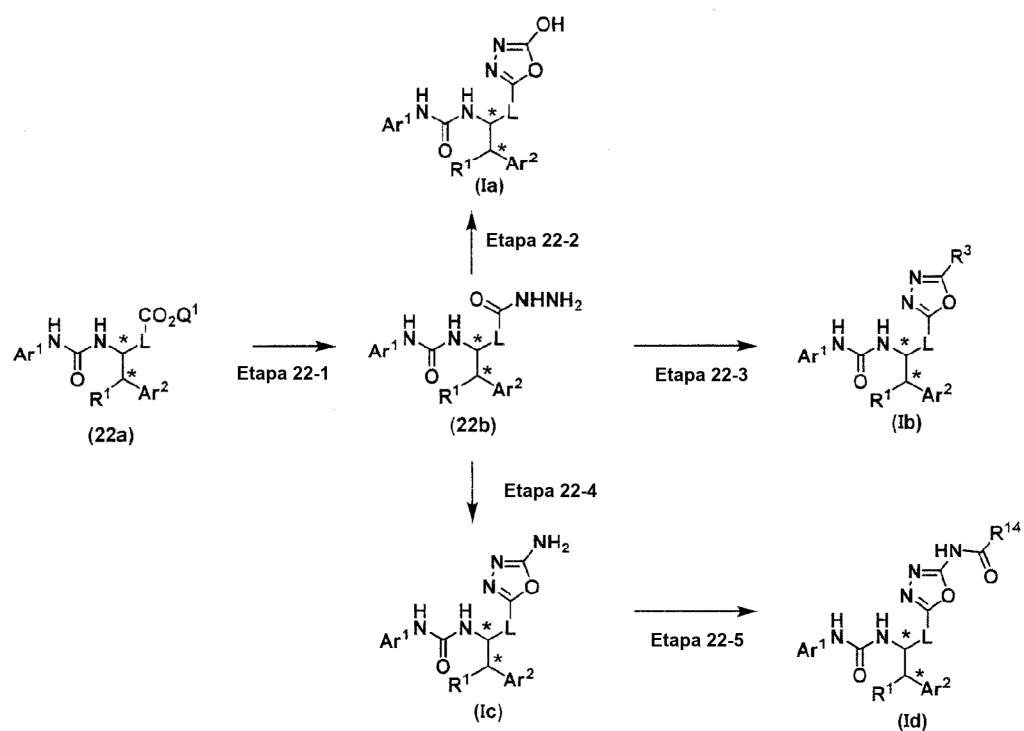
Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (21h) a partir del Compuesto (21 g). El Compuesto (21h) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (21 g) y un ácido, tal como cloruro de hidrógeno en un disolvente. El disolvente usado puede incluir dioxano y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a 30 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 5 días.

Síntesis de los Compuestos (Ia), (Ib), (Ic), (Id)

Los Compuestos (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) se pueden producir, por ejemplo, a partir del Compuesto (22a) de acuerdo con los métodos descritos en el Esquema 22, métodos similares al mismo, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares al mismo.

Esquema 22

[Producto quím. 21]



En las fórmulas anteriores, Ar¹, Ar², R¹, R³, L y R¹⁴ son como se han descrito anteriormente, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico cuando el carbono es un átomo de carbono terciario.

Etapa 22-1

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (22b) a partir del Compuesto (22a). Esta etapa puede realizarse de acuerdo con la Etapa 6-5 anterior. El Compuesto (22a) usado en esta etapa se puede producir a partir del Compuesto (6a) de acuerdo con la anterior Etapa 2-1, seguido de la anterior Etapa 1-1 o 1-2.

Etapa 22-2

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (1a) a partir del Compuesto (22b). Esta etapa puede realizarse de acuerdo con la Etapa 8-5 anterior.

Etapa 22-3

5 Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (1b) a partir del Compuesto (22b). Esta etapa puede realizarse de acuerdo con la Etapa 6-8 anterior.

Etapa 22-4

10 Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (1c) a partir del Compuesto (22b). Esta etapa puede realizarse de acuerdo con la Etapa 8-1 anterior.

Etapa 22-5

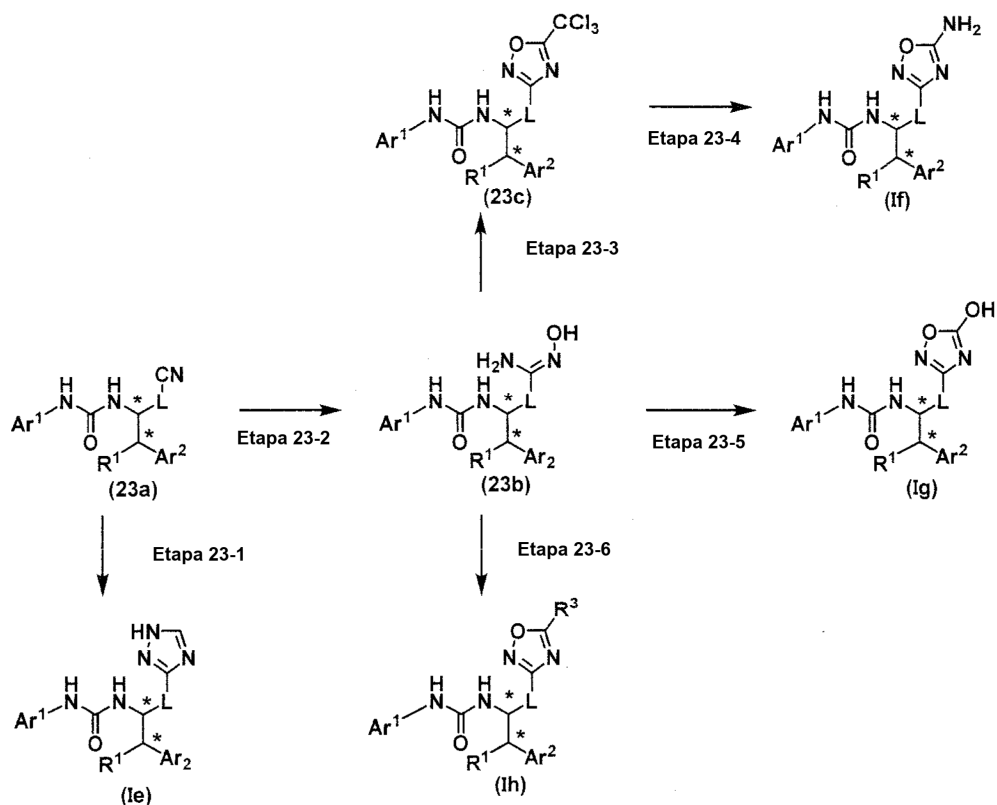
15 Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (1d) a partir del Compuesto (1c). Esta etapa puede realizarse de acuerdo con la Etapa 8-4 anterior.

Síntesis de los Compuestos (1e), (1f), (1g), (1h)

20 Los Compuestos (1e), (1f), (1g), (1h) se pueden producir, por ejemplo, a partir del Compuesto (23a) de acuerdo con los métodos descritos en el Esquema 23, métodos similares al mismo, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares al mismo.

25 Esquema 23

[Producto quím. 22]



30 En las fórmulas anteriores, Ar¹, Ar², R¹, R³ y L son como se han descrito anteriormente, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico cuando el carbono es un átomo de carbono terciario.

Etapa 23-1

35 Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (1e) a partir del Compuesto (23a). El Compuesto (1e) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (23a) y formilhidrazida en un disolvente en presencia de

una base. El disolvente usado puede incluir etanol y similares. La base usada puede incluir etóxido sódico y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a 140 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 5 días.

Además, el Compuesto (23a) usado en esta etapa se puede producir a partir del Compuesto (9f) de acuerdo con la anterior Etapa 2-1, seguido de la anterior Etapa 1-1 o 1-2.

10 Etapa 23-2

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (23b) a partir del Compuesto (23a). Esta etapa puede realizarse de acuerdo con la Etapa 13-1 anterior.

15 Etapa 23-3

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (23c) a partir del Compuesto (23b). Esta etapa puede realizarse de acuerdo con la Etapa 13-5 anterior.

20 Etapa 23-4

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (lf) a partir del Compuesto (23c). Esta etapa puede realizarse de acuerdo con la Etapa 13-6 anterior.

25 Etapa 23-5

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (lg) a partir del Compuesto (23b). Esta etapa puede realizarse de acuerdo con la Etapa 13-2 anterior.

30 Etapa 23-6

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (lh) a partir del Compuesto (23b). Esta etapa puede realizarse de acuerdo con la Etapa 13-3 anterior.

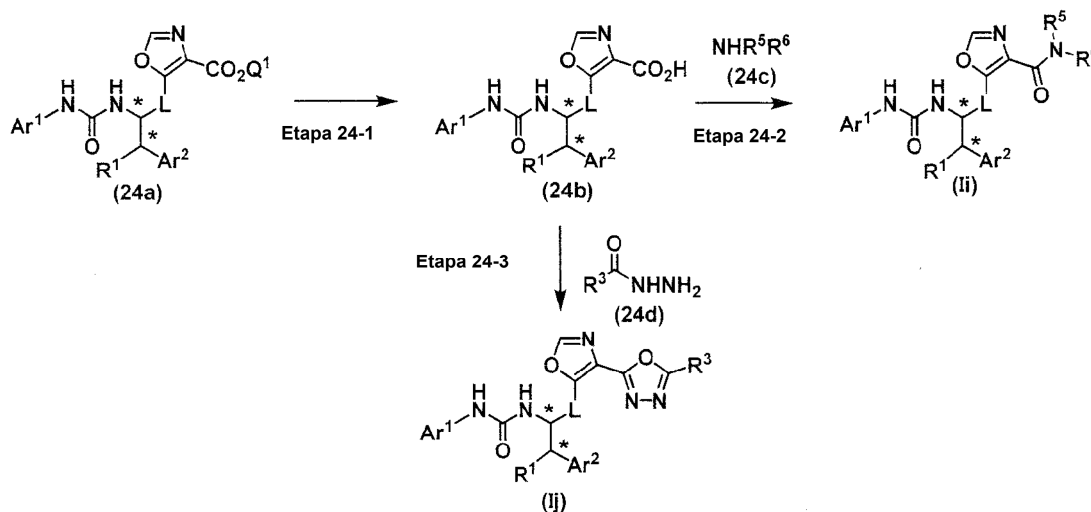
35 Síntesis de los Compuestos (li), (lj)

Los Compuestos (li) y (lj) se pueden producir, por ejemplo, a partir del Compuesto (24a) de acuerdo con los métodos descritos en el Esquema 24, métodos similares al mismo, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares al mismo.

40

Esquema 24

[Producto quím. 23]



45

En las fórmulas anteriores, Ar¹, Ar², R¹, R³, R⁵, R⁶ y L son como se han descrito anteriormente, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico cuando el carbono es un átomo de carbono

terciario.

Etapa 24-1

5 Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (24b) a partir del Compuesto (24a). Esta etapa puede realizarse de acuerdo con la Etapa 6-1 anterior.

el Compuesto (24a) usado en esta etapa se puede producir a partir del Compuesto (19e) de acuerdo con la anterior Etapa 2-1, seguido de la anterior Etapa 1-1 o 1-2.

10

Etapa 24-2

15 Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (li) a partir del Compuesto (24b). El Compuesto (li) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (24b) en un disolvente con el compuesto de amina (24c) en presencia de un agente de condensación en presencia o ausencia de una base. El disolvente usado puede incluir diclorometano, N,N-dimetilformamida y similares. Ejemplos del agente de condensación usado pueden incluir 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a 30 °C. La base usada puede incluir trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y similares. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

20

25 Además, el Compuesto (24c) usado en esta etapa puede estar disponible comercialmente o se puede producir de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

Etapa 24-3

30 Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (lj) a partir del Compuesto (24b). El Compuesto (lj) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (24b) en el Disolvente A con el compuesto de hidrazina (24d) en presencia de un agente de condensación en presencia o ausencia de una base para producir un producto fusionado y ciclar el producto fusionado obtenido en el Disolvente B en presencia o ausencia de un ácido. El Disolvente A usado puede incluir diclorometano, N,N-dimetilformamida y similares. Ejemplos del agente de condensación usado pueden incluir 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) y similares. La base usada puede incluir trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y similares. El Disolvente B usado puede incluir tetrahidrofurano, diclorometano y similares. El ácido usado puede incluir ácido p-toluenosulfónico y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a 30 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

35

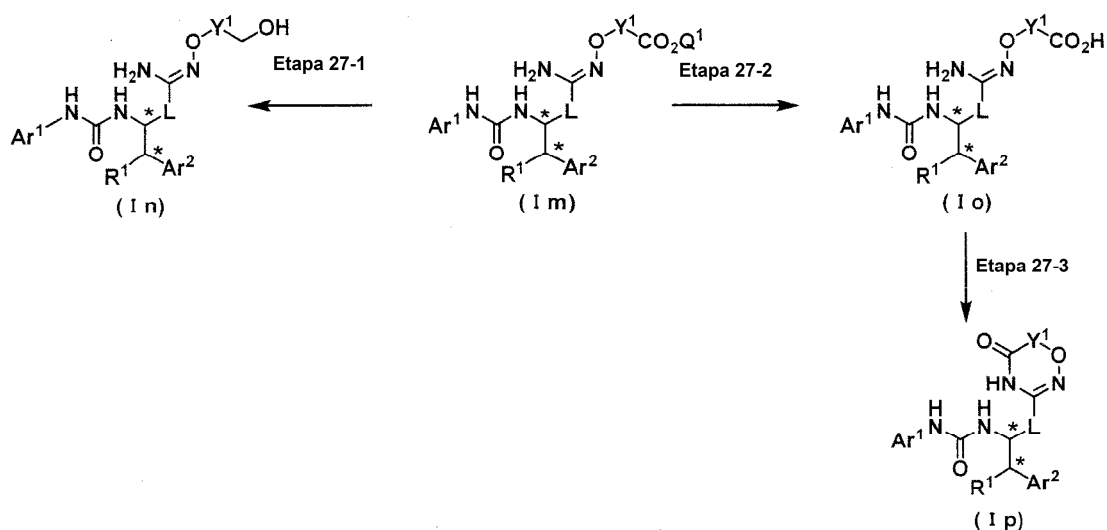
40

Síntesis de los Compuestos (ln), (lo), (lp)

45 Los Compuestos (ln), (lo) y (lp) se pueden producir, por ejemplo, a partir del Compuesto (lm) de acuerdo con los métodos descritos en el Esquema 27, métodos similares al mismo, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares al mismo.

Esquema 27

50 [Producto quím. 24]



En las fórmulas anteriores, Ar¹, Ar², R¹, L y Q¹ son como se han descrito anteriormente, Y¹ es un enlace sencillo o un alquileo C₁, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico cuando el carbono es un átomo de carbono terciario.

Etapa 27-1

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (In) a partir del Compuesto (Im). El Compuesto (In) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (Im) en un disolvente con un agente reductor, tal como borohidruro de litio (LiBH₄). El disolvente usado puede incluir tetrahidrofurano y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a 30 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

El Compuesto (Im) usado en esta etapa se puede producir a partir del Compuesto (23a) usando un compuesto de hidroxilamina sustituido con O (H₂N-O-Y¹-COOQ¹) de acuerdo con la Etapa 14-1, o como alternativa, se puede producir a partir del Compuesto (23b) usando un compuesto de halógeno (X-Y¹-COOQ¹) de acuerdo con la Etapa 14-2.

Etapa 27-2

Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (Io) a partir del Compuesto (Im). Esta etapa puede realizarse de acuerdo con la Etapa 6-1 anterior.

Etapa 27-3

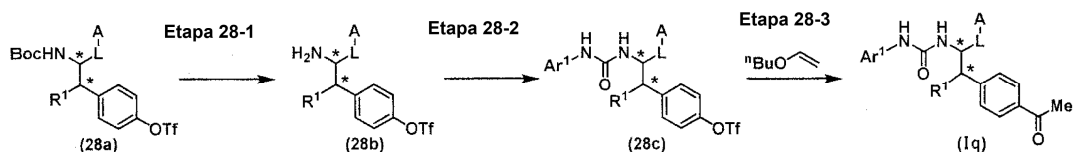
Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (Ip) a partir del Compuesto (Io). El Compuesto (Ip) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (Io) en un disolvente en presencia de un agente de condensación en presencia o ausencia de una base. El disolvente usado puede incluir diclorometano, N,N-dimetilformamida y similares. Ejemplos del agente de condensación usado pueden incluir 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato metanamínico de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 0 °C a 30 °C. La base usada puede incluir trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y similares. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

Síntesis del Compuesto (Iq)

El Compuesto (Iq) se pueden producir, por ejemplo, a partir del Compuesto (28a) de acuerdo con los métodos descritos en el Esquema 28, métodos similares al mismo, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares al mismo.

Esquema 28

[Producto quím. 25]



5 En las fórmulas anteriores, Ar¹, L, A y R¹ son como se han descrito anteriormente, Tf es trifluorometanosulfonilo, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico cuando el carbono es un átomo de carbono terciario.

Etapa 28-1

10 Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (28b) a partir del Compuesto (28a). Esta etapa puede realizarse de acuerdo con la Etapa 2-1 anterior.

Además, el Compuesto (28a) usado en esta etapa puede estar disponible comercialmente o se puede producir de acuerdo con los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los mismos.

Etapa 28-2

20 Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (28c) a partir del Compuesto (28b). Esta etapa se puede hacer usando el compuesto de isocianato (1b) de acuerdo con la anterior Etapa 1-1, o también se puede hacer usando el compuesto de amina (1c) de acuerdo con la anterior Etapa 1-2.

Etapa 28-3

25 Esta etapa es una etapa para producir el Compuesto (1q) a partir del Compuesto (28c). El Compuesto (1q) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto (28c) y butil vinil éter en un disolvente con un reactivo de paladio como un catalizador en presencia de una base, tal como trietilamina. El disolvente usado puede incluir 1,4-dioxano, tolueno, N,N-dimetilformamida, disolvente mezcla de los mismos y similares. El reactivo de paladio usado puede incluir acetato de paladio (II) (Pd(OAc)₂) con 1,3-bis(difenilfosfino)propano (DPPP) como un ligando y similares. La temperatura de reacción generalmente se puede realizar a 20 °C a la temperatura de reflujo del disolvente y se realiza preferentemente de 60 °C a 100 °C. El tiempo de reacción varía dependiendo de los materiales de partida usados, el disolvente usado, la temperatura de reacción o similares, pero es generalmente de 30 minutos a 3 días.

35 Se puede producir una sal farmacológicamente aceptable del Compuesto (I) de la presente realización usando el compuesto (I) de la presente realización de acuerdo con un método convencional.

Los esquemas descritos anteriormente son ejemplos del método de producción del Compuesto (I) de la presente realización o un producto intermedio de producción del mismo. Estos esquemas pueden modificarse a varios esquemas que pueden ser fácilmente entendidos por un experto en la materia.

40 También, en el caso de que sea necesario un grupo protector de acuerdo con el tipo de grupo funcional, se puede realizar una combinación apropiada de procedimientos de introducción y extracción de acuerdo con un método convencional. Para los tipos de grupos protectores y la introducción y eliminación de los grupos protectores, véase, por ejemplo, los métodos descritos en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Theodra W. Green y Peter G. M. Wuts, ed., cuarta edición, Wiley-Interscience, 2006.

50 Los intermedios utilizados para la preparación del Compuesto (I) de la presente realización o una sal farmacológicamente aceptable del mismo se pueden aislar/purificar, según sea necesario, por extracción con disolvente, cristalización, recristalización, cromatografía, o cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento o similar, es decir un medio de aislamiento/purificación bien conocido para un experto en la materia.

El término "efecto agonista de FPRL1" usado en la presente realización significa que la actividad agonista se presenta a través de la acción sobre el receptor de tipo péptido de formilo 1 (FPRL1).

55 Tal como se describe anteriormente, se sabe que LXA4 y los péptidos documentados como agonistas endógenos de FPRL1 contribuyen a la resolución de la inflamación.

60 El compuesto (I) de la presente realización o una sal farmacológicamente aceptable del mismo presenta una actividad agonista superior en, por ejemplo, una prueba de entrada de calcio en las células que sobreexpresan FPRL1. Por lo tanto, el compuesto (I) de la presente realización o una sal farmacológicamente aceptable del mismo

es útil como agente terapéutico o profiláctico para enfermedades inflamatorias, enfermedades crónicas de las vías respiratorias, cánceres, septicemia, síntomas alérgicos, infección por el retrovirus VIH, trastornos circulatorios, neuroinflamación, trastornos nerviosos, dolores, enfermedades priónicas, amiloidosis, trastornos inmunes y similares.

5 El compuesto (I) de la presente realización o una sal farmacológicamente aceptable del mismo también se puede usar para producir productos farmacéuticos para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias, enfermedades crónicas de las vías respiratorias, cánceres, septicemia, síntomas alérgicos, infección por el retrovirus VIH, trastornos circulatorios, neuroinflamación, trastornos nerviosos, dolores, enfermedades priónicas, amiloidosis, trastornos inmunes y similares.

15 Además, los productos farmacéuticos que contienen, como principio activo, el compuesto (I) de la presente realización o una sal farmacológicamente aceptable del mismo se pueden usar como, por ejemplo, agentes profilácticos o terapéuticos para diversos cuadros clínicos asociados con el receptor FPRL1 (como la enfermedad de Behcet, síndrome de Sweet, lupus eritematoso sistémico (LES), granulomatosis de Wegener, infección con virus, diabetes, amputaciones, cánceres, infección bacteriana, lesiones externas físicas, trastornos físicos, incluida la exposición a la radiación, vasoconstricción, reacciones anafilácticas, reacciones alérgicas, rinitis, choques (endotóxicos, hemorrágicos, traumáticos, isquemia esplácnica y choques circulatorios), artritis reumatoide, gota, psoriasis, hiperplasia prostática benigna, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, lesiones cerebrales, enfermedades pulmonares, EPOC, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias (COAD), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COLD), lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, bronquitis crónica, enfisema pulmonar, asma (asma alérgica y asma no alérgica), fibrosis quística pulmonar, nefropatía, glomerulopatías renales, colitis ulcerosa, EII, enfermedad de Crohn, periodontitis, dolores, enfermedad de Alzheimer, SIDA, glaucoma uveítico, conjuntivitis, síndrome de Sjogren, rinitis y similares).

25 Producto farmacéutico que contiene el compuesto (I) de la presente realización o una sal farmacológicamente aceptable del mismo

30 Un producto farmacéutico que contiene, como principio activo, el compuesto (I) de la presente realización o una sal farmacológicamente aceptable del mismo puede tener diversas formas según los usos. Los ejemplos de las formas pueden incluir polvos, gránulos, gránulos finos, jarabes secos, comprimidos, cápsulas, inyecciones, líquidos, pomadas, supositorios, parches, comprimidos sublinguales y similares, que se pueden administrar por vía oral o por vía parenteral.

35 Tal producto farmacéutico puede formarse como una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, el Compuesto (I) de la presente realización o una sal farmacológicamente aceptable del mismo y un aditivo farmacológicamente aceptable usando un método bien conocido de acuerdo con la forma del producto farmacéutico. Los ejemplos del aditivo contenido en la composición farmacéutica pueden incluir un excipiente, un disgregante, un aglutinante, un lubricante, un diluyente, un agente tamponante, un agente isotonzante, un antiséptico, un humectante, un emulsionante, un dispersante, un estabilizante, un agente solubilizante y similares. La composición farmacéutica se puede preparar mezclando apropiadamente el Compuesto (I) de la presente realización o una sal farmacológicamente aceptable del mismo con un aditivo o diluyendo el Compuesto (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo con un aditivo y disolviéndolo en el aditivo. Cuando el Compuesto (I) de la presente realización o una sal farmacológicamente aceptable del mismo se usa en combinación con agentes distintos del agonista del receptor FPRL1, se puede producir una composición farmacéutica formando ingredientes activos de estos componentes en una formulación de manera simultánea o por separado de la manera descrita anteriormente.

50 El producto farmacéutico según la presente realización puede administrarse por vía sistémica o local, por vía oral o parenteral (por vía transnasal, pulmonar, intravenosa, intrarrectal, hipodérmica, intramuscular, percutánea y similares).

55 Cuando una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, el compuesto (I) de la presente realización o una sal farmacológicamente aceptable del mismo se usa para el tratamiento práctico, la dosis del Compuesto (I) de la presente realización o la sal farmacológicamente aceptable del mismo utilizada como principio activo se determina adecuadamente de acuerdo con la edad, el sexo y el peso corporal del paciente, la enfermedad del paciente, el grado del tratamiento y similares. Por ejemplo, en el caso de administración oral, se puede administrar adecuadamente a un adulto (se supone que el peso corporal es de 60 kg) a una dosis diaria dentro del intervalo de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 1.000 mg/cuerpo en una porción o varias porciones divididas. La dosis por día como administración oral es preferentemente de 0,06 a 540 mg/cuerpo y más preferentemente de 0,18 a 180 mg/cuerpo. En el caso de administración parenteral, se puede administrar adecuadamente a un adulto a una dosis diaria dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 300 mg/cuerpo en una porción o varias porciones divididas. La dosis por día como administración parenteral es preferentemente de 0,01 a 100 mg/cuerpo y más preferentemente, de 0,06 a 60 mg/cuerpo. La dosis del Compuesto (I) de la presente realización o una sal farmacológicamente aceptable del mismo se puede reducir de acuerdo con la dosis de agentes distintos del agonista del receptor FPRL1.

Ejemplos

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá con más detalle sobre la base de Ejemplos de ensayo, Ejemplos y Ejemplos de referencia. Los materiales de partida usados en la producción del Compuesto (I) incluyen un nuevo compuesto, y por lo tanto, los Ejemplos de producción para los materiales de partida también se describirán como Ejemplos de referencia. La presente invención no se limita a los compuestos descritos en los siguientes Ejemplos, y puede modificarse sin apartarse del alcance de la presente invención.

Entre los símbolos usados en cada Ejemplo de referencia, cada Ejemplo y cada Tabla; n.º de ref. representa Número de Ejemplo de referencia, n.º de ej. representa número de Ejemplo, D.F. representa datos fisicoquímicos, Estr. representa una mula estructural, y RMN ¹H representa un espectro de resonancia magnética nuclear de protones. CDCl₃ representa cloroformo-d y DMSO-d₆ representa dimetilsulfóxido-d₆. EM (IEN⁺) representa los datos espectrales de masas medidos por ionización por pulverización electrónica. Una rotación óptica representa una rotación óptica específica, el cual se mide en el disolvente descrito a la concentración y temperatura descritas utilizando la línea D de sodio como fuente de luz.

La línea continua en forma de cuña y la línea discontinua en una fórmula estructural representan la configuración absoluta en una sustancia ópticamente activa. Un átomo de carbono marcado con "*" representa un carbono asimétrico cuando el carbono es un átomo de carbono terciario.

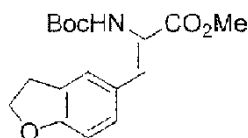
Tanto R como S en el nombre de un compuesto representan una configuración estérica absoluta sobre un átomo de carbono asimétrico.

Para representar isómeros sobre un doble enlace y un doble enlace de imina en el nombre de un compuesto, un isómero cis se expresa como "Z" y un isómero trans se expresa como "E".

Ejemplo de referencia 1-1

(Z)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)acrilato de metilo

[Producto quím. 26]



A una solución de N-(*tert*-butoxicarbonil)-2-fosfonoglicina de trimetilo (488 mg) y 2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxialdehído (187 mg) en diclorometano (6 ml) se le añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (0,24 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 3 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (400 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,43 (9H, s), 3,20 (2H, t, J = 8,5 Hz), 3,83 (3H, s), 4,61 (2H, t, J = 8,5 Hz), 6,15 (1H, s a), 6,77 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,28 (1H, s a), 7,35 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,47 (1H, s a).

Ejemplos de referencia 1-2 a 1-8

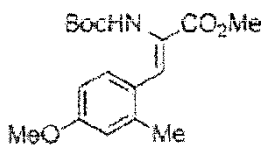
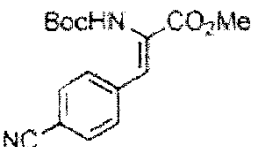
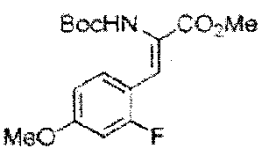
Los siguientes Ejemplos de referencia 1-2 a 1-8 se obtuvieron usando cada uno el material de partida correspondiente con el mismo procedimiento como en el Ejemplo de referencia 1-1.

Las estructuras y los datos espectrales se muestran en las Tablas 1 y 2.

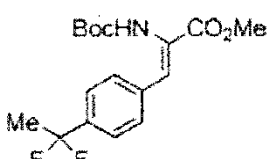
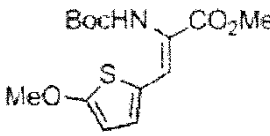
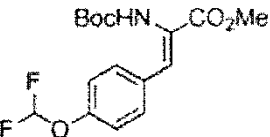
[Tabla 1]

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
1-2		(Z)-2-[(<i>tert</i> -butoxi-carbonil)amino]-3-(croman-6-il)acrilato de metilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,43 (9H, s), 1,97-2,40 (2H, m), 2,77 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,83 (3H, s), 4,20 (2H, t, J = 5,4 Hz), 6,76 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (1H, s), 7,26 (1H, s), 7,33 (1H, d, J = 8,5 Hz).

(continuación)

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
1-3		(Z)-2-[(<i>tert</i> -butoxi-carbonil)amino]-3-(4-metoxi-2-metilfenil)-acrilato de metilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,38 (9H, S), 2,34 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,85 (3H, s), 6,01 (1H, s a), 6,70-6,75 (2H, m), 7,28 (1H, s), 7,52 (1H, d, J = 8,5 Hz).
1-4		(Z)-2-[(<i>tert</i> -butoxi-carbonil)amino]-3-(4-cianofenil)acrilato de metilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,38 (9H, s), 3,88 (3H, s), 6,50 (1H, s a), 7,20 (1H, s), 7,57 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,5 Hz).
1-5		(Z)-2-[(<i>tert</i> -butoxi-carbonil)amino]-3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-acrilato de metilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,41 (9H, s), 3,81 (3H, s), 3,85 (3H, s), 6,23 (1H, s a), 6,62 (1H, dd, J = 12,4, 2,7 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 9,1, 2,7 Hz), 7,37 (1H, s a), 7,60 (1H, s a).

[Tabla 2]

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
1-6		(Z)-2-[(<i>tert</i> -butoxi-carbonil)amino]-3-[4-(1,1-difluoroetil)-fenil]acrilato de metilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,39 (9H, s), 1,91 (3H, t, J = 18,0 Hz), 3,87 (3H, s), 6,28 (1H, s a), 7,25 (1H, s), 7,49 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,57 (2H, d, J = 7,9 Hz).
1-7		(Z)-2-[(<i>tert</i> -butoxi-carbonil)amino]-3-(5-metoxi-tiofen-2-il)acrilato de metilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,50 (9H, s), 3,80 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,71 (1H, s a), 6,20 (1H, d, J = 4,2 Hz), 7,03 (1H, d, J = 4,2 Hz), 7,64 (1H, s a).
1-8		(Z)-2-[(<i>tert</i> -butoxi-carbonil)amino]-3-[4-(difluoro-metoxi)fenil]-acrilato de metilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,40 (9H, s), 3,86 (3H, s), 6,53 (1H, t, J = 73,6 Hz), 7,10 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,24 (1H, s), 7,55 (2H, d, J = 9,1 Hz).

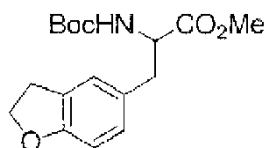
5

Ejemplo de referencia 2-1

2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)propanoato de metilo

10

[Producto quím. 27]



15

A una solución de (Z)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)acrilato de metilo (330 mg) en etanol (6 ml), se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (30 mg) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La solución de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente del filtrado se retiró a presión reducida. Después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1 : 1) para obtener el compuesto del título

en forma de un sólido de color blanco (325 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,42 (9H, s), 2,93-3,07 (2H, m), 3,18 (2H, t, J = 8,8 Hz), 3,72 (3H, s), 4,48-4,55 (1H, m), 4,55 (2H, t, J = 8,8 Hz), 4,96 (1H, s a), 6,69 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,84 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,95 (1H, s).

5 Ejemplos de referencia 2-2 a 2-8

Los siguientes Ejemplos de referencia 2-2 a 2-8 se obtuvieron usando cada uno el material de partida correspondiente con el mismo procedimiento como en el Ejemplo de referencia 2-1.

10 Las estructuras y los datos espectrales se muestran en las Tablas 3 y 4.

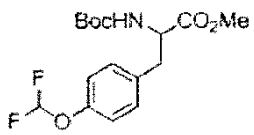
[Tabla 3]

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
2-2		2-[(<i>tert</i> -butoxicarbonil)-amino]-3-(croman-6-il)propanoato de metilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,42 (9H, s), 1,95-2,02 (2H, m), 2,74 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,90-3,04 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,16 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,46-4,56 (1H, m), 4,94 (1H, s a), 6,70 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,78 (1H, s), 6,81 (1H, d, J = 8,5 Hz).
2-3		2-[(<i>tert</i> -butoxicarbonil)-amino]-3-(4-metoxi-2-metilfenil)-propanoato de metilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,40 (9H, s), 2,31 (3H, s), 2,92 (1H, dd, J = 13,9, 8,8 Hz), 3,07 (1H, dd, J = 13,9, 6,9 Hz), 3,69 (3H, s), 3,77 (3H, s), 4,47-4,56 (1H, m), 4,96 (1H, s a), 6,66 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 6,71 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,5 Hz).
2-4		2-[(<i>tert</i> -butoxicarbonil)-amino]-3-(4-cianofenil)-propanoato de metilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,41 (9H, s), 3,06 (1H, dd, J = 13,9, 6,1 Hz), 3,22 (1H, dd, J = 13,9, 5,4 Hz), 3,73 (3H, s), 4,57-4,66 (1H, m), 5,02 (1H, s a), 7,26 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,59 (2H, d, J = 8,5 Hz).
2-5		2-[(<i>tert</i> -butoxicarbonil)-amino]-3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-propanoato de metilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,41 (9H, s), 2,97-3,15 (2H, m), 3,72 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,49-4,58 (1H, m), 5,02 (1H, s a), 6,57-6,65 (2H, m), 7,03 (1H, t, J = 6,5 Hz).

[Tabla 4]

n.º de ref.	Estr. Nombre químico	D.F.
2-6		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,41 (9H, s), 1,91 (3H, t, J = 18,0 Hz), 3,06 (1H, dd, J = 13,4, 6,1 Hz), 3,17 (1H, dd, J = 13,4, 5,5 Hz), 3,73 (3H, s), 4,61 (1H, c, J = 7,9 Hz), 4,97 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,18 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,43 (2H, d, J = 7,9 Hz).
2-7		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,45 (9H, s), 3,17 (2H, d, J = 4,8 Hz), 3,75 (3H, s), 3,84 (3E, s), 4,48-4,56 (1H, m), 5,13 (1H, s a), 6,00 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,40 (1H, d, J = n 3,6 Hz).

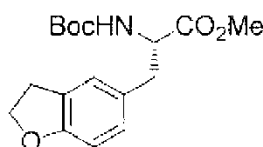
(continuación)

n.º de ref.	Estr. Nombre químico	D.F.
2-8		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,42 (9H, s), 3,02 (1H, dd, J = 13,9, 6,1 Hz), 3,12 (1H, dd, J = 13,9, 6,1 Hz), 3,72 (3H, s), 4,58 (1H, dd, J = 13,9, 7,3 Hz), 4,98 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,48 (1H, t, J = 73,9 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 3

5 (S)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)propanoato de metilo

[Producto quím. 28]



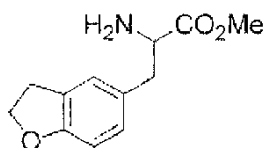
10 A una solución de (Z)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)acrilato de metilo (713 mg) en un disolvente mezcla de metanol y diclorometano (20 ml - 20 ml) se le añadió tetrafluoroborato de 1,2-bis[(2*S*,5*S*)-2,5-dimetilfosfolano]benceno(ciclooctadieno)rodio (I) (30 mg) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno a 0,25 MPa durante 6 horas. La solución de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente del filtrado se retiró a presión reducida. Después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (715 mg).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,42 (9H, s), 2,93-3,07 (2H, m), 3,18 (2H, t, J = 8,8 Hz), 3,72 (3H, s), 4,48-4,55 (1H, m), 4,55 (2H, t, J = 8,8 Hz), 4,96 (1H, s), 6,69 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,84 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,95 (1H, s).

20 Ejemplo de referencia 4-1

2-amino-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)propanoato de metilo

25 [Producto quím. 29]



30 A una solución de 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)propanoato de metilo (400 mg) en acetato de etilo (5 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno 4 N/acetato de etilo (1 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se añadió a la misma una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (250 mg).

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,78 (1H, dd, J = 13,6, 7,9 Hz), 3,02 (1H, dd, J = 13,6, 5,1 Hz), 3,18 (2H, t, J = 8,8 Hz), 3,68 (1H, dd, J = 7,9, 5,1 Hz), 3,72 (3H, s), 4,55 (2H, t, J = 8,8 Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,02 (1H, s).

40 Ejemplos de referencia 4-2 a 4-7

Los siguientes Ejemplos de referencia 4-2 a 4-7 se obtuvieron usando cada uno el material de partida correspondiente con el mismo procedimiento como en el Ejemplo de referencia 4-1.

45 Las estructuras y los datos espectrales se muestran en las Tablas 5 y 6.

[Tabla 5]

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
4-2		2-amino-3-(croman-6-il)propanoato de metilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,95-2,02 (2H, m), 2,71-2,78 (3H, m), 2,99 (1H, dd, J = 13,9, 4,8 Hz), 3,63-3,70 (1H, m), 3,72 (3H, s), 4,16 (2H, t, J = 5,1 Hz), 6,72 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,84-6,91 (2H, m).
4-3		2-amino-3-(4-metoxi-2-metilfenil)-propanoato de metilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 2,32 (3H, s), 2,73 (1H, dd, J = 13,6, 8,5 Hz), 3,08 (1H, dd, J = 13,6, 5,4 Hz), 3,67 (1H, dd, J = 8,5, 5,4 Hz), 3,71 (3H, s), 3,78 (3H, s), 6,69 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 6,73 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,5 Hz).
4-4		2-amino-3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-propanoato de metilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 2,85 (1H, dd, J = 13,3, 7,9 Hz), 3,04 (1H, dd, J = 13,3, 5,4 Hz), 3,72 (3H, s), 3,69-3,74 (1H, m), 3,78 (3H, s), 6,57-6,66 (2H, m), 7,09 (1H, t, J = 8,5 Hz).
4-5		2-amino-3-(5-metoxi-tiofen-2-il)propanoato de metilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 2,99 (1H, dd, J = 15,1, 7,3 Hz), 3,11 (1H, dd, J = 15,1, 4,3 Hz), 3,67 (1H, dd, J = 7,3, 4,3 Hz), 3,75 (3H, s), 3,85 (3H, s), 6,01 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,46 (1H, d, J = 3,6 Hz).

[Tabla 6]

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
4-6		2-amino-3-(4-(difluorometoxi)fenil)-propanoato de metilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,50 (2H, s), 2,86 (1H, dd, J = 13,9, 7,9 Hz), 3,07 (1H, dd, J = 13,9, 5,4 Hz), 3,68-3,74 (1H, m), 3,71 (3H, s), 6,49 (1H, t, J = 73,9 Hz), 7,06 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,19 (2H, d, J = 9,1 Hz).
4-7		2-amino-3-(5-metoxipiridin-2-il)propanoato de metilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 2,99 (1H, dd, J = 13,9, 7,3 Hz), 3,21 (1H, dd, J = 13,9, 4,2 Hz), 3,72 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,94 (1H, dd, J = 7,9, 4,2 Hz), 7,08-7,15 (2H, m), 8,24 (1H, d, J = 3,0 Hz).

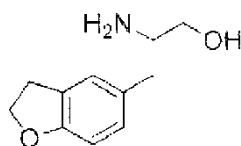
5

Ejemplo de referencia 5-1

2-Amino-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)propan-1-ol

10

[Producto quím. 30]



15

A una solución de 2-amino-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)propanoato de metilo (250 mg) en metanol (8 ml), se le añadió borohidruro sódico (214 mg) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua a la misma y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para obtener el compuesto del título en

ES 2 791 340 T3

forma de un aceite incoloro (193 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,45 (1H, dd, J = 13,6, 8,5 Hz), 2,72 (1H, dd, J = 13,6, 5,1 Hz), 3,03-3,10 (1H, m), 3,19 (2H, t, J = 8,5 Hz), 3,36 (1H, dd, J = 10,3, 7,3 Hz), 3,63 (1H, dd, J = 10,3, 3,9 Hz), 4,56 (2H, t, J = 8,5 Hz), 6,72 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,02 (1H, s).

5 Ejemplos de referencia 5-2 a 5-7

Los siguientes Ejemplos de referencia 5-2 a 5-7 se obtuvieron usando cada uno el material de partida correspondiente con el mismo procedimiento como en el Ejemplo de referencia 5-1.

10 Las estructuras y los datos espectrales se muestran en las Tablas 7 y 8.

[Tabla 7]

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
5-2		2-amino-3-(croman-6-il)propan-1-ol	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,96-2,03 (2H, m), 2,41 (1H, dd, J = 13,9, 8,5 Hz), 2,68 (1H, dd, J = 13,9, 5,4 Hz), 2,76 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,03-3,10 (1H, m), 3,37 (1H, dd, J = 10,9, 7,3 Hz), 3,63 (1H, dd, J = 10,9, 3,6 Hz), 4,17 (2H, t, J = 5,1 Hz), 6,73 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,84-6,91 (2H, m).
5-3		2-amino-3-(4-metoxi-2-metil-fenil)-propan-1-ol	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 2,30 (3H, s), 2,48 (1H, dd, J = 13,9, 8,5 Hz), 2,74 (1H, dd, J = 13,9, 5,4 Hz), 3,04-3,12 (1H, m), 3,37 (1H, dd, J = 10,6, 7,3 Hz), 3,63 (1H, dd, J = 10,6, 3,9 Hz), 3,78 (3H, s), 6,69 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 6,73 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,5 Hz).
5-4		2-amino-3-(4-cianofenil)-propan-1-ol	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 2,62 (1H, dd, J = 13,3, 8,2 Hz), 2,87 (1H, dd, J = 13,3, 5,4 Hz), 3,11-3,18 (1H, m), 3,39 (1H, dd, J = 10,9, 6,7 Hz), 3,62 (1H, dd, J = 10,9, 4,2 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,5 Hz).
5-5		2-amino-3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-propan-1-ol	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 2,55 (1H, dd, J = 13,6, 8,2 Hz), 2,73 (1H, dd, J = 13,6, 5,8 Hz), 3,05-3,12 (1H, m), 3,34 (1H, dd, J = 10,6, 7,0 Hz), 3,61 (1H, dd, J = 10,6, 3,6 Hz), 3,78 (3H, s), 6,58-6,68 (2H, m), 7,08 (1H, t, J = 8,5 Hz).

[Tabla 8]

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
5-6		2-amino-3-(5-metoxitiofen-2-il)propan-1-ol	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 2,61 (1H, dd, J = 15,2, 7,9 Hz), 2,82 (1H, dd, J = 15,2, 4,8 Hz), 3,00-3,10 (1H, m), 3,38 (1H, dd, J = 10,6, 7,0 Hz), 3,63 (1H, dd, J = 10,6, 3,6 Hz), 3,85 (3H, s), 6,01 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,43 (1H, d, J = 3,6 Hz).
5-7		2-amino-3-[4-(difluorometoxi)fenil]-propan-1-ol	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,41 (1H, s), 1,61 (2H, s), 2,53 (1H, dd, J = 13,9, 8,5 Hz), 2,78 (1H, dd, J = 13,9, 5,4 Hz), 3,05-3,14 (1H, m), 3,38 (1H, dd, J = 10,6, 6,7 Hz), 3,63 (1H, dd, J = 10,6, 3,9 Hz), 6,49 (1H, t, J = 74,2 Hz), 7,07 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,5 Hz).

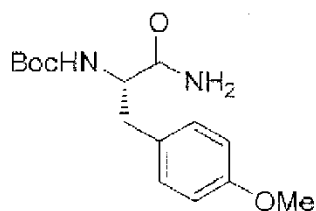
15

Ejemplo de referencia 6-1

(S)-[1-amino-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il]carbamato de *terc*-butilo

20

[Producto quím. 31]



5 A una solución de ácido (S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-(4-metoxifenil)propanoico (29 g) en diclorometano (485 ml), se le añadieron 1-hidroxibenzotriazol (16,5 g) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (20,4 g) para producir una solución de reacción. A la solución de reacción en enfriamiento con hielo se le añadió amoniaco acuoso al 25 % (29,4 ml) durante 10 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y después, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se lavó después con hexano para obtener el compuesto del título

10 en forma de un sólido de color blanco (26,5 g).
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,42 (9H, s), 2,98 (1H, dd, J = 13,9, 7,3 Hz), 3,06 (1H, dd, J = 13,9, 6,1 Hz), 3,79 (3H, s), 4,30 (1H, m), 5,02 (1H, m), 5,25 (1H, s), 5,68 (1H, s), 6,85 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,5 Hz).

15 Ejemplos de referencia 6-2 a 6-7

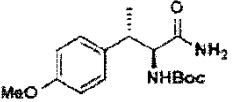
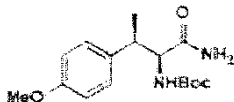
Los siguientes Ejemplos de referencia 6-2 a 6-7 se obtuvieron usando cada uno el material de partida correspondiente con el mismo procedimiento como en el Ejemplo de referencia 6-1.

20 Las estructuras y los datos espectrales se muestran en las Tablas 9 y 10.

[Tabla 9]

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
6-2		(S)-[1-amino-3-(4-clorofenil)-1-oxopropan-2-il]carbamato de <i>tert</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,28 (9H, s), 2,70 (1H, dd, J = 14,0, 9,8 Hz), 2,93 (1H, dd, J = 13,6, 3,9 Hz), 4,01-4,08 (1H, m), 6,81 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,00 (1H, s), 7,26 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,31 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,35 (1H, s).
6-3		(S)-[1-amino-3-(4-bromofenil)-1-oxopropan-2-il]carbamato de <i>tert</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,30 (9H, s), 2,68 (1H, dd, J = 13,3, 10,4 Hz), 2,91 (1H, dd, J = 13,3, 4,2 Hz), 4,05 (1H, td, J = 9,2, 4,2 Hz), 6,81 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,00 (1H, s), 7,20 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,36 (1H, s), 7,45 (2H, d, J = 7,9 Hz).
6-4		{1-amino-3-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-1-oxopropan-2-il]carbamato de <i>tert</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,23 (9H, s), 1,94 (3H, t, J = 19,0 Hz), 2,76 (1H, dd, J = 13,5, 10,4 Hz), 2,95-3,05 (1H, m), 4,05-4,16 (1H, m), 6,85 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,03 (1H, s), 7,32-7,40 (3H, m), 7,45 (2H, d, J = 8,3 Hz).
6-5		(S)-[1-amino-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-1-oxopropan-2-il]carbamato de <i>tert</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,43 (9H, s), 2,95 (1H, dd, J = 13,9, 7,1 Hz), 3,05 (1H, dd, J = 13,9, 6,7 Hz), 3,18 (2H, t, J = 8,5 Hz), 4,24-4,34 (1H, m), 4,55 (2H, t, J = 8,5 Hz), 5,04 (1H, s a), 5,26 (1H, s a), 5,69 (1H, s a), 6,72 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,95 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,08 (1H, s).

[Tabla 10]

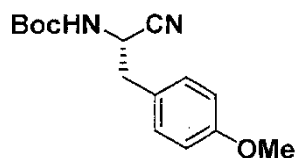
n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
6-6		((2S,3S)-1-amino-3-(4-metoxifenil)-1-oxobutan-2-il)carbamato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,31 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,41 (9H, s), 3,40-3,46 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,18-6-6 4,27 (1H, m), 4,94-5,03 (1H, m), 5,38 (1H, a), 5,61 (1H, a), 6,87 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,5 Hz).
6-7		((2S,3R)-1-amino-3-(4-metoxifenil)-1-oxobutan-2-il)carbamato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,33 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,41 (9H, s), 3,11 (1H, a), 3,78 (3H, 6-7 s), 4,20 (1H, t, J = 8,5 Hz), 5,15 (2H, a), 5,37 (1H, a), 6,85 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 7-1

5

(S)-[1-ciano-2-(4-metoxifenil)etil]carbamato de *terc*-butilo

[Producto quím. 32]



10

A una solución de (S)-[1-amino-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il]carbamato de *terc*-butilo o (23 g) en tetrahidrofurano (390 ml) a -10 °C, se le añadieron anhídrido trifluoroacético (16,7 ml) y piridina (19,1 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico al residuo obtenido y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo obtenido se lavó con hexano para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (19,8 g).

15

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,45 (9H, s), 2,98 (1H, dd, J = 13,9, 6,7 Hz), 3,06 (1H, dd, J = 13,9, 4,8 Hz), 3,81 (3H, s), 4,77 (2H, m), 6,90 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,5 Hz).

20

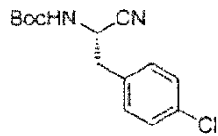
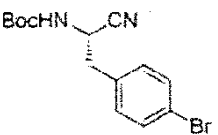
Ejemplos de referencia 7-2 a 7-10

Los siguientes Ejemplos de referencia 7-2 a 7-10 se obtuvieron usando cada uno el material de partida correspondiente con el mismo procedimiento como en el Ejemplo de referencia 7-1.

25

Las estructuras y los datos espectrales se muestran en las Tablas 11 y 12.

[Tabla 11]

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
7-2		(S)-[2-(4-clorofenil)-1-cianoetil]carbamato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,46 (9H, s), 3,05, (2H, dc, J = 23,8, 6,8 Hz), 4,78 (2H, s), 7,21-7,24 (2H, m), 7,33-7,37 (2H, m).
7-3		(S)-[2-(4-bromofenil)-1-cianoetil]carbamato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,42 (9H, s), 3,02 (2H, ddd, J = 23,5, 13,8, 6,5 Hz), 4,75 (1H, s a), 7,14 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,0 Hz).

(continuación)

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
7-4		trifluorometanosulfonato de (S)-4-{2-[(<i>tert</i> -butoxicarbonil)-amino]-2-cianetil}fenilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,44 (9H, s), 3,11 (2H, dd, J = 2,4, 6,1 Hz), 4,81 (a, 2H), 7,32 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,39 (2H, d, J = 9,1 Hz).
7-5		(S)-{1-ciano-2-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]etil}-carbamato de <i>tert</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,35 (9H, s), 1,93 (3H, t, J = 19,0 Hz), 3,00-3,15 (2H, m), 4,68 (1H, c, J = 7,9 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,50 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,81 (1H, d, J = 7,9 Hz).
7-6		(S)-{1-ciano-2-[4-(difluorometoxi)fenil]etil}-carbamato de <i>tert</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,44 (9H, s), 3,04 (1H, dd, J = 13,9, 7,3 Hz), 3,10 (1H, dd, J = 13,9, 6,1 Hz), 4,78 (2H, s a), 6,51 (1H, t, J = 73,9 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,5 Hz).

[Tabla 12]

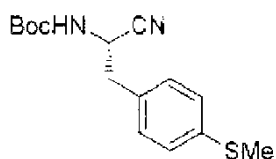
n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
7-7		(S)-[1-ciano-2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-il)etil]-carbamato de <i>tert</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,45 (9H, s), 2,91-3,07 (2H, m), 3,21 (2H, t, J = 8,8 Hz), 4,58 (2H, t, J = 8,8 Hz), 4,70-4,80 (1H, m), 4,75 (1H, s a), 6,76 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,13 (1H, s).
7-8		(S)-{1-ciano-2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}-carbamato de <i>tert</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,44 (9H, s), 3,09-3,21 (2H, m), 4,78 (1H, s a), 4,86 (1H, s a), 7,41 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,64 (2H, d, J = 7,9 Hz).
7-9		((1S,2S)-1-cyano-2-(4-metoxifenil)propil)-carbamato de <i>tert</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,41 (9H, s), 1,45 (3H, d, J = 7,2 Hz), 3,16 (1H, a), 3,81 (3H, s), 4,69 (2H, a), 6,89 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,20 (2H, d, J = 9,1 Hz).
7-10		((1S,2R)-1-cyano-2-(4-metoxifenil)propil)-carbamato de <i>tert</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,45-1,47 (12H, m), 3,04-3,11 (1H, m), 3,83 (3H, s), 4,66 (1H, a), 4,77 (1H, a), 6,93 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,5 Hz).

5 Ejemplo de referencia 8

(S)-[1-ciano-2-(4-metiliofenil)etil]carbamato de *tert*-butilo

[Producto quím. 33]

10



15

A una solución de (S)-[2-(4-bromofenil)-1-cianoetil]carbamato de *tert*-butilo (100 mg) en dioxano (9 ml), se le añadieron metil mercaptano sódico (26 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (28 mg) y xantphos (36 mg) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó en una atmósfera de argón a 100 °C durante 3

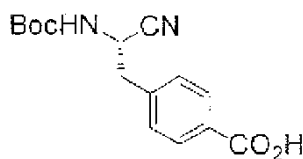
horas. La solución de reacción se filtró sobre Celite y el Celite se lavó con acetato de etilo.

La capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 6 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (40 mg).
 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,44 (9H, s), 2,49 (3H, s), 3,00 (1H, dd, J = 13,9, 7,3 Hz), 3,07 (1H, dd, J = 13,9, 5,4 Hz), 4,75-4,77 (2H, m), 7,20 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,25 (2H, d, J = 7,9 Hz).

Ejemplo de referencia 9

10 ácido (S)-4-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-cianoetil}benzoico

[Producto quím. 34]



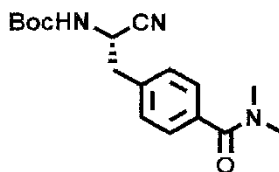
A una solución de (S)-[2-(4-bromofenil)-1-cianoetil]carbamato de *tert*-butilo (118 mg) en N,N-dimetilformamida (0,75 ml), se le añadieron acetato de paladio (118 mg), (difeniolfosfino)ferroceno (33 mg) y carbonato potásico (207 mg) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó en una atmósfera de monóxido de carbono a 60 °C durante 20 horas. La solución de reacción se filtró sobre Celite y el Celite se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : metanol = 4 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (64 mg).

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,45 (9H, s), 3,11-3,23 (2H, m), 4,79 (1H, s a), 4,87 (1H, s a), 7,40 (2H, d, J = 7,9 Hz), 8,09 (2H, d, J = 7,9 Hz).

Ejemplo de referencia 10

30 (S)-{1-ciano-2-[4-(dimetilcarbamoil)fenil]etil}carbamato de *tert*-butilo

[Producto quím. 35]



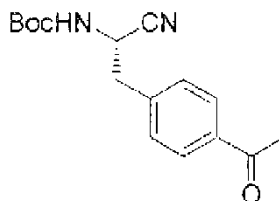
A una solución de ácido (S)-4-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-cianoetil}benzoico (600 mg) en diclorometano (10 ml), se le añadieron 1-hidroxibenzotriazol (349 mg) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (437 mg) para producir una solución de reacción. A la solución de reacción se le añadió una solución de dimetilamina en tetrahidrofurano (2 mol/l, 1,2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, un hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y después, salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (554 mg).

45 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,45 (9H, s), 2,99 (3H, s), 3,08 (1H, dd, J = 14,1, 6,7 Hz), 3,12 (3H, s), 3,14 (1H, dd, J = 14,1, 5,5 Hz), 4,77 (1H, s a), 4,84 (1H, s a), 7,33 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ejemplo de referencia 11

50 (S)-[2-(4-acetilfenil)-1-cianoetil]carbamato de *tert*-butilo

[Producto quím. 36]



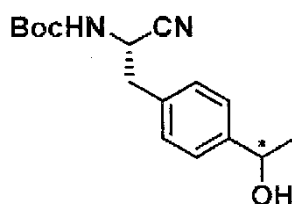
5 A una solución de trifluorometanosulfonato de (S)-4-[2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-cianoetil]fenilo (2,0 g) en N,N-dimetilformamida (50,7 ml), se le añadieron butil vinil éter (3,3 ml), trietilamina (3,53 ml), acetato de paladio (228 mg) y (difenilfosfino)ferroceno (837 mg) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó en una atmósfera de argón a 80 °C durante 7 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, se añadió al mismo, tetrahidrofurano (40 ml), la mezcla se enfrió. Se añadió a la misma ácido clorhídrico 1 N (10 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo obtenido se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,24 g).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,44 (9H, s), 2,61 (3H, s), 3,09-3,22 (2H, m), 4,79 (1H, s a), 4,86 (1H, s a), 7,39 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,97 (2H, d, J = 8,5 Hz).

15 Ejemplo de referencia 12

(±)-{(S)-1-ciano-2-[4-(1-hidroxietyl)fenil]etil}carbamato de *tert*-butilo

20 [Producto quím. 37]



25 A una solución de (S)-[2-(4-acetilfenil)-1-cianoetil]carbamato de *tert*-butilo (500 mg) en tetrahidrofurano (11,6 ml), se le añadieron borohidruro sódico (98,4 mg) y después metanol (0,32 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó en una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió a una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y después, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1 : 1) para obtener el compuesto del título de una mezcla de diastereómero 1:1 en forma de un sólido de color amarillo pálido (480 mg).

30 Datos para mezcla de diastereómero (1 : 1)

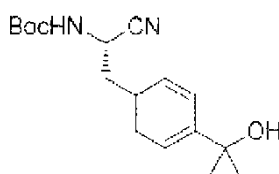
35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27 (3H, s), 1,29 (3H, s), 1,36 (18H, s), 1,98 (2H, s), 3,00 (4H, d, J = 8,9 Hz), 4,59 (2H, c, J = 8,6 Hz), 4,64-4,70 (2H, m), 5,10 (2H, d, J = 4,8 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,79 (1H, s a), 7,81 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 13

(S)-{1-ciano-2-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil]etil}carbamato de *tert*-butilo

40

[Producto quím. 38]



45 A una solución de (S)-[2-(4-acetilfenil)-1-cianoetil]carbamato de *tert*-butilo (100 mg) en tetrahidrofurano (1,7 ml) a -

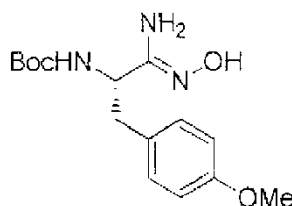
78 °C, se le añadió una solución de bromuro de metilmagnesio en tetrahidrofurano (0,97 mol/l, 0,86 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó en una atmósfera de argón a la misma temperatura durante 4 horas y después en enfriamiento con hielo durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió un cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2 : 1) para obtener el compuesto del título (60 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,34 (9H, s), 1,37 (6H, s), 2,98 (2H, d, J = 7,9 Hz), 4,58 (1H, c, J = 8,1 Hz), 4,94 (1H, s), 7,19 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,78 (1H, d a, J = 7,9 Hz).

Ejemplo de referencia 14-1

(S,Z)-[1-amino-1-(hidroxiimino)-3-(4-metoxifenil)propan-2-il]carbamato de *terc*-butilo

[Producto quím. 39]



A una solución de (S)-[1-ciano-2-(4-metoxifenil)etil]carbamato de *terc*-butilo (666 mg) en etanol (10 ml), se le añadieron clorhidrato de hidroxilamina (419 mg) y trietilamina (0,84 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de argón durante 4 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, se añadió agua al residuo obtenido y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el producto en bruto resultante se lavó con una mezcla de hexano-acetato de etilo para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (640 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,29 (9H, s), 2,71 (1H, dd, J = 13,9, 9,1 Hz), 2,81 (1H, dd, J = 13,9, 6,1 Hz), 3,69 (3H, s), 3,99-4,11 (1H, m), 5,30 (2H, s), 6,75-6,83 (3H, m), 7,09 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,91 (1H, s).

Ejemplos de referencia 14-2 a 14-10

Los siguientes Ejemplos de referencia 14-2 a 14-10 se obtuvieron usando cada uno el material de partida correspondiente con el mismo procedimiento como en el Ejemplo de referencia 14-1.

Las estructuras y los datos espectrales se muestran en las Tablas 13 y 14.

[Tabla 13]

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
14-2		(S, Z)-[1-amino-3-(4-clorofenil)-1-(hidroxiimino)-propan-2-il]carbamato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,28 (9H, s), 2,77 (1H, dd, J = 13,3, 9,1 Hz), 2,89 (1H, dd, J = 13,3, 6,1 Hz), 4,06-4,14 (1H, m), 5,33 (2H, s), 6,84 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,96 (1H, s).
14-3		(S, Z)-[1-amino-3-(4-bromofenil)-1-(hidroxiimino)-propan-2-il]carbamato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,28 (9H, s), 2,75 (1H, dd, J = 13,3, 9,7 Hz), 2,87 (1H, dd, J = 13,3, 6,1 Hz), 4,10 (1H, dd, J = 15,7, 9,1 Hz), 5,33 (2H, s), 6,84 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,14 (2E, d, J = 8,5 Hz), 7,43 (2H, d, J = 7,9 Hz), 8,96 (1H, s).

(continuación)

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
14-4		(S,Z)-[1-amino-3-(4-etilfenil)-1-(hidroxiimino)-propan-2-il]carbamato de <i>tert</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,13 (3H, t, J = 8,0 Hz), 1,28 (9H, s), 2,53 (2H, c, J = 8,0 Hz), 2,79 (2H, dc, J = 37,5, 7,2 Hz), 4,10 (1H, dd, J = 15,4, 9,1 Hz), 5,31 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,07 (4H, s), 8,92 (1H, s).
14-5		trifluorometanosulfonato de (S,Z)-4-[3-amino-2-[(<i>tert</i> -butoxi-carbonil)amino]-3-(hidroxi-imino)propil]fenilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,25 (9H, s), 2,82 (1H, dd, J=14,1, 9,8 Hz), 2,96 (1H, dd, J = 14,1, 5,6 Hz), 4,16 (1H, td, J = 9,8, 5,6 Hz), 5,35 (2H, s), 6,88 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,37 (4H, s), 9,00 (1H, s).
14-6		(±)-{(2S, Z)-1-amino-3-[4-(1-hidroxi-etil)fenil]-1-(hidroxiimino)-propan-2-il]carbamato de <i>tert</i> -butilo	Datos para mezcla de diastereómero (1:1) RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,27 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,29 (9H, s), 2,73-2,88 (2H, m), 4,07-4,14 (1H, m), 4,62-4,68 (1H, m), 5,04 (1H, d, J = 4,3 Hz), 5,31 (2H, s a), 6,81 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,11 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,20 (2H, d, J = 7,9 Hz), 8,92 (1H, s a).

[Tabla 14]

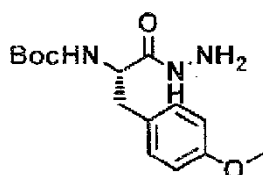
n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
14-7		(S,Z)-[1-amino-3-(4-trifluorometilfenil)-1-(hidroxiimino)-propan-2-il]carbamato de <i>tert</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,26 (9H, s), 2,37 (1H, dd, J = 13,3, 9,7 Hz), 3,0C (1H, dd, J = 13,3, 6,1 Hz), 4,17 (1H, td, J = 9,7, 6,1 Hz), 5,36 (2H, s), 6,89 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,41 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,61 (2H, d, J = 7,9 Hz), 8,99 (1H, s).
14-8		(1-amino-1-(hidroxiimino)-3-(4-metoxifenil)-propan-2-il]carbamato de <i>tert</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,29 (9H, s), 2,71 (1H, dd, J = 13,9, 9,1 Hz), 2,81 (1H, dd, J = 13,9, 6,1 Hz), 3,69 (3H, s), 3,99-4,11 (1H, m), 5,30 (2H, s), 6,75-6,83 (3H, m), 7,09 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,91 (1H, s).
14-9		(Z)-[4-amino-4-(hidroxiimino)-1-(4-metoxifenil)butan-2-il]carbamato de <i>tert</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,43 (9H, s), 2,63 (1H, dd, J = 15,1, 7,3 Hz), 2,73-2,82 (2H, m), 2,89 (1H, dd, J = 13,3, 6,7 Hz), 3,81 (3H, s), 4,10-4,22 (1H, m), 4,65 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,27 (1H, s).
14-10		(S,Z)-[4-amino-1-(4-clorofenil)-4-(hidroxiimino)-butan-2-il]carbamato de <i>tert</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,28 (9H, s), 2,55 (1H, dd, J = 13,6, 8,6 Hz), 2,75 (1H, dd, J = 13,6, 4,5 Hz), 3,85-3,90 (1H, m), 5,35 (2H, s), 6,58 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,17 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,84 (1H, s).

Ejemplo de referencia 15-1

5

(S)-[1-hidrazinil-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il]carbamato de *tert*-butilo

[Producto quím. 40]



- 5 A una solución de (S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-(4-metoxifenil)propionato de metilo (1,00 g, 3,23 mmol) en metanol (16,0 ml), se le añadió monohidrato de hidrazina (784 ml, 16,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante a día. Después, a la mezcla de reacción en enfriamiento con hielo se le añadieron acetato de etilo (50 ml) y agua (25 ml), la mezcla de capa orgánica se separó, y la capa acuosa combinada se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, y después, se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título un sólido de color blanco (1,00 g, cuant.).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,29 (9H, s), 2,66 (1H, m), 2,78 (1H, m), 3,70 (3H, s), 4,02 (1H, m), 4,34-4,74 (2H, s a), 6,81 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,5 Hz), 9,15 (1H, s a).

- 15 Ejemplos de referencia 15-2 a 15-6

Los siguientes Ejemplos de referencia 15-2 a 15-6 se obtuvieron usando cada uno el material de partida correspondiente con el mismo procedimiento como en el Ejemplo de referencia 15-1.

- 20 Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 15.

[Tabla 15]

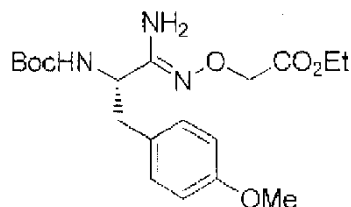
n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
15-2		(S)-(3-(4-etilfenil)-1-hidrazinil-1-oxopropan-2-il)carbamato de <i>tert</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,22 (3H, t, J = 8,0 Hz), 1,41 (9H, s), 2,61 (2H, dd, J = 15,3, 8,0 Hz), 3,01 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,79 (2H, s), 4,28 (1H, dd, J = 17,1, 7,4 Hz), 4,96 (1H, s a), 7,01 (1H, s), 7,11 (4H, dd, J = 17,8, 8,6 Hz).
15-3		(S)-(3-(4-bromofenil)-1-hidrazinil-1-oxopropan-2-il)carbamato de <i>tert</i> -butilo	RMN ¹ H (403 MHz, CDCl ₃) δ 1,41 (9H, s), 2,96-3,07 (2H, m), 3,80 (2H, d, J = 3,7 Hz), 4,28 (1H, dd, J = 7,4, 14,7 Hz), 4,90 (1H, s), 7,07 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,6 Hz).
15-4		(S)-(3-(4-clorofenil)-1-hidrazinil-1-oxopropan-2-il)carbamato de <i>tert</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,41 (9H, s), 2,97-3,09 (2H, m), 3,81 (2H, s a), 4,22-4,32 (1H, m), 4,91 (1H, s a), 7,06 (1H, s a), 7,13 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,1 Hz).
15-5		[4-hidrazinil-1-(4-metoxifenil)-4-oxobutan-2-il]carbamato de <i>tert</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,29 (9H, s), 2,09 (1H, dd, J = 14,5, 7,3 Hz), 2,14 (1H, dd, J = 14,3, 7,3 Hz), 2,52-2,65 (2H, m), 3,68 (3H, s), 3,78-3,89 (1H, m), 4,14 (2H, d, J = 3,6 Hz), 6,59 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,80 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,03 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,88 (1H, s).
15-6		[5-tidrazinil-1-(4-metoxifenil)-5-oxopentan-2-il]carbamato de <i>tert</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,40 (9H, s), 1,57-1,68 (1H, m), 1,81-1,92 (1H, m), 2,09-2,27 (2H, m), 2,70 (2H, s), 3,79 (4H, s), 3,88 (2H, s), 4,39 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,07 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,38 (1H, s).

Ejemplo de referencia 16-1

(S,Z)-5-amino-6-(4-metoxibencil)-10,10-dimetil-8-oxo-3,9-dioxa-4,7-diazaundec-4-en-1-oato de etilo

5

[Producto quím. 41]



10 A una solución de (S,Z)-[1-amino-1-(hidroxiimino)-3-(4-metoxifenil)propan-2-il]carbarnato de *terc*-butilo (640 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml), se le añadieron carbonato de cesio (2,02 g) y bromoacetato de etilo (0,69 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó en una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 12 horas. A la solución de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (570 mg).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,28 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,40 (9H, s), 3,02 (2H, d, J = 6,6 Hz), 3,78 (3H, s), 4,18-4,26 (3H, m), 4,49 (2H, s), 4,87 (2H, s a), 6,83 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,6 Hz).

20

Ejemplos de referencia 16-2 a 16-6

Los siguientes Ejemplos de referencia 16-2 a 16-6 se obtuvieron usando cada uno el material de partida correspondiente con el mismo procedimiento como en el Ejemplo de referencia 16-1.

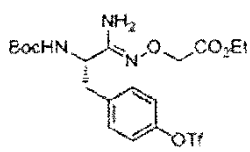
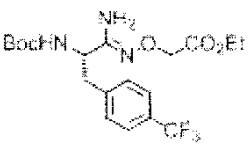
25

Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 16.

[Tabla 16]

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
16-2		(S,Z)-5-amino-6-(4-clorobencil)-10,10-dimetil-8-oxo-3,9-dioxa-4,7-diazaundec-4-en-1-oato de etilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,26 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,40 (9H, s), 3,02-3,09 (2H, m), 4,19 (3H, c, J = 7,4 Hz), 4,16-4,26 (1H, m), 4,45 (2H, s), 4,87 (2H, s a), 7,14 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,5 Hz).
16-3		(S,Z)-5-amino-6-(4-bromobencil)-10,10-dimetil-8-oxo-3,9-dioxa-4,7-diazaundec-4-en-1-oato de etilo	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,26 (3H, t, J = 6,7 Hz), 1,36 (9H, s), 3,00-3,07 (2H, m), 4,16-4,26 (3H, m), 4,45 (2H, s), 4,87 (2H, s a), 7,08 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,5 Hz).
16-4		(S,Z)-5-amino-6-(4-etilbencil)-10,10-dimetil-8-oxo-3,9-dioxa-4,7-diazaundec-4-en-1-oato de etilo	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,22 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,28 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,39 (9H, s), 2,61 (2H, c, J = 7,6 Hz), 3,05 (2H, d, J = 6,1 Hz), 4,22 (2H, c, J = 7,4 Hz), 4,19-4,29 (1H, m), 4,49 (2H, s), 4,87 (2H, s a), 7,13 (4H, d, J = 3,7 Hz).

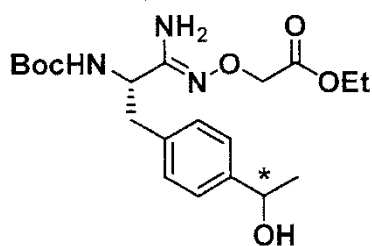
(continuación)

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
16-5		(S,Z)-5-amino-10,10-dimetil-8-oxo-3,9-dioxa-4,7-diazaundec-4-en-1-oato de etilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,25 (9H, s), 2,82 (1H, dd, J = 14,1, 10,4 Hz), 2,93 (1H, dd, J = 14,1, 5,5 Hz), 4,01-4,17 (3H, m), 4,29-4,38 (2H, m), 5,76 (2H, s a), 6,90 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,37 (4H, s).
16-6		(S,Z)-5-amino-6-(4-trifluorometilbencil)-10,10-dimetil-8-oxo-3,9-dioxa-4,7-diazaundec-4-en-1-oato de etilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,28 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,40 (9H, s), 3,02-3,14 (1H, m), 3,19 (1H, dd, J = 13,9, 6,7 Hz), 4,17-4,35 (4H, m), 4,48 (2H, s), 4,91 (2H, s a), 7,35 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,54 (2H, d, J = 7,9 Hz).

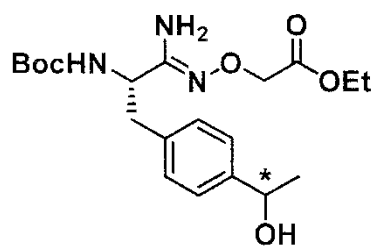
Ejemplo de referencia 17

- 5 (6S,Z)-5-amino-6-[4-(1-hidroxietil)bencil]-10,10-dimetil-8-oxo-3,9-dioxa-4,7-diazaundec-4-en-1-oato de etilo

[Producto quím. 42]



Isomer A



Isomer B

10

(±)-(6S,Z)-5-Amino-6-(4-(1-hidroxietil)bencil)-10,10-dimetil-8-oxo-3,9-dioxa-4,7-diazaundec-4-en-1-oato de etilo que se obtuvo del mismo método como en el Ejemplo de referencia 16-1 usando (±)-{(2S,Z)-1-amino-3-[4-(1-hidroxietil)fenil]-1-(hidroxiimino)propan-2-il]carbamato de *terc*-butilo en lugar de (S,Z)-[1-amino-1-(hidroxiimino)-3-(4-metoxifenil)propan-2-il]carbamato de *terc*-butilo se sometió a resolución óptica mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (hexano : IPA = 90 : 10, caudal: 20,0 ml) usando una columna para la separación de los enantiómeros (CHIRALPAK IA) para obtener los compuestos del título de dos isómeros: El isómero A con un tiempo de retención de 23,6 minutos, y el isómero B con un tiempo de retención de 27,2 minutos.

15

Isómero A:

20

Datos para el 1^{er} pico A

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,20-1,30 (4H, m), 1,39 (9H, s), 1,48 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,08 (2H, d a, J = 6,7 Hz), 3,72 (1H, c, J = 7,1 Hz), 4,19-4,30 (3H, m), 4,48 (2H, s), 4,85-4,91 (3H, m), 7,21 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz).

25

Isómero B:

30

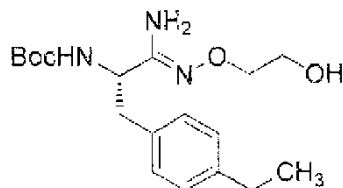
Datos para el 2^o pico B

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,19-1,30 (4H, m), 1,40 (9H, s), 1,49 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,08 (2H, d a, J = 6,7 Hz), 3,69-3,76 (1H, m), 4,19-4,30 (3H, m), 4,48 (2H, s), 4,85-4,91 (3H, m), 7,22 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 18-1

- 35 (S,Z)-{1-amino-3-(4-etilfenil)-1-[(2-hidroxietoxi)imino]propan-2-il}carbamato de *terc*-butilo

[Producto quím. 43]



5 A una solución de (S,Z)-5-amino-6-(4-etilbencil)-10,10-dimetil-8-oxo-3,9-dioxa-4,7-diazaundec-4-en-1-oato de etilo (486 mg) en tetrahidrofurano (2,5 ml) en enfriamiento con hielo, se le añadió borohidruro de litio (solución 1 M de tetrahidrofurano, 3,7 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó en una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 7 horas. Una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico se añadió a la reacción solución y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y después, el residuo

10 obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (173 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,22 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,40 (9H, s), 2,62 (2H, c, J = 7,6 Hz), 2,81 (1H, a), 3,02-3,10 (2H, m), 3,82 (2H, d a, J = 3,6 Hz), 4,05-4,08 (2H, m), 4,27 (1H, c, J = 7,5 Hz), 4,84 (2H, a), 7,13 (4H, s).

15 Ejemplos de referencia 18-2 a 18-3

Los siguientes Ejemplos de referencia 18-2 a 18-3 se obtuvieron usando cada uno el material de partida correspondiente con el mismo procedimiento como en el Ejemplo de referencia 18-1.

20 Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 17.

[Tabla 17]

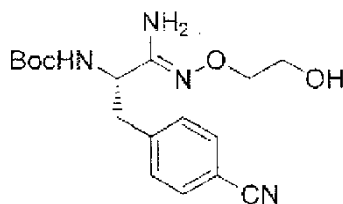
n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
18-2		(S,Z)-{1-amino-3-(4-clorofenil)-1-[(2-hidroxietoxi)imino]propan-2-il}carbamato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,40 (9H, s), 3,02 (1H, d a, J = 8,0 Hz), 3,09 (1H, dd, J = 14,1, 6,1 Hz), 3,83 (2H, dd, J = 4,3, 4,3 Hz), 4,05-4,07 (2H, m), 4,26 (2H, c, J = 7,5 Hz), 4,81 (1H, s a), 4,88 (1H, s a), 7,15 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,5 Hz).
18-3		(S,Z)-{1-amino-3-(4-bromofenil)-1-[(2-hidroxietoxi)imino]propan-2-il}carbamato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,40 (9H, s), 2,75 (1H, t, J = 5,8 Hz), 2,95-3,03 (1H, m), 3,08 (1H, dd, J = 14,1, 6,1 Hz), 3,81-3,85 (2H, m), 4,05-4,07 (2H, m), 4,45 (2H, s), 4,80 (1H, s a), 4,87 (1H, s a), 7,09 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 19-1

25

(S,Z)-{1-amino-3-(4-cianofenil)-1-[(2-hidroxietoxi)imino]propan-2-il} carbamato de *terc*-butilo

[Producto quím. 44]



30

A una solución de (S,Z)-{1-amino-3-(4-bromofenil)-1-[(2-hidroxietoxi)imino]propan-2-il}carbamato de *terc*-butilo (368 mg) en N,N-dimetilformamida (9,2 ml), se le añadieron cianuro de zinc (215 mg) y tetraquitrifenilfosfina paladio

(218 mg) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó en una atmósfera de argón a 90 °C durante 7 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1 : 2) para obtener el compuesto del título (130 mg).

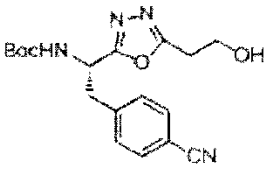
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,40 (9H, s), 2,67 (1H, a), 3,22 (1H, dd, J = 14,1, 6,1 Hz), 3,82 (2H, a), 4,05-4,07 (2H, m), 4,33 (1H, c, J = 7,5 Hz), 4,83-4,90 (3H, m), 7,33 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,59 (2H, d, J = 8,5 Hz).

10 Ejemplo de referencia 19-2

El siguiente Ejemplo de referencia 19-2 se obtuvo usando el correspondiente material de partida con el mismo procedimiento como en el Ejemplo de referencia 19-1.

15 La estructura y los datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 18.

[Tabla 18]

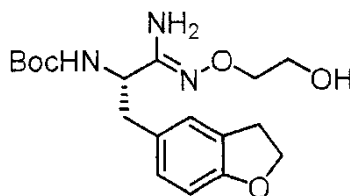
n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
19-2		(S)-(2-(4-cianofenil)-1-(5-(2-hidroxiethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)carbamato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,40 (9H, s), 2,36 (1H, t, J = 6,1 Hz), 3,05 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,22-3,27 (2H, dd, J = 7,4, 14,1 Hz), 3,35-3,40 (1H, dd, J = 6,7, 14,1 Hz), 4,05 (2H, dd, J = 5,5, 11,6 Hz), 5,09 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,28 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,28 (2H, d, J = 12,8 Hz), 7,59 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ejemplo de referencia 20-1

20

(S,Z)-{1-amino-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-1-[(2-hidroxiethyl)imino]propan-2-il}carbamato de *terc*-butilo

[Producto quím. 45]



25

A una solución de (S)-[1-ciano-2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]carbamato de *terc*-butilo (310 mg) en etanol (5 ml), se le añadieron 2-aminooxietanol (83 mg), trietilamina (0,38 ml), ácido mercaptoacético (0,075 ml) y después etilendiaminatetraacetato (32 mg) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de argón durante 4 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, se añadió agua al residuo obtenido y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 3 : 1) para obtener el compuesto del título (165 mg).

30

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,29 (9H, s), 2,65-2,83 (2H, m), 3,10 (2H, t, J = 8,8 Hz), 3,46-3,52 (2H, m), 3,75 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,97-4,05 (1H, m), 4,45 (2H, t, J = 8,8 Hz), 4,40-4,50 (1H, m), 5,61 (2H, s a), 6,61 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,78 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,89 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,04 (1H, s).

35

Ejemplos de referencia 20-2 a 20-12

40

Los siguientes Ejemplos de referencia 20-2 a 20-12 se obtuvieron usando cada uno el material de partida correspondiente con el mismo procedimiento como en el Ejemplo de referencia 20-1.

Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en la Tablas 19 - 21.

45

[Tabla 19]

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
20-2		(S,Z)-1-amino-3-(4-clorofenil)-1-[[1-(1-hidroxi-2-metoxipropan-2-ilo)oxi]imino]propan-2-ilo]carbamato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,22 (6H, s), 1,41 (9H, s), 2,98 (1H, dd, J = 13,9, 6,7 Hz), 3,10 (1H, dd, J = 13,9, 6,7 Hz), (2H, s a), 4,24-4,36 (1H, m), 4,77 (1H, s a), 4,82 (2H, s a), 7,15 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,5 Hz).
20-3		(S,Z)-{1-amino-3-(4-clorofenil)-1-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-imino]propan-2-ilo]carbamato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H, (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,18 (3H, s), 1,19 (3H, s), 1,40 (9H, s), 3,00 (1H, dd, J = 13,9, 7,9 Hz), 3,09 (1H, dd, J = 13,9, 6,7 Hz), 3,64 (1H, s a), 3,82 (2H, s), 4,27 (1H, dt, J = 7,9, 6,7 Hz), 4,79 (1H, s a), 4,91 (2H, s a), 7,14 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,6 Hz).
20-4		(S,Z)-{1-amino-3-[4-(difluorometoxi)fenil]-1-[(2-hidroxi-etoxi)imino]propan-2-ilo]carbamato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,27 (9H, s), 2,77 (1H, dd, J = 13,9, 9,7 Hz), 2,88 (1H, J = 13,9, 5,4 Hz), 3,49 (2H, c, J = 5,4 Hz), 3,75 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,07 (1H, td, J = 9,7, 5,4 Hz), 4,44 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,64 (2H, s), 6,85 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,15 (1H, t, J = 74,5 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,5 Hz).
20-5		(S,Z)-{1-amino-1-[(2-hidroxi-etoxi)imino]-3-(4-metiltiofenil)propan-2-ilo]carbamato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,28 (9H, s), 2,42 (3H, s), 2,74 (1H, dd, J = 13,9, 9,8 Hz), 2,84 (1H, J = 13,9, 5,5 Hz), 3,49 (2H, c, J = 5,3 Hz), 3,75 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,98-4,10 (1H, m), 4,45 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,63 (2H, s), 6,82 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,14 (4H, s).

[Tabla 20]

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
20-6		(S,Z)-{1-amino-3-[4-(dimetilcarbamoil)fenil]-1-[(2-hidroxi-etoxi)-imino]propan-2-ilo]carbamato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,41 (9H, s), 2,90 (1H, s), 2,98 (3H, s), 3,04-3,18 (5H, m), 3,73-3,79 (2H, m), 4,02-4,06 (2H, m), 4,30 (1H, c, J = 7,3 Hz), 4,89 (2H, s a), 7,25 (6H, d, J = 7,9 Hz), 7,36 (2H, d, J = 7,9 Hz).
20-7		(S,Z)-{1-amino-1-[(2-hidroxi-etoxi)-imino]-3-[4-(2-hidroxiopropan-2-ilo)fenil]propan-2-ilo]carbamato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,41 (9H, s), 1,575 (3H, s), 1,583 (3H, s), 2,0C (1H, s a), 2,63 (1H, s a), 2,98-3,04 (1H, m), 3,12 (1H, dd, J = 14,0, 6,7 Hz), 3,75 (2H, s a), 4,02-4,04 (2H, m), 4,27 (1H, c, J = 7,3 Hz), 4,86 (2H, s a), 7,18 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,5 Hz).

(continuación)

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
20-8		trifluorometanosulfonato de (S,Z)-4-(3-amino-2-((<i>tert</i> -butoxicarbonyl)amino)-3-((2-hidroxi-etoxi)imino)propil)fenilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,40 (9H, s), 2,68 (1H, t, J = 5,8 Hz), 3,03-3,19 (1H, m), 3,18 (1H, dd, J = 14,1, 6,1 Hz), 3,81 (2H, dd, J = 8,5, 5,4 Hz), 4,04-4,07 (2H, m), 4,30 (1H, c, J = 7,5 Hz), 4,81-4,90 (3H, m), 7,21 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz).
20-9		(Z)-{1-amino-3-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-1-[(2-hidroxi-etoxi)imino]propan-2-il}carbamato de <i>tert</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,40 (9H, s), 1,91 (3H, t, J = 18,3 Hz), 2,75 (1H, t, J = 5,5 Hz), 3,00-3,12 (1H, m), 3,16 (1H, dd, J = 13,9, 6,7 Hz), 3,80-3,83 (2H, m), 4,05-4,08 (2H, m), 4,31 (1H, c, J = 6,7 Hz), 4,70-5,00 (3H, m), 7,27 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,6 Hz).

[Tabla 21]

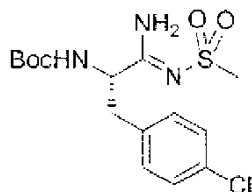
n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
20-10		(S,Z)-{1-amino-1-[(2-hidroxi-etoxi)imino]-3-[4-(2-hidroxi-etil)fenil]propan-2-il}carbamato de <i>tert</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,44 (9H, s), 2,42 (1H, s a), 2,81 (3H, t, J = 6,1 Hz), 2,98 (1H, dd, J = 13,9, 6,1 Hz), 3,14 (1H, s a), 3,63 (2H, dd, J = 7,3, 3,0 Hz), 3,84 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,94 (2H, dd, J = 5,4, 3,0 Hz), 4,21-4,30 (1H, m), 4,87 (1H, s a), 7,12 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,5 Hz).
20-11		5-amino-6-(4-clorobencil)-2,10,10-trimetil-8-oxo-3,9-dioxo-4,7-diazaundec-4-en-1-oato de (2R,6S,Z)-etilo	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,15 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,26 (3H, d, J = 5,2 Hz), 1,27 (9H, s), 2,75 (1H, dd, J = 13,4, 9,8 Hz), 2,84 (1H, dd, J = 13,4, 5,5 Hz), 4,04 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,06-4,11 (1H, m), 4,32 (1H, c, J = 6,9 Hz), 5,70 (2H, s), 6,83 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,6 Hz).
20-12		5-amino-6-(4-clorobencil)-2,10,10-trimetil-8-oxo-3,9-dioxo-4,7-diazaundec-4-en-1-oato de (2S,5S,2)-metilo	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,26 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,27 (9H, s), 2,75 (1H, dd, J = 13,4, 9,8 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 13,4, 5,5 Hz), 3,60 (3H, s), 3,99-4,08 (1H, m), 4,32 (1H, c, J = 7,3 Hz), 5,70 (2H, s), 6,86 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,6 Hz).

5 Ejemplo de referencia 21

(S,Z)-{1-amino-3-(4-clorofenil)-1-[(metilsulfonyl)imino]propan-2-il}carbamato de *tert*-butilo

[Producto quím. 46]

10

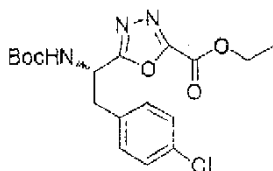


- 5 A una suspensión de (S)-[1-amino-3-(4-clorofenil)-1-oxopropan-2-il]carbamato de *terc*-butilo (1,0 g) en diclorometano (8,4 ml), se le añadió hexafluorofosfato de trietiloxonio (1,0 g) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico se añadió a la solución de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para obtener (S)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-(4-clorofenil)propanimidato de etilo que es un intermedio.
- 10 A una solución de (S)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-(4-clorofenil)propanimidato de etilo (587 mg) en metanol (9,0 ml), se le añadió metanosulfonamida (1,92 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 días. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (72,0 mg).
- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,30 (9H, s), 2,76 (1H, m), 2,81 (3H, s), 2,91 (1H, m), 4,19 (1H, m), 7,07 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,33 (2H+2H, s), 7,82 (1H, s), 8,53 (1H, s).

Ejemplo de referencia 22-1

- 20 (S)-5-(1-((*terc*-Butoxicarbonil)amino)-2-(4-clorofenil)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-etil éster

[Producto quím. 47]



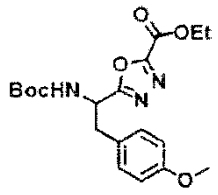
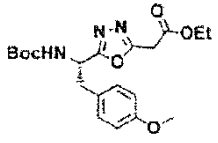
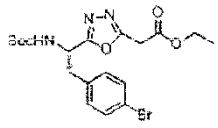
- 25 A una solución de (3-(4-clorofenil)-1-hidrazinil-1-oxopropan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (2,00 g) en tetrahidrofurano (16 ml) a -30 °C, se le añadieron trietilamina (1,10 ml) y cloruro de etil oxalilo (850 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -30 °C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. Una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico se añadió a la solución de reacción, se añadió a la misma acetato de etilo, la mezcla se lavó con agua y después, salmuera, y después la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró, y el residuo obtenido se disolvió en diclorometano (25 ml). A la solución en enfriamiento con hielo se le añadieron trietilamina (1,80 ml) y cloruro de tosilo (1,46 g), y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. A la solución de reacción se le añadió diclorometano, y la mezcla se lavó con a una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua y después salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1 : 2) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,79 g).
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,41 (9H, s), 1,46 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,17-3,32 (2H, m), 4,51 (2H, dd, J = 6,7, 15,2 Hz), 5,33 (1H, s a), 5,09 (1H, s a), 7,05 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,6 Hz).

- 40 Ejemplos de referencia 22-2 a 22-4

Los siguientes Ejemplos de referencia 22-2 a 22-4 se obtuvieron usando cada uno el material de partida correspondiente con el mismo procedimiento como en el Ejemplo de referencia 22-1.

- 45 Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 22.

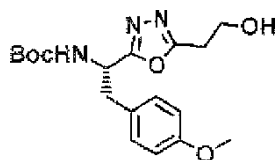
[Tabla 22]

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	P. D.
22-2		5-{1-[(<i>tert</i> -butoxicarbonil)amino]-2-(4-metoxifenil)etil}-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,41 (9H, s), 1,45 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,12 - 3,28 (2H, m), 3,77 (3H, s), 4,51 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,08 (1H, m), 5,31 (1H, m), 6,81 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8,5 Hz).
22-3		(<i>S</i>)-2-(5-{1-[(<i>tert</i> -butoxicarbonil)amino]-2-(4-metoxifenil)etil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetato de etilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,28 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,41 (9H, s), 3,06-3,24 (2H, m), 3,77 (3H, s), 3,90 (1H, d, J = 17,6 Hz), 3,95 (1H, d, J = 17,6 Hz), 4,23 (2H, c, J = 7,3 Hz), 5,08 (1H, m), 5,24 (1H, m), 6,80 (2H, d, J = 9,1 Hz), 6,99 (2H, d, J = 9,1 Hz).
22-4		(<i>S</i>)-2-(5-{1-[(<i>tert</i> -butoxicarbonil)amino]-2-(4-clorofenil)etil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetato de etilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,28 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,41 (9H, s), 3,13-3,27 (2H, m), 3,92 (2H, d, J = 3,6 Hz), 4,24 (2H, dd, J = 7,3, 14,1 Hz), 5,09 (1H, d, J = 7,4 Hz), 5,27 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,78 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,0 Hz).

Ejemplo de referencia 23-1

- 5 (S)-{1-[5-(2-hidroxi)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-2-(4-metoxifenil)etil}carbamato de
- tert*
- butilo

[Producto quím. 48]



- 10 Usando (
- S*
-)-2-(5-{1-[(
- tert*
- butoxicarbonil)amino]-2-(4-metoxifenil)etil}-1,3,4-oxazol-2-il)acetato de etilo (528 mg) como material de partida, se realizó el mismo método como en el Ejemplo de referencia 5-1 para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (380 mg).

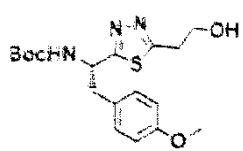
- 15 RMN
- ¹
- H (400 MHz, DMSO-
- d*
- ₆
-) δ 1,30 (9H, s), 2,92-3,01 (3H, m), 3,09 (1H, m), 3,70 (3H, s), 3,72 (2H, m), 4,83-4,92 (2H, m), 6,82 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplos de referencia 23-2 a 23-4

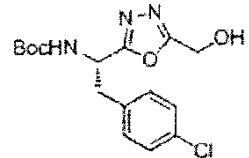
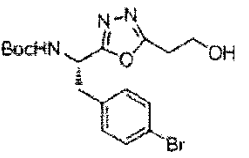
- 20 Los siguientes Ejemplos de referencia 23-2 a 23-4 se obtuvieron usando cada uno el material de partida correspondiente con el mismo procedimiento como en el Ejemplo de referencia 23-1.

Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 23.

[Tabla 23]

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
23-2		(<i>S</i>)-{1-[5-(2-hidroxi)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2-(4-metoxifenil)etil}-carbamato de <i>tert</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,41 (9H, s), 2,60 (1H, m), 3,20-3,30 (4H, m), 3,78 (3H, s), 4,04 (2H, t a, J = 5,4 Hz), 5,22-5,36 (2H, m), 6,81 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,5 Hz).

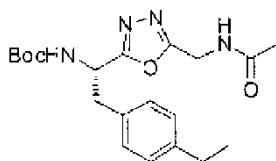
(continuación)

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
23-3		(S)-[2-(4-clorofenil)-1-[5-(hidroximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]etil]-carbamato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,42 (9H, s), 2,47 (1H, s), 3,15-3,30 (2H, m), 4,82 (2H, d, J = 5,5 Hz), 5,10 (1H, s), 5,25 (1H, s), 7,06 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,24 (2H, d, J = 5,5 Hz).
23-4		(S)-[2-(4-bromofenil)-1-[5-(2-hidroxietyl)-1,3,4-oxadiazol-2-il]etil]-carbamato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,41 (9H, s), 2,38 (1H, s), 3,04 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,12 - 3,26 (2H, m), 4,03 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,08 (1H, s), 5,22 (1H, s), 7,00 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,0 Hz).

Ejemplo de referencia 24

5 (S)-(1-(5-acetamidametil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(4-etilfenil)etil)carbamato de *terc*-butilo

[Producto quím. 49]



10

A una solución de N-acetilglicina (177 mg) en diclorometano (6,50 ml) en enfriamiento con hielo, se le añadieron 1-hidroxibenzotriazol (231 mg) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (290 mg). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió (S)-(3-(4-etilfenil)-1-hidrazinoil-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (343 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua y después salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol : cloroformo = 1 : 4). El producto purificado se disolvió en N,N-dimetilformamida (2,50 ml). A la solución en enfriamiento con hielo se le añadieron trietilamina (160 ml) y cloruro de tosilo (131 mg), y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. A la mezcla de reacción en enfriamiento con hielo se le añadieron trietilamina (160 ml) y cloruro de tosilo (140 mg), y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante a día. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y después, salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol : cloroformo = 1 : 24) para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo (52,7 mg).

15

20

25

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,21 (3H, t, J = 8,0 Hz), 1,40 (9H, s), 2,07 (3H, s), 2,60 (2H, dd, J = 8,0, 15,3 Hz), 3,12-3,21 (2H, m), 4,63 (2H, d, J = 5,5 Hz), 5,06 (1H, s), 5,23 (1H, s), 6,06 (1H, s), 7,00 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,0 Hz).

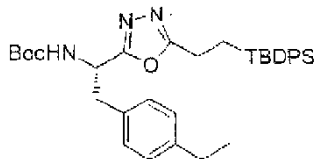
30

Ejemplo de referencia 25

(S)-(1-(5-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(4-etilfenil)etil)carbamato de *terc*-butilo

35

[Producto quím. 50]



5 A una solución de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)-3-(4-etilfenil)propiónico (1,13 g) en diclorometano (20,0 ml) en enfriamiento con hielo, se le añadieron 1-hidroxibenzotriazol (733 mg) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (918 mg), y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió hidrazida del ácido 3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)propiónico (1,58 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó con a una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua y después salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró, y el residuo obtenido se disolvió en diclorometano (16,0 ml). A la solución en enfriamiento con hielo se le añadieron trietilamina (1,20 ml) y cloruro de tosilo (914 mg), y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 6 horas. A la solución de reacción se le añadió diclorometano y la mezcla se lavó con a una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 3 : 2) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,60 g).

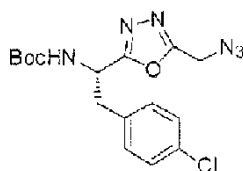
10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,02 (9H, s), 1,18 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,39 (9H, s), 2,57 (2H, dd, J = 7,3, 15,3 Hz), 3,06 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,10-3,22 (2H, m), 4,01 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,02 (1H, s a), 5,21 (1H, s a), 6,98 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,06 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,36-7,45 (6H, m), 7,61 (4H, d, J = 7,9 Hz).

20 Ejemplo de referencia 26

(S)-1-(5-(azidometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(4-clorofenil)etil)carbamato de *tert*-butilo

[Producto quím. 51]

25



30 A una solución de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(5-hidroxi)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)carbamato de *tert*-butilo (49,3 mg) en acetato de etilo (2,00 ml) en enfriamiento con hielo, se le añadieron trietilamina (30,0 ml) y cloruro de metanosulfonilo (11,0 ml), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. El producto insoluble se retiró por filtración, el disolvente del filtrado se retiró a presión reducida, y después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1 : 1). El producto purificado se disolvió en N,N-dimetilformamida (650 ml). A la solución se le añadió azida sódica (40,6 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 5 horas. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y después, salmuera, y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (55,3 mg).

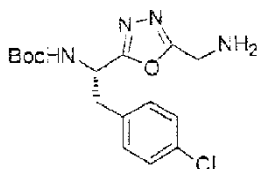
35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,42 (9H, s), 3,17-3,29 (2H, m), 4,51 (2H, s), 5,08 (1H, s a), 5,28 (1H, s a), 7,05 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,6 Hz),

40 Ejemplo de referencia 27

(S)-1-(5-(aminometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(4-clorofenil)etil)carbamato de *tert*-butilo

[Producto quím. 52]

45



A una solución de (S)-1-(5-(azidometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(4-clorofenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (48,4 mg) en tetrahidrofurano (650 ml), se le añadió trifenilfosfina (78,1 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (50,0 ml) a la solución de reacción y la mezcla se agitó a 40 °C durante un día.

5 El disolvente se retiró a presión reducida, y después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol : cloroformo = 1 : 4) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (35,6 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,41 (9H, s), 3,14-3,28 (2H, m), 4,03 (2H, s), 5,10 (1H, s a), 5,23 (1H, s a), 7,06 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,25 (2H, d, J = 6,7 Hz).

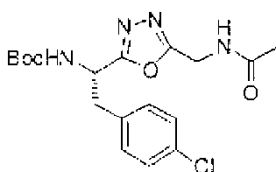
10

Ejemplo de referencia 28

(S)-1-(5-(5-acetamidametil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(4-clorofenil)etil)carbamato de *terc*-butilo

15

[Producto quím. 53]



A una solución de (S)-1-(5-(aminometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(4-clorofenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (29,9 mg) en piridina (850 ml), se le añadió anhídrido acético (12,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico, agua y después salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol : cloroformo = 1 : 9) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (27,5 mg).

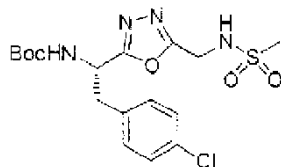
20

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,41 (9H, s), 2,08 (3H, s), 3,13-3,27 (2H, m), 4,63 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,06 (1H, s), 5,23 (1H, s), 6,03 (1H, s), 7,05 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ejemplo de referencia 29

30 (S)-2-(4-clorofenil)-1-(5-(metilsulfonamidametil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)carbamato de *terc*-butilo

[Producto quím. 54]



35

A una solución de (S)-1-(5-(aminometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(4-clorofenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (121 mg) en piridina (3,40 ml), se le añadió metanosulfonil anhídrido (90,2 mg) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió metanosulfonil anhídrido (59,7 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante un día. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y después, salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol : cloroformo = 1 : 3) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (82,4 mg).

40

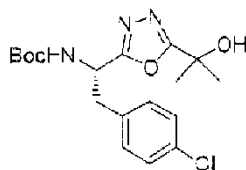
45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,41 (9H, s), 3,03 (3H, s), 3,16-3,29 (2H, m), 4,56 (2H, d, J = 6,1 Hz), 4,99 (1H, s), 5,05 (1H, d, J = 8,0 Hz), 5,23 (1H, s), 7,08 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,27 (2H, d, J = 6,7 Hz).

45

Ejemplo de referencia 30

(S)-2-(4-clorofenil)-1-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)carbamato de *terc*-butilo

50 [Producto quím. 55]

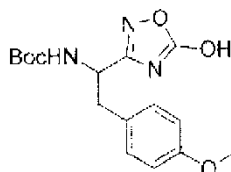


5 A una solución de (S)-5-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-clorofenil)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (152 mg) en tetrahidrofurano (2,00 ml) a -78 °C, se le añadió bromuro de metilmagnesio (1,60 ml, 1 mol/l solución de tetrahidrofurano) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. A la solución de reacción se le añadió un cloruro de amoniaco acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía preparativa de
10 capa fina (acetato de etilo : hexano = 2 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (60,8 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,42 (9H, s), 1,64 (6H, s), 2,64 (1H, s), 3,20 (2H, d, J = 6,7 Hz), 5,15 (1H, s), 5,24 (1H, s), 7,04 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,25 (2H, d, J = 9,8 Hz).

Ejemplo de referencia 31-1

15 (1-(5-hidroxi-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamato de *tert*-butilo

[Producto quím. 56]



20 A una solución de *tert*-butilo (Z)-1-amino-1-(hidroxiimino)-3-(4-metoxifenil)propan-2-il)carbamato (901 mg) en tetrahidrofurano (20 ml), se le añadió carbodiimidazol (708 mg) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 7 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (714 mg).
25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,43 (9H, s), 3,21 (2H, d, J = 6,1 Hz), 3,81 (3H, s), 4,56 (1H, dd, J = 14,5, 7,9 Hz), 4,92 (1H, s a), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,5 Hz).

30 Ejemplo de referencia 31-2

El siguiente Ejemplo de referencia 31-2 se obtuvo usando el correspondiente material de partida con el mismo procedimiento como en el Ejemplo de referencia 31-1.

35 La estructura y los datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 24.

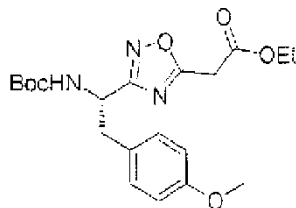
[Tabla 24]

31-2		(1-(5-hidroxi-1,2,4-oxazol-3-il)-3-(4-metoxifenil)-propan-2-il)carbamato de <i>tert</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,27 (9H, s), 2,38-2,45 (1H, m), 2,50-2,58 (1H, m), 2,64 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,69 (3H, s), 3,91 (1H, s a), 6,82 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,85 (1H, s), 7,08 (2H, d, J = 8,5 Hz), 12,11 (1H, s).
------	--	---	---

Ejemplo de referencia 32-1

40 (S)-2-(3-{1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-(4-metoxifenil)etil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)acetato de etilo

[Producto quím. 57]



- 5 A (S,Z)-[1-amino-1-(hidroxiimino)-3-(4-metoxifenil)propan-2-il]carbamato de *tert*-butil etil malonato (2,8 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a 120 °C durante 4,5 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1 : 2) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (290 mg).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,30 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,41 (9H, s), 3,13 (2H, m), 3,77 (3H, s), 3,97 (2H, s), 4,25 (2H, c, J = 7,3 Hz), 5,04 (1H, m), 5,19 (1H, m), 6,79 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 32-2

- 15 El siguiente Ejemplo de referencia 32-2 se obtuvo usando el correspondiente material de partida con el mismo procedimiento como en el Ejemplo de referencia 32-1.

Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 25.

[Tabla 25]

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
32-2		(S)-2-(3-{1-[(<i>tert</i> -butoxicarbonil)amino]-2-(4-clorofenil)etil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)acetato de etilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,30 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,41 (9H, s), 3,07-3,24 (2H, m), 3,97 (2H, s), 4,26 (2H, c, J = 7,3 Hz), 5,05 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,17-5,28 (1H, m), 7,02 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,23 (2H, d, J = 7,9 Hz).

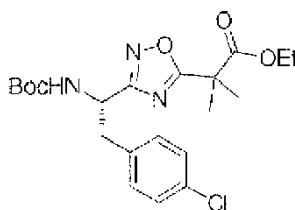
20

Ejemplo de referencia 33-1

(S)-2-(3-{1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-(4-clorofenil)etil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metilpropanoato de etilo

25

[Producto quím. 58]



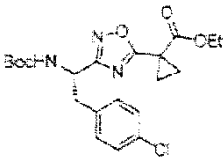
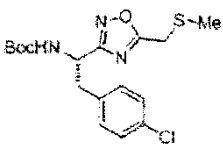
- 30 A una solución de (S,Z)-[1-amino-3-(4-clorofenil)-1-(hidroxiimino)propan-2-il]carbamato de *tert*-butilo (200 mg) en N,N-dimetilformamida (2,1 ml) en enfriamiento con hielo, se le añadieron ácido 3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropanoico (102 mg), N,N-diisopropiletilamina (271 ml) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (300 mg) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se calentó a 120 °C, y después se agitó durante 1 hora más. A la solución de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (135 mg).
- 35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,23 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,42 (9H, s), 1,69 (6H, s), 3,16 (2H, m), 4,20 (2H, c, J = 7,3 Hz), 5,07 (1H, m), 5,21 (1H, m), 7,00 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,21 (2H, d, J = 7,9 Hz).
- 40

Ejemplos de referencia 33-2 a 33-3

Los siguientes Ejemplos de referencia 33-2 a 33-3 se obtuvieron usando cada uno el correspondiente material de partida y reactivo con el mismo procedimiento como en el Ejemplo de referencia 33-1.

5 Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 26.

[Tabla 26]

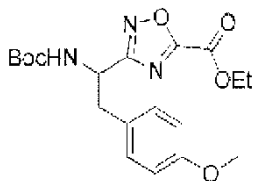
n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
33-2		(S)-1-(3-{1-[(<i>tert</i> -butoxicarbonil)amino]-2-(4-clorofenil)etil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopropanocarboxilato de etilo	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,16 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,28 (9H, s), 1,61 (2H, m), 1,72 (2H, m), 2,98 (1H, m), 3,09 (1H, m), 4,15 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,83 (1H, m), 7,24 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,52 (1H, d, J = 9,1 Hz).
33-3		(S)-(2-(4-clorofenil)-1-{5-[(metiltio)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}etil)-carbamato de <i>tert</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,41 (9H, s), 2,21 (3H, s), 3,08-3,23 (2H, m), 3,81 (2H, s), 5,05 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,17-5,25 (1H, m), 7,03 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 34-1

10

3-{1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-(4-metoxifenil)etil}-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo

[Producto quím. 59]



15

A una solución de (S,Z)-[1-amino-1-(hidroxiimino)-3-(4-metoxifenil)propan-2-il]carbamato de *tert*-butilo (450 mg) en 1,2-dicloroetano (4,8 ml) en enfriamiento con hielo, se le añadieron piridina (355 ml) y 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (247 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después a 80 °C durante 1,5 horas. A la solución de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (401 mg).
 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,39 (9H, s), 1,47 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,15 (2H, m), 3,77 (3H, s), 4,55 (2H, m), 5,08 (1H, m), 5,28 (1H, m), 6,80 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,5 Hz).

25

Ejemplos de referencia 34-2 a 34-3

Los siguientes Ejemplos de referencia 34-2 a 34-3 se obtuvieron usando cada uno el material de partida correspondiente con el mismo procedimiento como en el Ejemplo de referencia 34-1.

30

Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 27.

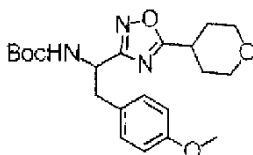
[Tabla 27]

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
34-2		(S)-3-{1-[(<i>tert</i> -butoxicarbonil)amino]-2-(4-clorofenil)etil}-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,39 (9H, s), 1,47 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,09-3,25 (2H, m), 4,55 (2H, c, J = 7,3 Hz), 5,02-5,14 (1H, m), 5,25-5,36 (1H, m), 7,03 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,24 (2H, d, J = 7,9 Hz).
34-3		(S)-3-(2-[(<i>tert</i> -butoxicarbonil)amino]-3-(4-clorofenil)propil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,38 (9H, s), 1,47 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,79 (2H, dd, J = 14,1, 7,3 Hz), 2,89-3,06 (3H, m), 4,25 (1H, a), 4,53 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,76 (1H, a), 7,14 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 35-1

- 5 (2-(4-metoxifenil)-1-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)carbamato de *tert*-butilo

[Producto quím. 60]



- 10 A una solución de (Z)-[1-amino-1-(hidroxiimino)-3-(4-metoxifenil)propan-2-il]carbamato de *tert*-butilo (200 mg) en diclorometano (3,2 ml), se le añadieron ácido tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (84 mg), 4-dimetilaminopiridina (94,8 mg) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (149 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. El disolvente se retiró a presión reducida, se añadió N,N-dimetilformamida (3,2 ml) al residuo obtenido y la mezcla se agitó a 120 °C durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 5 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (168 mg).
- 15
- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,41 (9H, s), 1,90-2,06 (4H, m), 3,02-3,24 (3H, m), 3,55 (2H, td, J = 11,5, 3,0 Hz), 3,77 (3H, s), 4,02 (2H, dt, J = 11,5, 3,6 Hz), 5,04 (1H, s), 5,16 (1H, s), 6,78 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 35-2

- 25 El siguiente Ejemplo de referencia 35-2 se obtuvo usando el correspondiente material de partida con el mismo procedimiento como en el Ejemplo de referencia 35-1.

30 La estructura y los datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 28.

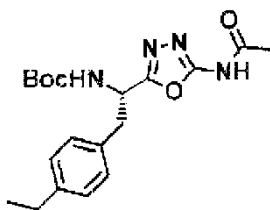
[Tabla 28]

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
35-2		(2-(4-metoxifenil)-1-(5-(1-metilpiperidina-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)-carbamato de <i>tert</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,41 (9H, s), 1,94-2,30 (6H, m), 2,37 (3H, s), 2,91 (3H, s), 3,11 (2H, s), 3,76 (3H, s), 5,03 (1H, d, J = 7,9 Hz), 5,17 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,78 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 36

- 35 (S)-1-(5-acetamida-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(4-etilfenil)etil)carbamato de *tert*-butilo

[Producto quím. 61]



5 A una solución de (S)-[2-(4-etilfenil)-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]carbamato de *tert*-butilo (494 mg) en 1,4-dioxano (8,93 ml), se le añadieron hidrogenocarbonato sódico (162 mg) y agua (3,74 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se añadió a la misma, bromuro de cianógeno (215 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (x 2). La capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto resultante (540 mg).

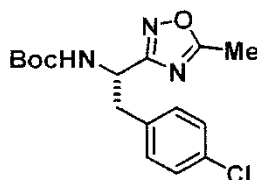
15 El producto en bruto resultante (540 mg) se disolvió en piridina (1,61 ml), se añadió al mismo anhídrido acético (235 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se trituró con acetato de etilo : hexano = 1 : 5 para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (365 mg).

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,13 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,29 (9H, s), 2,09 (3H, s), 2,54 (2H, c, J = 7,3 Hz), 3,01 (1H, dd, J = 13,9, 9,7 Hz), 3,13 (1H, dd, J = 13,9, 6,1 Hz), 4,87 (1H, m), 7,09 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,5 Hz), 11,52 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 37

25 (S)-[2-(4-clorofenil)-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]carbamato de *tert*-butilo

[Producto quím. 62]



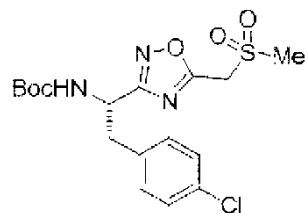
30 A una suspensión de (S,Z)-[1-amino-3-(4-clorofenil)-1-(hidroxiimino)propan-2-il]carbamato de *tert*-butilo (300 mg) en tolueno (4,8 ml), se le añadieron piridina (1 ml) y anhídrido acético (1 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. A la solución de reacción se añadió acetato de etilo y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido precipitado se disolvió en una solución de tetrahidrofurano (1,5 ml), se añadió a la misma fluoruro de tetrabutilamonio (1 mol/l solución de tetrahidrofurano, 0,56 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 20 : 1 - 2 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (188 mg).

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,28 (9H, s), 2,57 (3H, s), 2,97 (1H, dd, J = 13,9, 9,7 Hz), 3,09 (1H, dd, J = 13,9, 5,4 Hz), 4,77-4,86 (1H, m), 7,26 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 38

45 (S)-[2-(4-clorofenil)-1-{5-[(metilsulfonil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}etil]carbamato de *tert*-butilo

[Producto quím. 63]

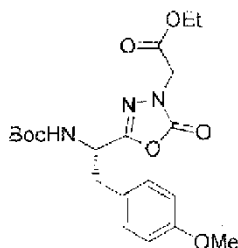


- 5 A una solución de (S)-2-(4-clorofenil)-1-[[5-[(metiltio)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]etil]carbamato de *tert*-butilo (150 mg) en diclorometano (2,0 ml), se le añadió ácido meta-cloroperbenzoico (mCPBA) (245 mg) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió un tiosulfato sódico acuoso y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y después, el residuo obtenido se lavó con diisopropil éter para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (157 mg).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,29 (9H, s), 3,03 (1H, dd, J = 13,3, 9,7 Hz), 3,11 (1H, dd, J = 13,3, 6,1 Hz), 3,20 (3H, s), 4,85-4,94 (1H, m), 5,20 (2H, s), 7,25 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 39

- 15 (S)-2-(5-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-metoxifenil)etil)-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il)acetato de etilo

[Producto quím. 64]



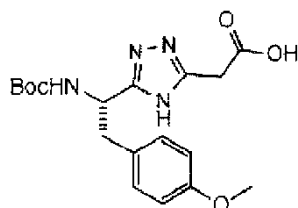
- 20 Se disolvió (S)-1-(5-hidroxi-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil]carbamato de *tert*-butilo (800 mg) en N,N-dimetilformamida (11,9 ml); se añadieron a la misma carbonato potásico (396 mg) y bromoacetato de etilo (0,32 ml); y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 5:2) para obtener el compuesto del título (1,0 g).
- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,28 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,41 (9H, s), 3,08-3,313 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,23 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,41 (2H, d, J = 1,2 Hz), 4,81 (1H, s a), 4,92 (1H, s a), 6,84 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,5 Hz).

30 Ejemplo de referencia 40

ácido (S)-2-(5-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-metoxifenil)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)acético

[Producto quím. 65]

35



- 40 A una solución de acetato sódico (159 mg) en acetonitrilo (1,62 ml) - agua (0,5 ml), se le añadió 3-etoxi-3-iminopropionato de etilo (317 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la solución de reacción se le añadió (S)-[1-hidrazinil-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il]carbamato de *tert*-butilo (500 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de esto, se añadieron a la misma

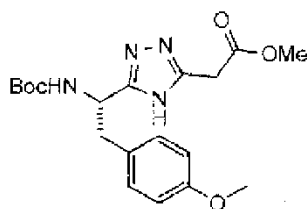
carbonato sódico (343 mg) y agua (2,8 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se añadió a la misma ácido cítrico para ajustar el pH de la mezcla de reacción a 3 - 4. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con a salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo obtenido se trituró con etanol : agua = 1

: 10 para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (344 mg).
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,29 (9H, s), 2,80-2,93 (1H, m), 3,00-3,08 (1H, m), 3,64-3,70 (2H, m), 3,68 (3H, s), 4,73 (1H, s), 6,78 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (1H, s), 13,45 (1H, s).

Ejemplo de referencia 41

(S)-2-(5-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-metoxifenil)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)acetato de metilo

[Producto quím. 66]



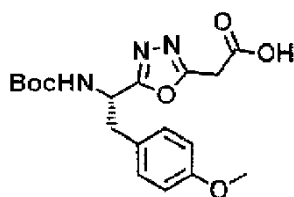
A una solución de ácido (S)-2-(5-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-metoxifenil)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)acético (100 mg) en metanol (1 ml), se le añadió cloruro de tionilo (38,3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió a la misma hidrogenocarbonato sódico y después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con a salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1 : 1 - 1 : 20) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (36,9 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,38 (9H, s), 3,15 (2H, d, J = 6,1 Hz), 3,74 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,87 (2H, s), 5,05 (1H, dd, J = 6,7, 6,1 Hz), 5,49 (1H, d, J = 6,7 Hz), 6,76 (2H, dd, J = 11,5, 3,0 Hz), 6,99 (2H, dd, J = 11,5, 3,0 Hz), 12,12 (1H, s).

Ejemplo de referencia 42

ácido (S)-2-(5-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-metoxifenil)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)acético

[Producto quím. 67]



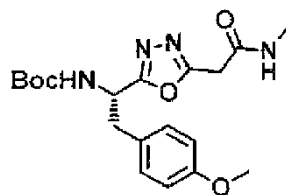
A una solución de (S)-2-(5-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-metoxifenil)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetato de etilo (182 mg) en metanol (1,0 ml), se le añadió 0,539 mol/l de hidróxido de litio acuoso (1,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió ácido cítrico acuoso al 10 % para ajustar el pH de la solución de reacción a 3 - 4 y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido precipitado se lavó con agua y hexano para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (136 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,30 (9H, s), 2,99 (1H, dd, J = 13,9, 9,7 Hz), 3,09 (1H, dd, J = 13,9, 6,1 Hz), 3,70 (3H, s), 4,01 (2H, s), 4,89 (1H, m), 6,81 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,14 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,5 Hz), 13,11 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 43

(S)-2-(4-metoxifenil)-1-(5-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)carbamato de *tert*-butilo

[Producto quím. 68]



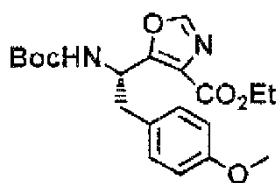
A una solución de ácido (S)-2-(5-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-metoxifenil)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)acético (130 mg) en tetrahidrofurano (1,7 ml) en enfriamiento con hielo, se le añadieron 1-hidroxibenzotriazol (63,9 mg), 2 mol/l de metilamina-tetrahidrofurano (689 ml) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (79,2 mg), y la mezcla se agitó en enfriamiento con hielo durante 3 minutos y después, a temperatura ambiente durante 2 días. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua, un hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, y después, salmuera, y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un producto amorfo de color amarillo pálido (127 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,41 (9H, s), 2,86 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,17 (2H, m), 3,78 (3H, s), 3,81 (2H, s), 5,04 (1H, m), 5,20 (1H, m), 6,81 (3H, m), 7,01 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 44-1

(S)-5-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-metoxifenil)etil)oxazol-4-carboxilato de etilo

[Producto quím. 69]



A una solución de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxifenil)propiónico (1,0 g) en N,N-dimetilformamida (15 ml), se le añadieron carbonato potásico (955 mg) y 2-isocianoacetato de etilo (510 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió difenilfosforil azida (894 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. Se añadió agua fría a la mezcla de reacción en enfriamiento con hielo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (x3). La capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida, y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (291 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25 (3H, m), 1,30 (9H, s a), 2,85 (1H, m), 2,97 (1H, dd, J = 13,3, 8,5 Hz), 3,68 (3H, s), 4,21 (2H, m), 5,40 (1H, m), 6,80 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,42 (1H, s).

Ejemplo de referencia 44-2

El siguiente Ejemplo de referencia 44-2 se obtuvo usando el correspondiente material de partida con el mismo procedimiento como en el Ejemplo de referencia 44-1.

La estructura y los datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 29.

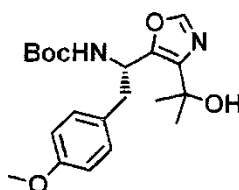
[Tabla 29]

44-2		<p>(S)-5-(2-((<i>tert</i>-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxifenil)propil)-oxazol-4-carboxilato de etilo</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,34 (9H, s), 1,37 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,74 (1H, dd, J = 14,4, 7,1 Hz), 2,91 (1H, dd, J = 13,9, 5,4 Hz), 3,15 (2H, ddd, J = 46,5, 14,4, 7,1 Hz), 3,80 (3H, s), 4,16 (1H, s a), 4,36 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,74 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,76 (1H, s).</p>
------	--	--	--

Ejemplo de referencia 45

(S)-(1-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)oxazol-5-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamato de *tert*-butilo

[Producto quím. 70]

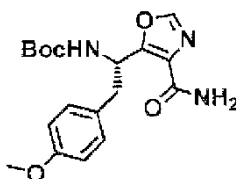


5 A una solución de (S)-5-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-metoxifenil)etil)oxazol-4-carboxilato de etilo (100 mg) en tetrahidrofurano (1,28 ml) en enfriamiento con hielo, se le añadió 0,99 mol/l de una solución de bromuro de metilmagnesio/tetrahidrofurano (854 ml) y la mezcla se agitó en enfriamiento con hielo durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió un cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con a salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida, y después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1: 2) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (37,2 mg).
 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,24 (3H, s), 1,39 (9H, s), 1,47 (3H, s), 3,01-3,13 (2H, m), 3,75 (3H, s), 4,46 (1H, s a), 5,02 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,55 (1H, m), 6,77 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,69 (1H, s).

Ejemplo de referencia 46

(S)-(1-(4-carbamoiloxazol-5-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamato de *tert*-butilo

[Producto quím. 71]

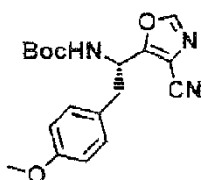


25 Usando (S)-5-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-metoxifenil)etil)oxazol-4-carboxilato de etilo (1,38 g) como un material de partida, el mismo método como el Ejemplo de referencia 42 seguido del mismo método como en el Ejemplo de referencia 6-1 para obtener el compuesto del título en forma de un producto amorfo de color blanco (800 mg).
 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,30 (9H, s a), 2,82-2,97 (2H, m), 3,69 (3H, s), 5,36 (1H, m), 6,79 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,07 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,50 (2H, s a), 7,59 (1H, s a), 8,33 (1H, s).

Ejemplo de referencia 47

(S)-(1-(4-cianooxazol-5-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamato de *tert*-butilo

[Producto quím. 72]

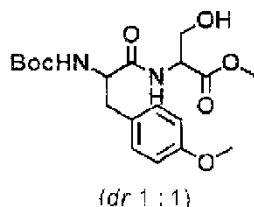


40 Usando (S)-(1-(4-carbamoiloxazol-5-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamato de *tert*-butilo (800 mg) como un material de partida, el mismo método como en el Ejemplo de referencia 7-1 para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (101 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,32 (9H, s a), 3,02 (2H, d, J = 7,9 Hz), 3,70 (3H, s), 4,89 (1H, m), 6,82 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,80 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,60 (1H, s).

Ejemplo de referencia 48

2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxifenil)propanamida)-3-hidroxiopropionato de metilo

[Producto quím. 73]



5

A una solución de ácido 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxifenil)propiónico (1,49 g) en N,N-dimetilformamida (13,0 ml) en enfriamiento con hielo, se le añadieron clorhidrato de éter metílico de serina (887 mg), diisopropiletilamina (3,11 ml) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (2,39 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. A la mezcla de reacción en enfriamiento con hielo se le añadieron un hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (x3). La capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida, y después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 2 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un producto amorfo de color blanco (1,78 g).

10

15

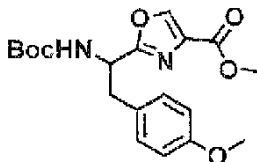
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,42 (9H, s), 2,11 (0.5H, m), 2,63 (0.5H, m), 2,99-3,09 (2H, m), 3,77 (3H, m), 3,79 (3H, s), 3,86 (1H, m), 3,87 (0.5H, m), 3,97 (0.5H, m), 4,21-4,34 (1H, m), 4,58 (1H, m), 4,88-5,02 (1H, m), 6,60 (0.5H, m), 6,69 (0.5H, d, J = 6,7 Hz), 6,86 (2H, m), 7,14 (2H, m).

Ejemplo de referencia 49

20

2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-metoxifenil)etil)oxazol-4-carboxilato de metilo

[Producto quím. 74]



25

A una solución de 2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxifenil)propanamida)-3-hidroxiopropionato de metilo (1,76 g) en diclorometano (32,0 ml) a -20 °C, se le añadió Deoxo-Fluor (0,9 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 45 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron bromotriclorometano (1,6 ml) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (4,73 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A la solución de reacción se le añadió un hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (x2). La capa orgánica combinada se lavó con a salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida, y después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1 : 2) para obtener el compuesto del título en forma de un producto amorfo de color blanco (1,41 g).

30

35

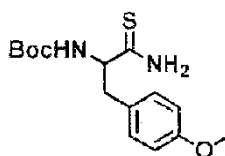
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,41 (9H, s a), 3,16 (2H, d, J = 5,4 Hz), 3,77 (3H, s), 3,92 (3H, s), 5,16 (1H, m), 5,19 (1H, m), 6,78 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,13 (1H, s).

Ejemplo de referencia 50

40

(1-amino-3-(4-metoxifenil)-1-tioxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo

[Producto quím. 75]



45

A una solución de (1-amino-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (500 mg) en diclorometano (17,0 ml), se le añadió reactivo de Lawesson (405 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19

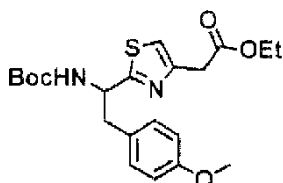
horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y después el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1 : 2) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (501 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,42 (9H, s), 3,07 (1H, m), 3,17 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,52 (1H, m), 5,26 (1H, m), 6,84 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,01 (1H, s a), 7,17 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,26 (1H, m).

Ejemplo de referencia 51

2-(2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-metoxifenil)etil)tiazol-4-il)acetato de etilo

[Producto quím. 76]

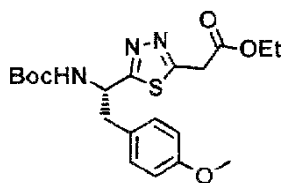


A una solución de (1-amino-3-(4-metoxifenil)-1-tioxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (100 mg) en etanol (645 ml), se le añadió 4-cloro-3-oxobutirato de etilo (46,1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 30 minutos. A la mezcla de reacción en enfriamiento con hielo se le añadieron acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (x2). La capa orgánica combinada se lavó con a salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida, y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1 : 2 - acetato de etilo : metanol = 20 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (49,5 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,19 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,30 (9H, s), 2,87 (1H, dd, J = 13,9, 10,9 Hz), 3,18 (1H, dd, J = 13,9, 4,2 Hz), 3,70 (3H, s), 3,78 (2H, s), 4,09 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,85 (1H, m), 6,82 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,34 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 52

(*S*)-2-(5-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-metoxifenil)etil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetato de etilo

[Producto quím. 77]



A una solución de (*S*)-[1-hidrazinil-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il]carbamato de *tert*-butilo (200 mg) en tetrahidrofurano (2,15 ml), se le añadió trietilamina (110 ml). A la mezcla de reacción se le añadió cloruro de etil malonilo (101 ml) a -15 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió un hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (x2). La capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto resultante (277 mg).

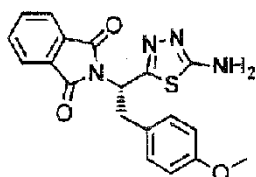
El producto en bruto resultante (274 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (6,50 ml) y se añadió a la misma reactivo de Lawesson (320 mg) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3,5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (205 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,29 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,41 (9H, s), 3,27 (2H, d a, J = 5,4 Hz), 3,78 (3H, s), 4,12 (2H, m), 4,23 (2H, c, J = 7,3 Hz), 5,29 (1H, m), 5,33 (1H, m), 6,81 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 53

(*S*)-2-(1-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)isoindolina-1,3-diona

[Producto quím. 78]



5 A una solución de ácido (S)-2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)-3-(4-metoxifenil)propiónico (490 mg) en N,N-dimetilformamida (5,0 ml) en enfriamiento con hielo, se le añadieron tiosemicarbazida (154 mg), diisopropiletilamina (640 ml) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N',-tetrametiluronio (709 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 21 hora. En enfriamiento con hielo, se añadió agua a la misma, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (x2). La capa orgánica combinada se lavó con agua y a salmuera y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto en
10 forma de un producto amorfo de color pálido (1,15 g).

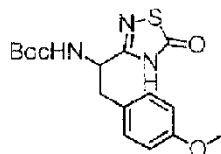
A la solución del producto en bruto (1,15 g) en tolueno (15,1 ml), se le añadió ácido metanosulfónico (294 ml) a la misma, y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 horas. A la mezcla se le añadió un hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (x2). La capa orgánica combinada se lavó con un hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se trituró con cloroformo para obtener el compuesto del
15 título en forma de un sólido de color blanco (246 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,47 (1H, dd, J = 13,9, 6,7 Hz), 3,57 (1H, dd, J = 13,9, 10,3 Hz), 3,63 (3H, s), 5,73 (1H, dd, J = 10,3, 6,7 Hz), 6,76 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,22 (2H, s), 7,84 (4H, s).

20 Ejemplo de referencia 54

(2-(4-metoxifenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol-3-il)etil)carbamato de *tert*-butilo

25 [Producto quím. 79]



30 A una solución de (Z)-[1-amino-1-(hidroxiimino)-3-(4-metoxiohenil)propan-2-il]carbamato de *tert*-butilo (100 mg) en solución de tetrahydrofurano (1,6 ml), se le añadió 1,1'-tiocarbonildiimidazol (86,0 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el sólido resultante se lavó con diisopropil éter para obtener un sólido de color amarillo pálido.

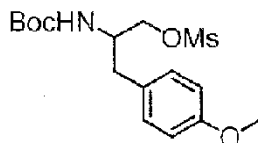
35 El sólido obtenido de color amarillo pálido se disolvió en cloroformo (8,00 ml) - metanol (1,60 ml), se añadió gel de sílice (1,50 g, Merck ART 7734) a la misma y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. El producto insoluble se retiró por filtración, el disolvente se retiró a presión reducida, y después el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetona = 3: 1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (46,1 mg).

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,30 (9H, s), 2,80 (1H, dd, J = 13,3, 9,1 Hz), 2,99 (1H, dd, J = 13,3, 5,4 Hz), 3,70 (3H, s), 4,46 (1H, s), 6,79-6,68 (2H, m), 7,08-7,16 (2H, m), 7,24 (1H, s), 12,84 (1H, s).

45 Ejemplo de referencia 55-1

metanosulfonato de 2-((t-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxifenil)propilo

[Producto quím. 80]



5 A una solución de (1-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (2,82 g) en diclorometano (40 ml) a 0 °C, se le añadieron trietilamina (2,24 ml) y cloruro de metanosulfonilo (1,16 ml) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,59 g).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,43 (9H, s), 2,79 (1H, dd, J = 13,9, 7,9 Hz), 2,87 (1H, dd, J = 13,9, 6,7 Hz), 3,02 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,05 (1H, s a), 4,11 (1H, dd, J = 10,3, 4,2 Hz), 4,19-4,29 (1H, m), 4,71 (1H, m), 6,86 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplos de referencia 55-2 a 55-3

15 Los siguientes Ejemplos de referencia 55-2 a 55-3 se obtuvieron usando cada uno el material de partida correspondiente con el mismo procedimiento como en el Ejemplo de referencia 55-1.

Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 30.

20

[Tabla 30]

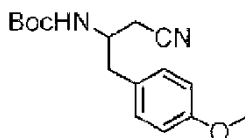
n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	P. D.
55-2		(S)-2-[(<i>tert</i> -butoxicarbonil)-amino]-3-(4-metoxifenil)-propilmetanosulfonato	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,43 (9H, s), 2,76-2,89 (2H, m), 3,02 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,05 (1H, s a), 4,09-4,13 (1H, m), 4,24 (1H, dd, J = 10,3, 3,6 Hz), 4,72 (1H, d, J = 6,7 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,5 Hz).
55-3		metanosulfonato de (S)-2-[(<i>tert</i> -butoxicarbonil)-amino]-3-(4-clorofenil)-propilo	RMN ¹ H (400 MHz, COCl ₂) δ 1,41 (9H, s), 2,81-2,92 (2H, m), 3,03 (3H, s), 4,07 (1H, s), 4,11-4,14 (1H, m), 4,24 (1H, dd, J = 9,8, 3,7 Hz), 4,73 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 56-1

(1-ciano-3-(4-metoxifenil)propan-2-il)carbamato de *tert*-butilo

25

[Producto quím. 81]



30 A una solución de metanosulfonato de 2-((*t*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxifenil)propilo (3,6 g) en N,N-dimetilformamida (120 ml), se le añadió cianuro sódico (1,47 g) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 18 horas. La solución de reacción se enfrió, se añadió agua a la misma y el sólido precipitado resultante se recogió por filtración para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,44 g).

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,43 (9H, s), 2,41 (1H, dd, J = 17,0, 4,2 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 17,0, 4,2 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 13,9, 8,5 Hz), 2,95 (1H, dd, J = 13,9, 6,1 Hz), 3,80 (3H, s), 4,02 (1H, s a), 4,71 (1H, d, J = 6,1 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,5 Hz).

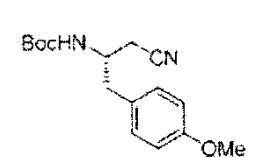
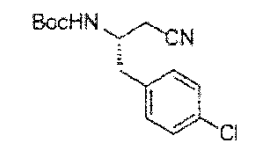
Ejemplos de referencia 56-2 a 56-3

Los siguientes Ejemplos de referencia 56-2 a 56-3 se obtuvieron usando cada uno el material de partida correspondiente con el mismo procedimiento como en el Ejemplo de referencia 56-1.

Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 31.

5

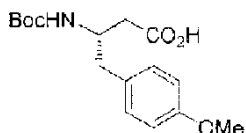
[Tabla 31]

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
56-2		(S)-(1-ciano-3-(4-metoxifenil)propan-2-il)carbamato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, COCl ₃) δ 1,43 (9H, s), 2,41 (1H, dd, J = 16,7, 4,5 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,7, 4,5 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 13,9, 8,5 Hz), 2,95 (1H, dd, J = 13,9, 7,1 Hz), 3,80 (3H, s), 4,02 (1H, s a), 4,71 (1H, s a), 6,87 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,5 Hz).
56-3		(S)-[1-(4-clorofenil)-3-cianopropan-2-il]carbamato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CCl ₃) δ 1,43 (9H, s), 2,43 (1H, dd, J = 16,5, 4,3 Hz), 2,71 (1H, dd, J = 16,5, 4,3 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 13,6, 8,6 Hz), 2,97 (1H, dd, J = 13,6, 7,4 Hz), 4,04 (1H, s a), 4,70 (1H, s a), 7,16 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,31 (2H, d, J = 7,9 Hz).

Ejemplo de referencia 57-1

10 ácido (S)-3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-(4-metoxifenil)butírico

[Producto quím. 82]



15

A una solución de (S)-(1-ciano-3-(4-metoxifenil)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (800 mg) en etanol (13,8 ml), se le añadió un hidróxido sódico acuoso (2 N, 6,9 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas. La solución de reacción se enfrió, se añadió ácido clorhídrico a la misma y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con a salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (214 mg).

20

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,31 (9H, s), 2,29 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,60 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,70 (3H, s), 3,85 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,73 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,82 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,5 Hz), 12,10 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 57-2

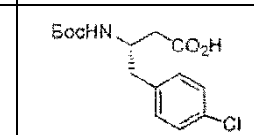
25

El siguiente Ejemplo de referencia 57-2 se obtuvo usando el correspondiente material de partida con el mismo procedimiento como en el Ejemplo de referencia 57-1.

La estructura y los datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 32.

30

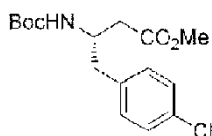
[Tabla 32]

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
57-2		ácido (S)-3-((<i>terc</i> -butoxicarbonil)amino)-4-(4-clorofenil)butírico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,40 (9H, s), 2,45-2,61 (2H, m), 2,80-2,94 (2H, m), 4,13 (1H, a), 5,01 (1H, a), 7,14 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 58

35 (S)-1-(metoxicarbonil)-3-(4-clorofenil)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo

[Producto quím. 83]



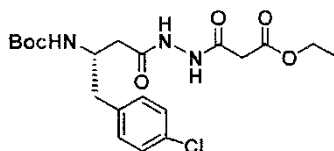
- 5 A una solución de ácido (S)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-(4-clorofenil)butírico (1,34 g) en N,N-dimetilformamida (22,7 ml), se le añadieron carbonato potásico (755 mg) y yodometano (0,34 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la solución de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con a salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2 : 1) para obtener el compuesto del título (1,22 g).
 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,38 (9H, s), 2,46 (2H, cd, J =16,5, 6,1 Hz), 2,76 (1H, dd, J =13,4, 7,3 Hz), 2,87 (1H, a), 3,67 (3H, s), 4,09 (1H, a), 5,01 (1H, a), 7,10 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (2H, d, J =8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 59

15

(S)-3-(2-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-(4-clorofenil)butanoil)hidrazinil)-3-oxopropionato de etilo

[Producto quím. 84]



20

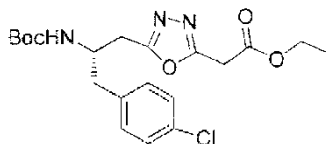
- A una solución de (S)-[4-hidrazinil-1-(4-clorofenil)-4-oxobutan-2-il]carbamato de *tert*-butilo (350 mg) en tetrahidrofurano (3,6 ml), se le añadió trietilamina (0,18 ml), y la mezcla de reacción se enfrió a -17 °C. Se añadió a la misma cloruro de etil malonilo (0,16 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5,5
 25 horas. Se añadió un hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con a salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (361 mg).
 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,17 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,27 (9H, s), 2,22-2,34 (2H, m), 2,50 (1H, dd, J =13,3, 9,2 Hz), 2,77 (1H, dd, J =13,3, 4,8 Hz), 3,91 (1H, s a), 4,07 (2H, c, J = 7,3 Hz), 6,72 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,5 Hz), 9,99 (1H, s), 10,09 (1H, s).

Ejemplo de referencia 60

35

(S)-2-(5-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-clorofenil)propil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetato de etilo

[Producto quím. 85]



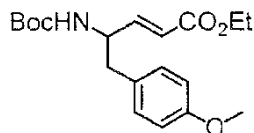
- 40 A una solución de (S)-3-(2-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-(4-clorofenil)butanoil)hidrazinil)-3-oxopropionato de etilo (352 mg) en diclorometano (3,2 ml), se le añadieron trietilamina (0,22 ml), cloruro de p-toluenosulfonilo (182 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 8 días. Se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con a salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2 : 1) para obtener el compuesto del título
 45 en forma de un sólido de color blanco (160 mg).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,26 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,39 (9H, s), 2,80-3,09 (4H, m), 3,93 (2H, s), 4,23 (2H, c, J = 7,4 Hz), 4,26 (1H, s a), 4,96 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,28 (2H, d, J =8,5 Hz).

50 Ejemplo de referencia 61

ES 2 791 340 T3

(E)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-(4-metoxifenil)-2-pentenoato de etilo

[Producto quím. 86]



5

A una solución de dietilfosonoacetato de etilo (1,7 ml) en tetrahidrofurano (28 ml) en enfriamiento con hielo, se le añadió hidruro sódico (60 %, 344 mg) y la mezcla de reacción se agitó en enfriamiento con hielo durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añadió una solución de (1-(4-metoxifenil)-3-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (2,0 g) en tetrahidrofurano (8 ml) y la mezcla de reacción se agitó en enfriamiento con hielo durante 3 horas. A la solución de reacción se le añadió un cloruro de amonio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (2,13 g).

10

15

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,28 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,40 (9H, s), 3,83 (2H, d, J = 6,7 Hz), 3,79 (3H, s), 4,18 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,49 (1H, s a), 4,55 (1H, s a), 5,84 (1H, dd, J = 15,7, 1,8 Hz), 6,84 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,90 (1H, dd, J = 15,7, 5,4 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,5 Hz).

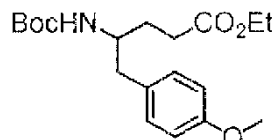
20

Ejemplo de referencia 62

4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-(4-metoxifenil)pentanoato de etilo

25

[Producto quím. 87]



30

A una solución de (E)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-(4-metoxifenil)-2-pentenoato de etilo (1,8 g) en etanol (20 ml), se le añadió paladio al 10 %-carbono (360 mg), y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se filtró sobre Celite, el filtrado se concentró a presión reducida, y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un producto amorfo de color blanco (1,73 g).

35

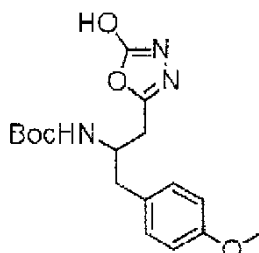
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,25 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,41 (9H, s), 1,56-1,68 (1H, m), 1,79-1,92 (1H, m), 2,30-2,43 (2H, m), 2,69 (1H, dd, J = 13,3, 7,3 Hz), 2,78 (1H, dd, J = 13,3, 4,8 Hz), 3,73-3,79 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,13 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,35 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,84 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,5 Hz).

40

Ejemplo de referencia 63-1

(1-(5-hidroxi-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-(4-metoxifenil)propan-2-il)carbamato de *tert*-butilo

[Producto quím. 88]



Usando [4-hidrazinil-1-(4-metoxifenil)-4-oxobutan-2-il]carbamato de *terc*-butilo como un material de partida, el mismo método como en el Ejemplo de referencia 31-1 para obtener el compuesto del título.

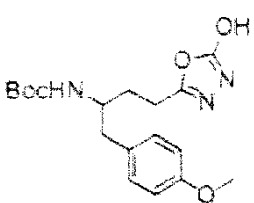
- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,43 (9H, s), 2,63 (1H, dd, J = 15,1, 7,3 Hz), 2,73-2,82 (2H, m), 2,89 (1H, dd, J = 13,3, 6,7 Hz), 3,81 (3H, s), 4,10-4,22 (1H, m), 4,65 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,27 (1H, s).

Ejemplo de referencia 63-2

- 10 El siguiente Ejemplo de referencia 63-2 se obtuvo usando el correspondiente material de partida con el mismo procedimiento como en el Ejemplo de referencia 63-1.

La estructura y los datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 33.

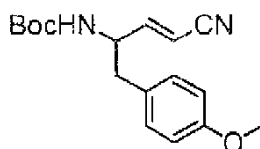
- 15 [Tabla 33]

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
63-2		(4-(5-hidroxi-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-(4-metoxifenil)-butan-2-il)carbamato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,32 (9H, s), 1,50-1,64 (1H, m), 1,65-1,76 (1H, m), 2,59 (2H, s), 3,28(2H, s), 3,56 (1H, s), 3,70 (3H, s), 6,76 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,82 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,07 (2H, d, J = 8,5 Hz), 11,97 (1H, s).

Ejemplo de referencia 64

(E)-(4-ciano-1-(4-metoxifenil)-3-buten-2-il)carbamato de *terc*-butilo

- 20 [Producto quím. 89]



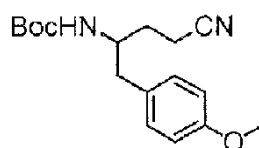
- 25 A una solución de cianometilfosfonato de dietilo (0,68 ml) en acetonitrilo (36 ml) en enfriamiento con hielo, se le añadieron cloruro de litio (182 mg), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,54 ml) y (1-(4-metoxifenil)-3-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (1,0 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 3 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (818 mg).

- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,43 (9H, s), 2,78-2,96 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,59-4,68 (1H, m), 5,38 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,42 (1H, s), 6,84 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,88 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 65

- 35 (E)-(4-ciano-1-(4-metoxifenil)butan-2-il)carbamato de *terc*-butilo

[Producto quím. 90]



- 40 A una solución de (E)-(4-ciano-1-(4-metoxifenil)-3-buten-2-il)carbamato de *terc*-butilo (400 mg) en etanol (10 ml), se le añadió paladio al 10 %-carbono (40 mg), y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se filtró sobre Celite y el residuo se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un producto
- 45

ES 2 791 340 T3

amorfo de color blanco (404 mg).

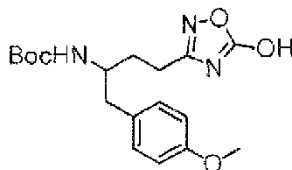
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,42 (9H, s), 1,60-1,73 (1H, m), 1,85-1,97 (1H, m), 2,30-2,47 (2H, m), 2,70 (1H, dd, J = 13,3, 6,7 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 13,3, 4,7 Hz), 3,75-3,85 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,33 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,5 Hz).

5

Ejemplo de referencia 66

(4-(5-hidroxi-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-(4-metoxifenil)butan-2-il)carbamato de *tert*-butilo

10 [Producto quím. 91]



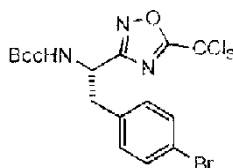
15 Usando (E)-(4-ciano-1-(4-metoxifenil)butan-2-il)carbamato de *tert*-butilo como un material de partida, el mismo método como en el Ejemplo de referencia 14-1 seguido del mismo método como en el Ejemplo de referencia 31-1 se realizaron para obtener el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,41 (9H, s), 1,61-1,71 (1H, m), 1,79-1,89 (1H, m), 2,38-2,48 (1H, m), 2,66-2,84 (3H, m), 3,81 (3H, s), 3,82-3,89 (1H, m), 4,49 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,5 Hz), 10,96 (1H, s). Ejemplo de referencia 67-1

20

(S)-(2-(4-bromofenil)-1-(5-(triclorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)carbamato de *tert*-butilo

[Producto quím. 92]



25

A una suspensión de (S,Z)-[1-amino-3-(4-bromofenil)-1-(hidroxiimino)propan-2-il]carbamato de *tert*-butilo (1,41 g) en tolueno en enfriamiento con hielo, se le añadieron piridina (0,38 ml) y tricloroanhídrido acético (0,863 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Y, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la solución de reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con a salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 20 : 1 - 1 : 3) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,34 g).

30

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,41 (9H, s), 3,09-3,25 (2H, m), 4,96-5,09 (1H, m), 5,28 (1H, s a), 6,99 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplos de referencia 67-2 a 67-4

40 Los siguientes Ejemplos de referencia 67-2 a 67-4 se obtuvieron usando cada uno el material de partida correspondiente con el mismo procedimiento como en el Ejemplo de referencia 67-1.

Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 34.

45

[Tabla 34]

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
67-2		(S)-(2-(4-clorofenil)-1-(5-(triclorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)-carbamato de <i>tert</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,41 (9H, s), 3,11-3,28 (2H, m), 5,04 (1H, d, J = 4,8 Hz), 5,23-5,33 (1H, m), 7,05 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,24 (2H, d, J = 7,9 Hz).

(continuación)

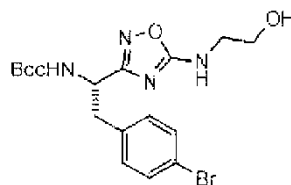
n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
67-3		(S)-(2-(4-etilfenil)-1-(5-(triclorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)-carbamato de <i>tert</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,21 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,41 (9H, s), 2,61 (2H, c, J = 7,3 Hz), 3,11-3,23 (2H, m), 5,05 (1H, s a), 5,28 (1H, s a), 7,00 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,11 (2H, d, J = 7,9 Hz).
67-4		(S)-(2-(4-metoxifenil)-1-(5-(triclorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)-carbamato de <i>tert</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,46 (9H, s), 2,99 (1H, dd, J = 13,9, 7,3 Hz), 3,07 (1H, dd, J = 13,9, 4,8 Hz), 3,82 (3H, s), 4,78 (2H, s), 6,91 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ejemplo de referencia 68-1

5

(S)-(2-(4-bromofenil)-1-(5-((hidroxietil)amino)-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)carbamato de *tert*-butilo

[Producto quím. 93]



10

A una solución de (S)-(2-(4-bromofenil)-1-(5-(triclorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)carbamato de *tert*-butilo (100 mg) en N,N-dimetilformamida, se le añadió etanolamina (37,7 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo : hexano = 2 : 1. La capa orgánica se lavó con a salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1 : 1 - 1 : 20) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (69,0 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,40 (9H, s), 2,04 (1H, s a), 2,99-3,18 (2H, m), 3,57 (2H, dd, J = 5,4, 5,4 Hz), 3,85 (2H, dd, J = 5,4, 5,4 Hz), 4,96-5,04 (2H, m), 5,61 (1H, s a), 7,02 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,5 Hz).

20

Ejemplos de referencia 68-2 a 68-6

Los siguientes Ejemplos de referencia 68-2 a 68-6 se obtuvieron usando cada uno el material de partida correspondiente con el mismo procedimiento como en el Ejemplo de referencia 68-1.

25

Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 35.

[Tabla 35]

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
68-2		(S)-(2-(4-etilfenil)-1-(5-((hidroxietil)amino)-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)-carbamato de <i>tert</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,20 (3H, t, J = 7,9 Hz), 1,39 (9H, s), 2,42 (1H, s), 2,60 (2H, c, J = 7,9 Hz), 2,99-3,18 (2H, m), 3,55 (2H, c, J = 5,0 Hz), 3,79-3,86 (2H, m), 4,92-5,09 (2H, m), 5,93 (1H, s), 7,03-7,13 (4H, m).

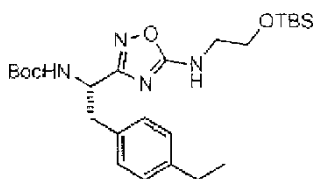
(continuación)

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
68-3		(S)-(1-(5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(4-metoxifenil)-etil)carbamato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,29 (9H, s), 2,83 (1H, dd, J = 13,9, 9,1 Hz), 2,95 (1H, dd, J = 13,9, 5,4 Hz), 3,69 (3H, s), 4,48-4,58 (1H, m), 6,81 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,23 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,71 (2H, s).
68-4		(S)-(2-(4-metoxifenil)-1-(5-(metilamino)-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)-carbamato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,57 (9H, s), 3,07 (3H, s), 3,08-3,18 (2H, m), 3,77 (3H, s), 4,99 (2H, s a), 5,10 (1H, s a), 6,80 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,6 Hz).
68-5		(S)-(1-(5-(dimetil-amino)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-carbamato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,57 (9H, s), 3,03-3,12 (2H, m), 3,14 (6H, s), 3,77 (3H, s), 4,91-5,05 (2H, m), 6,80 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,6 Hz).
68-6		(S)-(1-(5-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(4-metoxifenil)-etil)carbamato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,41 (9H, s), 2,99-3,08 (1H, m), 3,08-3,17 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,15 (2H, dd, J = 9,7, 4,2 Hz), 4,48 (2H, dd, J = 9,7, 6,7 Hz), 4,82-4,92 (2H, m), 4,96-5,03 (2H, m), 6,82 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ejemplo de referencia 69

- 5 (S)-(1-(5-((2-*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)amino)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(4-etilfenil)etil)carbamato de *terc*-butilo

[Producto quím. 94]



10

A una solución de (S)-(2-(4-etilfenil)-1-(5-((hidroxi)etil)amino)-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (400 mg) en diclorometano (2,6 ml), se le añadieron diisopropilamina (0,26 ml) y *terc*-butildimetilclorosilano (156 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 20 : 1 - 1 : 2) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (366 mg).

15

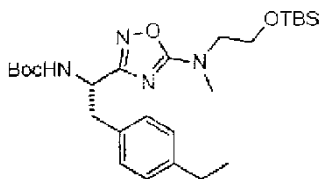
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,08 (6H, s), 0,91 (9H, s), 1,20 (3H, t, J = 7,9 Hz), 1,39 (9H, s), 2,60 (2H, c, J = 7,9 Hz), 3,00-3,10 (1H, m), 3,10-3,21 (1H, m), 3,51 (2H, c, J = 5,4 Hz), 3,78 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,93-5,05 (2H, m), 5,47 (1H, s a), 7,05 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,09 (2H, d, J = 7,9 Hz).

20

Ejemplo de referencia 70

(S)-(1-(5-((2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)(metil)amino)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(4-etilfenil)etil)carbamato de *terc*-butilo

[Producto quím. 95]



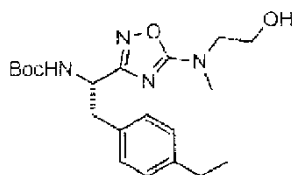
A una solución de (S)-1-(5-((2-*tert*butildimetilsilil)oxi)etil)amino)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(4-etilfenil)etil)carbamato de *tert*-butilo (360 mg) en N,N-dimetilformamida (3,7 ml), se le añadieron carbonato potásico (203 mg) y yodometano (91,2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 8 horas. A la solución de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con a salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 1: 4) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (200 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,05 (6H, s), 0,88 (9H, s), 1,20 (3H, t, J = 7,9 Hz), 1,39 (9H, s), 2,60 (2H, c, J = 7,9 Hz), 3,01-3,09 (1H, m), 3,10-3,18 (1H, m), 3,21 (3H, s), 3,56 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,82 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,74-5,04 (2H, m), 7,05 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,09 (2H, d, J = 7,9 Hz).

Ejemplo de referencia 71

(S)-2-(4-etilfenil)-1-(5-((2-hidroxi)etil(metil)amino)-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)carbamato de *tert*-butilo

[Producto quím. 96]



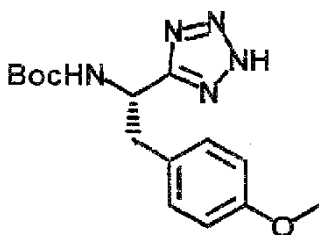
A una solución de (S)-1-(5-((2-((*tert*butildimetilsilil)oxi)etil(metil)amino)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(4-etilfenil)etil)carbamato de *tert*-butilo (200 mg) en tetrahidrofurano (2,0 ml), se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 mol/l de solución de tetrahidrofurano, 0,475 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con a salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1 : 20 - 20 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (135 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,13 (3H, t, J = 7,9 Hz), 1,28 (9H, s), 2,54 (2H, c, J = 7,9 Hz), 2,88 (1H, dd, J = 13,3, 9,7 Hz), 2,97 (1H, dd, J = 13,3, 5,4 Hz), 3,09 (3H, s), 3,46 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,55-3,61 (2H, m), 4,53-4,62 (1H, m), 4,84 (1H, t, J = 5,4 Hz), 7,08 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,13 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,27 (1H, d, J = 9,1 Hz).

Ejemplo de referencia 72-1

(S)-2-(4-metoxifenil)-1-(2H-tetrazol-5-il)etil)carbamato de *tert*-butilo

[Producto quím. 97]



A una mezcla de (S)-[1-ciano-2-(4-metoxifenil)etil]carbamato de *tert*-butilo (19,8 g) y azida sódica (18,6 g), se le añadió una solución de trietilamina (39,7 ml) - ácido acético (16,4 ml) en tolueno (72 ml), y la mezcla de reacción se

agitó a 100 °C durante 15 minutos y después a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadieron a la misma un ácido cítrico acuoso al 10 % y acetato de etilo, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (x2). La capa orgánica combinada se lavó con agua y después salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo

5 obtenido se trituró con diisopropil éter para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (19,1 g).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,30 (9H, s), 3,04 (1H, m), 3,13 (1H, m), 3,69 (3H, s), 4,95 (1H, m), 6,80 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,55 (1H, m), 16,16 (1H, s a).

10 Ejemplos de referencia 72-2 a 72-7

Los siguientes Ejemplos de referencia 72-2 a 72-7 se obtuvieron usando cada uno el material de partida correspondiente con el mismo procedimiento como en el Ejemplo de referencia 72-1.

15 Las estructuras y los datos espectrales se muestran en las Tablas 36 y 37.

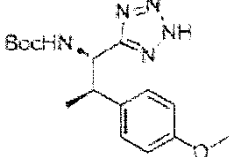
[Tabla 36]

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
72-2		(S)-2-(4-bromofenil)-1-(2H-tetrazol-5-il)etil)-carbamato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,28 (9H, s), 3,07 (1H, dd, J = 13,3, 9,7 Hz), 3,21 (1H, dd, J = 13,3, 6,1 Hz), 4,98-5,09 (1H, m), 7,17 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,58 (1H, d, J = 7,9 Hz), 16,24 (1H, s).
72-3		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(2H-tetrazol-5-il)etil)-carbamato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,28 (9H, s), 3,09 (1H, dc, J = 13,5, 9,8 Hz), 3,23 (1H, dd, J = 13,5, 13,5 Hz), 5,04 (1H, s), 7,23 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,60 (1H, d, J = 7,9 Hz), 16,22 (1H, s).
72-4		(S)-2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-1-(2H-tetrazol-5-il)etil)-carbamato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,30 (9H, s), 2,98-3,15 (2H, m), 3,09 (2H, t, J = 8,8 Hz), 4,45 (2H, t, J = 8,8 Hz), 4,91-5,00 (1H, m), 6,62 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,87 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,05 (1H, s), 7,56 (1H, d, J = 7,9 Hz), 16,2 (1H, s a).
72-5		(S)-2-(4-metoxifenil)-1-(2H-tetrazol-5-il)etil)-carbamato de bencilo	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,05 (1H, dd, J = 13,4, 9,8 Hz), 3,20 (1H, dd, J = 13,4, 7,6 Hz), 3,69 (3H, s), 4,96 (2H, c, J = 12,8 Hz), 5,06 (1H, c, J = 9,2 Hz), 6,81 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23-7,33 (5H, m), 8,08 (1H, d, J = 7,9 Hz), 16,27 (1H, s a).

[Tabla 37]

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
72-6		((1S,2S)-2-(4-metoxifenil)-1-(2H-tetrazol-5-il)propil)-carbamato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,44-1,47 (12H, m), 3,39-3,42 (1H, m), 3,74 (3H, s), 5,04-5,08 (1H, m), 5,44 (1H, a), 6,75 (2H, d, J = 9,1 Hz), 6,98 (2H, d, J = 9,1 Hz).

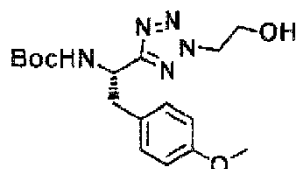
(continuación)

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
72-7		((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-(4-metoxifenil)-1-(2H-tetrazol-5-il)propil)-carbamato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,20 (3H, d, <i>J</i> = 6,7 Hz), 1,40 (9H, s), 3,69 (1H, a), 3,82 (3H, s), 4,91 (1H, a), 5,08-5,10 (1H, m), 6,89 (2H, d, <i>J</i> = 8,5 Hz), 7,13-7,16 (2H, m).

Ejemplo de referencia 73-1

- 5 (S)-(1-(2-(2-hidroxietil)-2H-tetrazol-5-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamato de *terc*-butilo

[Producto quím. 98]



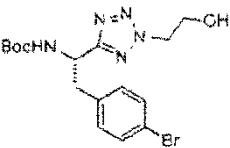
- 10 A una solución de (S)-(2-(4-metoxifenil)-1-(2H-tetrazol-5-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (15,0 g) en N,N-dimetilformamida (118 ml), se le añadieron carbonato potásico (7,95 g) y 2-bromoetano (4,24 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C. Cada 2 horas más tarde, se añadieron a la misma carbonato potásico (3,98 g) y 2-bromoetano (2,12 ml) (5 veces en total) y la mezcla se agitó a 50 °C durante un día. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadieron a la misma agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida, y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 2 : 3) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (10,6 g).
- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,41 (9H, s), 2,22 (1H, m), 3,18 (2H, d, *J* = 6,1 Hz), 3,76 (3H, s), 4,09 (2H, m), 4,69 (2H, m), 5,20 (1H, m), 5,32 (1H, m), 6,77 (2H, d, *J* = 8,5 Hz), 6,94 (2H, d, *J* = 8,5 Hz).
- 20

Ejemplos de referencia 73-2 a 73-14

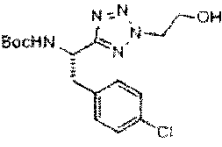
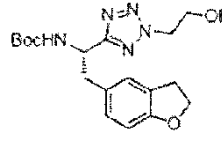
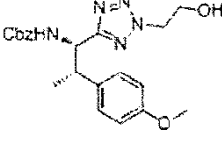
- 25 Los siguientes Ejemplos de referencia 73-2 a 73-14 se obtuvieron usando cada uno el material de partida correspondiente con el mismo procedimiento como en el Ejemplo de referencia 73-1.

Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en la Tablas 38 - 41.

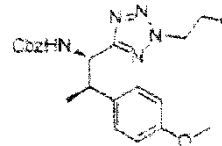
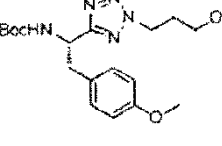
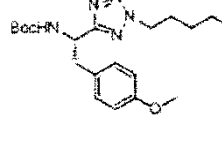
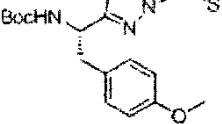
[Tabla 38]

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
73-2		(S)-(2-(4-bromofenil)-1-(2-(2-hidroxietil)-2H-tetrazol-5-il)etil)carbamato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,28 (9H, s), 3,02 (1H, dd, <i>J</i> = 13,6, 9,7 Hz), 3,15 (1H, dd, <i>J</i> = 13,6, 5,4 Hz), 3,84-3,90 (2H, m), 4,65 (2H, t, <i>J</i> = 5,1 Hz), 4,97-5,05 (2H, m), 7,19 (2H, d, <i>J</i> = 8,5 Hz), 7,44 (2H, d, <i>J</i> = 8,5 Hz), 7,51 (1H, d, <i>J</i> = 9,1 Hz).

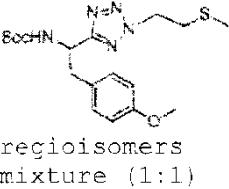
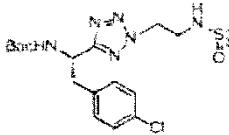
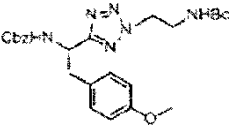
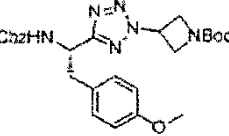
(continuación)

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
73-3		(S)-(2-(4-clorofenil)-1-(2-(2-hidroxietyl)-2H-tetrazol-5-il)etil)carbamato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,39 (9H, s), 2,25 (1H, t, J = 5,8 Hz), 3,22 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,12 (2H, c, J = 5,4 Hz), 4,70 (2H, t, J = 5,4 Hz), 5,20 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,35 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,99 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,21 (2H, d, J = 7,9 Hz).
73-4		(S)-(2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-1-(2-(2-hidroxietyl)-2H-tetrazol-5-il)etil)carbamato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,42 (9H, s), 2,20 (1H, s a), 3,10-3,19 (4H, m), 4,07-4,14 (2H, m), 4,52 (2H, t, J = 8,5 Hz), 4,69 (2H, t, J = 5,1 Hz), 5,15-5,22 (1H, m), 5,31 (1H, s a), 6,63 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,72 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,89 (1H, s).
73-5		((1S,2S)-1-(2-(2-hidroxietyl)-2H-tetrazol-5-il)-2-(4-metoxifenil)propil)-carbamato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,29 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,37 (9H, s), 2,47 (1H, a), 3,36-3,38 (1H, m), 3,77 (3H, s), 4,09-4,10 (2H, m), 4,68-4,70 (2H, m), 5,06-5,08 (1H, m), 5,23-5,28 (1H, m), 6,79 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,5 Hz).

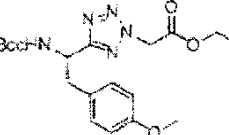
[Tabla 39]

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
73-6		((1S,2R)-1-(2-(2-hidroxietyl)-2H-tetrazol-5-il)-2-(4-metoxifenil)propil)-carbamato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,39-1,42 (12H, m), 2,37 (1H, a), 3,21-3,28 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,98 (2H, a), 4,60-4,62 (2H, m), 5,19-5,23 (1H, m), 5,33-5,36 (1H, m), 6,73 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,91 (2H, d, J = 8,5 Hz).
73-7		(1-(2-(3-hidroxiopropil)-2H-tetrazol-5-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamato de (<i>S</i>)- <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,41 (9H, s), 2,12-2,18 (2H, m), 3,18 (2H, d, J = 6,1 Hz), 3,58 (2H, d, J = 6,1 Hz), 3,76 (3H, s), 4,71 (2H, t, J = 6,7 Hz), 5,20 (1H, s), 5,31 (1H, s a), 6,75 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,6 Hz).
73-8		(1-(2-(4-hidroxiutil)-2H-tetrazol-5-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamato de (<i>S</i>)- <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,40 (9H, s), 1,46-1,51 (2H, m), 2,00-2,08 (2H, m), 3,18 (2H, d, J = 6,1 Hz), 3,63 (2H, d, J = 6,1 Hz), 3,75 (3H, s), 4,59 (2H, d, J = 6,7 Hz), 5,20 (1H, s a), 5,32 (1H, s a), 6,75 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,6 Hz).
73-9	 regioisomers mixture (1:1)	(S)-(2-(4-metoxifenil)-1-(2-(metiltio)-etil)-2H-tetrazol-5-il)etil)carbamato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,38 (9H, s), 1,42 (9H, s), 1,97 (3H, s), 2,19 (3H, s), 3,19 (2H, d, J = 6,1 Hz), 3,27 (2H, d, J = 6,1 Hz), 3,75 (3H, s), 3,76 (3H, s), 5,01 (1H, d, J = 14,5 Hz), 5,21-5,34 (5H, m), 5,50 (2H, s), 6,77 (4H, t, J = 8,5 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,5 Hz).

[Tabla 40]

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
73-10		(S)-2-(4-metoxifenil)-1-(2-(2-(metiltio)-etil)-2H-tetrazol-5-il)-etil)carbamato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,37 (9H, s), 1,39 (9H, s), 1,98 (3H, s), 2,07 (3H, s), 2,42-2,49 (1H, m), 2,68-2,72 (1H, m), 2,99 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,14-3,31 (4H, m), 3,74 (6H, s), 4,12-4,22 (2H, m), 4,72 (2H, t, J = 7,0 Hz), 5,06-5,32 (4H, m), 6,74 (2H, d, J = 7,9 Hz), 6,75 (2H, d, J = 7,9 Hz), 6,91 (2H, d, J = 7,9 Hz), 6,95 (2H, d, J = 7,9 Hz).
73-11		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(2-(2-(metilsulfonamida)-etil)-2H-tetrazol-5-il)-etil)carbamato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,39 (9H, s), 2,94 (3H, s), 3,22 (2H, d, J = 6,7 Hz), 3,71 (2H, c, J = 6,7 Hz), 4,74 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,87 (1H, s), 5,20 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,33 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,5 Hz).
73-12		(S)-3-(5-((bencil-oxi) carbonil)-amino)-2-(4-metoxifenil)-etil)-2H-tetrazol-2-il)-etil)carbamato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,44 (9H, s), 3,21 (2H, s), 3,63 (2H, d, J = 4,8 Hz), 3,75 (3H, s), 4,65 (3H, s a), 5,10 (2H, dd, J = 21,8, 12,1 Hz), 5,41 (2H, s), 6,75 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,91 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,31-7,35 (5H, m).
73-13		(S)-3-(5-(1-((benciloxi)-carbonil) amino)-2-(4-metoxi-fenil)etil)-2H-tetrazol-2-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,47 (9H, s), 3,22 (2H, s a), 3,76 (3H, s), 4,37 (1H, s a), 4,46 (2H, t, J = 8,8 Hz), 5,05-5,14 (2H, m), 5,40-5,54 (3H, m), 6,75 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,33 (5H, s a).

[Tabla 41]

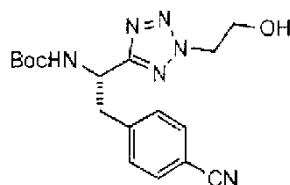
n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
73-14		(S)-2-(5-(1-((tercbutoxicarbonil)-amino)-2-(4-metoxifenil)-etil)-2H-tetrazol-2-il)acetato de etilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,29 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,41 (9H, s), 3,21 (2H, s), 3,76 (3H, s), 4,25 (2H, dd, J = 6,8, 14,1 Hz), 5,18 (1H, s), 5,35 (2H, s), 6,77 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,6 Hz).

5 Ejemplo de referencia 74

(S)-2-(4-cianofenil)-1-(2-(2-hidroxietil)-2H-tetrazol-5-il)etil)carbamato de *terc*-butilo

[Producto quím. 99]

10



A una solución de (S)-2-(4-bromofenil)-1-(2-(2-hidroxietil)-2H-tetrazol-5-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (216 mg) en N,N-dimetilformamida (6 ml), se le añadió cianuro de zinc (87,5 mg). Se añadió a la misma tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (121 mg) y la mezcla de reacción se agitó en calentamiento a 110 °C durante 4

5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua a la misma y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 20 : 1 - 1 : 4) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (166 mg).

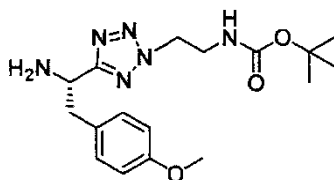
10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,41 (9H, s), 2,16 (1H, t, J = 6,1 Hz), 3,27 (1H, dd, J = 13,3, 6,1 Hz), 3,35 (1H, dd, J = 13,3, 6,1 Hz), 4,11-4,16 (2H, m), 4,71 (2H, t, J = 5,1 Hz), 5,22 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,35-5,44 (1H, m), 7,20 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,54 (2H, d, J = 7,9 Hz).

Ejemplo de referencia 75-1

15

(S)-2-(5-(1-amino-(4-metoxifenil)etil)-2H-tetrazol-2-il)etil)carbamato de *terc*-butilo

[Producto quím. 100]



20

A una solución de (S)-3-(5-(1-((benciloxi)carbonil)amino)-2-(4-metoxifenil)etil)-2H-tetrazol-2-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (1,0 g) en metanol (10 ml), se le añadió paladio al 10 %-carbono (100 mg) y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se filtró sobre Celite, el disolvente del filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (868 mg).

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,44 (9H, s), 1,67 (2H, s a), 3,00 (1H, dd, J = 13,9, 8,5 Hz), 3,25 (1H, dd, J = 13,9, 5,4 Hz), 3,70 (2H, c, J = 5,7 Hz), 3,78 (3H, s), 4,49 (2H, dd, J = 8,5, 5,4 Hz), 4,68 (1H, t, J = 5,4 Hz), 4,77 (1H, s), 6,83 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,5 Hz).

30

Ejemplo de referencia 75-2

El siguiente Ejemplo de referencia 75-2 se obtuvo usando el correspondiente material de partida con el mismo procedimiento como en el Ejemplo de referencia 75-1.

35

La estructura y los datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 42.

[Tabla 42]

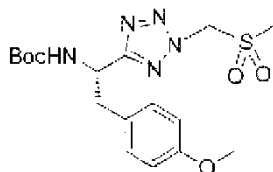
n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
75-2		(S)-3-(5-(1-amino-2-(4-metoxifenil)etil)-2H-tetrazol-2-il)azetidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,47 (9H, s), 2,98 (2H, dd, J = 13,6, 8,8 Hz), 3,26 (2H, dd, J = 13,6, 5,1 Hz), 3,79 (3H, s), 4,42-4,53 (5H, m), 5,55-5,62 (1H, m), 6,83 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,6 Hz).

40 Ejemplo de referencia 76-1

(S)-2-(4-metoxifenil)-1-(2-(2-(metilsulfonyl)metil)-2H-tetrazol-5-il)etil)carbamato de *terc*-butilo

45

[Producto quím. 101]



A una solución de (S)-2-(4-metoxifenil)-1-(2-((metiltio)metil)-2H-tetrazol-5-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (300 mg) en diclorometano (4,0 ml) en enfriamiento con hielo, se le añadió ácido meta-cloroperbenzoico (432 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió con hielo, se añadió a la misma un sulfito sódico acuoso y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con un hidrogenocarbonato sódico saturado y salmuera, y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (157 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,42 (9H, s), 2,89 (3H, s), 3,15-3,23 (2H, m), 3,75 (3H, s), 5,21 (1H, s a), 5,34 (1H, s a), 6,76 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,91 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 76-2

El siguiente Ejemplo de referencia 76-2 se obtuvo usando el correspondiente material de partida con el mismo procedimiento como en el Ejemplo de referencia 76-1.

La estructura y los datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 43.

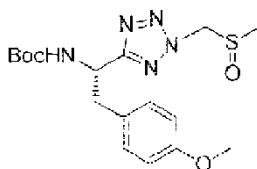
[Tabla 43]

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
76-2		(S)-2-(4-metoxifenil)-1-(2-(2-(metilsulfonyl)etil)-2H-tetrazol-5-il)etil)carbamato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,36 (9H, s), 2,75 (3H, s), 3,04-3,10 (1H, m), 3,18 (1H, dd, J = 13,3, 10,3 Hz), 3,28-3,40 (2H, m), 3,74 (3H, s), 4,38-4,45 (1H, m), 4,43-4,58 (1H, m), 5,02 (1H, ddd, J = 12,1, 6,1, 3,6 Hz), 5,27 (1H, d a, J = 8,5 Hz), 6,77 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 77

((1S)-2-(4-metoxifenil)-1-(2-((metilsulfinil)metil)-2H-tetrazol-5-il)etil)carbamato de *terc*-butilo

[Producto quím. 102]



A una solución de (S)-2-(4-metoxifenil)-1-(2-((metiltio)metil)-2H-tetrazol-5-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (730 mg) en diclorometano (9,62 ml) en enfriamiento con hielo, se le añadió gota a gota una solución de ácido meta-cloroperbenzoico (432 mg) en diclorometano (9,62 ml) durante 1 hora y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. A la solución de reacción se le añadió un sulfito sódico acuoso y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con un hidrogenocarbonato sódico saturado y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1 : 2 - 1 : 5) para obtener el compuesto del título (mezcla de regioisómeros 1 : 1) en forma de un amorfo de color blanco (378 mg).

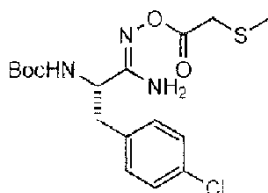
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,41 (18H, s), 2,54 (3H, s), 2,57 (3H, s), 3,19 (4H, s a), 3,76 (6H, s), 5,20 (2H, s a), 5,35 (2H, s a), 5,51-5,62 (4H, m), 6,76 (4H, d, J = 8,6 Hz), 6,93 (4H, d, J = 8,6 Hz).

Ejemplo de referencia 78

(S)-(1-amino-3-(4-metoxifenil)-1-((2-(metiltio)acetoxi)imino)propan-2-il)carbamato de *tert*-butilo

5

[Producto quím. 103]

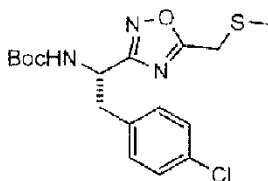


10 A una solución de ácido 2-metiltioacético (169 mg) en N,N-dimetilformamida (5,2 ml), se le añadió (S,Z)-[1-amino-3-(4-clorofenil)-1-(hidroxiimino)propan-2-il]carbamato de *tert*-butilo (500 mg) y la mezcla de reacción se enfrió con hielo. A la mezcla de reacción se le añadieron diisopropiletilamina (0,68 ml) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (750 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la misma, y el sólido precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (535 mg).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27 (9H, s), 2,12 (3H, s), 2,82 (1H, dd, J = 13,9, 9,7 Hz), 2,93 (1H, dd, J = 13,9, 4,8 Hz), 3,33 (2H, s), 4,14-4,25 (1H, m), 6,42 (2H, s), 6,98 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,5 Hz). Ejemplo de referencia 79

20 (S)-(2-(4-clorofenil)-1-(5-((metiltio)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)carbamato de *tert*-butilo

[Producto quím. 104]



25 A una solución de (S)-(1-amino-3-(4-metoxifenil)-1-((2-(metiltio)acetoxi)imino)propan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (500 mg) en tetrahidrofurano (3 ml), se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 mol/l solución de tetrahidrofurano, 1,25 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua a la misma y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 8 : 1 - 2 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (317 mg).

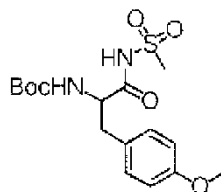
30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,41 (9H, s), 2,21 (3H, s), 3,08-3,23 (2H, m), 3,81 (2H, s), 5,05 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,17-5,25 (1H, m), 7,03 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 80

35

(3-(4-metoxifenil)-1-(metilsulfonamida)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo

[Producto quím. 105]



40

A una solución de ácido 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxifenil)propiónico (300 mg) en diclorometano (10,0 ml), se le añadieron metanosulfonamida (100 mg) y 4-dimetilaminopiridina (120 mg) a temperatura ambiente y

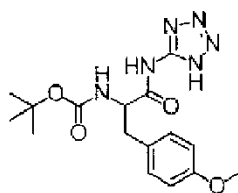
después, N,N'-diciclohexilcarbodiimida (210 mg) en enfriamiento con hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 80 minutos. El producto insoluble se retiró por filtración, el disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetona = 2 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (109 mg).

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,30 (9H, s), 2,66 (1H, dd, J = 13,3, 10,9 Hz), 2,88 (1H, dd, J = 13,3, 3,6 Hz), 3,18 (3H, s), 3,70 (3H, s), 4,12 (1H, s), 6,83 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,15 (1H, s), 7,21 (2H, d, J = 8,5 Hz), 11,96 (1H, s).

Ejemplo de referencia 81

10 (1-((1H-tetrazol-5-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo

[Producto quím. 106]



15 A una solución de ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxifenil)propiónico (100 mg) en N,N-dimetilformamida (1,7 ml), se le añadieron 5-amino-1H-tetrazol (144 mg), 4-dimetilaminopiridina (49,6 mg) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (77,9 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. A la solución de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (73,7 mg).

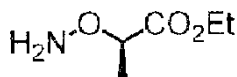
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,31 (9H, s), 2,69-2,79 (1H, m), 2,86-2,98 (1H, m), 3,70 (3H, s), 4,32 (1H, s), 6,84 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,23-7,30 (3H, m), 12,20 (1H, s a), 15,91 (1H, s).

25 Ejemplo de referencia 82-1

(*R*)-2-(aminooxi)propionato de etilo

[Producto quím. 107]

30



35 A una solución de (*R*)-2-((1,3-dioxoisindolin-2-il)oxi)propionato de etilo (2,63 g) en metanol (30 ml), se le añadió monohidrato de hidrazina (1,46 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo, el insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se añadió a la misma 1 mol/l de ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo. A la capa acuosa obtenida se le añadió un hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado para hacer la solución básica y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (780 mg).

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,18 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,20 (3H, t, J = 6,7 Hz), 3,31 (1H, s), 4,10 (2H, c, J = 6,7 Hz), 6,15 (2H, s).

Ejemplo de referencia 82-2

45 El compuesto del título se obtuvo usando el correspondiente material de partida con el mismo procedimiento como en el Ejemplo de referencia 82-1.

La estructura y los datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 44.

50

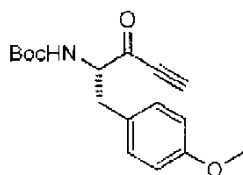
[Tabla 44]

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
82-2		(S)-2-(aminooxi)-propionato de metilo	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,19 (3H, d, J = 7,3 Hz), 3,64 (3H, s), 4,11 (1H, c, J = 7,3 Hz), 6,16 (2H, s).

Ejemplo de referencia 83

- 5 (S)-(1-(4-metoxifenil)-3-oxopent-4-in-2-il)carbamato de
- terc*
- butilo

[Producto quím. 108]



- 10 A una solución de (S)-(1-(metoxi(metil)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (500 mg) en tetrahidrofurano (4,5 ml) a -78 °C, se le añadió bromuro de etinilmagnesio (solución de tetrahidrofurano 0,5 M, 5,4 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y después se agitó durante 15 horas. A la mezcla de reacción se le añadió un cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con a salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 20 : 1 - 1 : 20) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (190 mg).
- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,42 (9H, s), 3,16-3,18 (2H, m), 3,40 (1H, s), 3,79 (3H, s), 4,64 (1H, c, J = 6,7 Hz), 4,97 (1H, d, J = 6,7 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,07 (2H, d, J = 8,5 Hz).

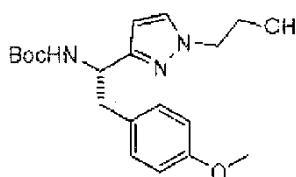
20

Ejemplo de referencia 84

(S)-(1-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-3-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamato de *terc*-butilo

25

[Producto quím. 109]



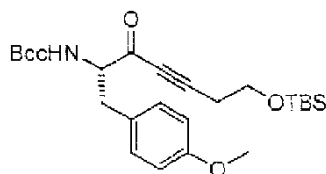
- 30 A una solución de (S)-(1-(4-metoxifenil)-3-oxopent-4-in-2-il)carbamato de *terc*-butilo (143 mg) en metanol (4,7 ml), se le añadió 2-hidrazino-etanol (47 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 20 : 1 - 1 : 20) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (87,6 mg).

- 35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,42 (9H, s), 2,96 (1H, s), 3,07 (2H, d, J = 6,1 Hz), 3,77 (3H, s), 3,94 (2H, dd, J = 9,7, 5,4 Hz), 4,17 (2H, t, J = 4,8 Hz), 4,99 (1H, s), 5,07 (1H, s), 5,98 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,76 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,29 (1H, d, J = 2,4 Hz).

Ejemplo de referencia 85

- 40 (S)-(7-((
- terc*
- butildimetilsilil)oxi)-1-(4-metoxifenil)-3-oxohept-4-in-2-il)carbamato de
- terc*
- butilo

[Producto quím. 110]



5 A una solución de 4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-butina (737 mg) en tetrahidrofurano (4 ml) a -78 °C, se le añadió *n*-butyllitio (1,67 mol/l, 2,28 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos. La mezcla de reacción se calentó a -30 °C y se agitó durante 30 minutos más, y después se enfrió a -78 °C. Una solución de (*S*)-(1-(metoxi(metil)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (338 mg) en tetrahidrofurano (2,6 ml) se añadió a la misma, y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se calentó a -20 °C y se agitó durante 2 horas más. Después, se añadió a la misma un cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con a salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 20 : 1 - 3 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (400 mg).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,08 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,42 (9H, s), 2,62 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,16 (2H, s), 3,78 (3H, s), 3,79 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,56-4,65 (1H, m), 5,01 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,81 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,5 Hz).

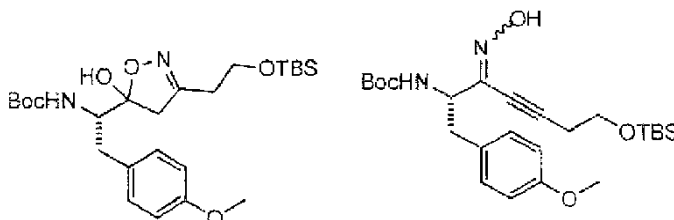
Ejemplo de referencia 86

20 ((1*S*)-1-(3-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-5-hidroxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamato de *tert*-butilo

(*S*)-(7-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(hidroxiimino)-1-(4-metoxifenil)hept-4-in-2-il)carbamato de *tert*-butilo

[Producto quím. 111]

25



30 A una solución de (*S*)-(7-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-metoxifenil)-3-oxohept-4-in-2-il)carbamato de *tert*-butilo (200 mg) en metanol (2,6 ml), se le añadieron clorhidrato de hidroxilamina (36,1 mg) y trietilamina (66,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua a la misma, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con a salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 20 : 1 - 1 : 1) para obtener los compuestos del título, ((1*S*)-1-(3-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-5-hidroxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamato de *tert*-butilo (178 mg) y (*S*)-(7-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-(hidroxiimino)-1-(4-metoxifenil)hept-4-in-2-il)carbamato de *tert*-butilo (21,8 mg) cada uno en forma de un aceite incoloro.

35 ((1*S*)-1-(3-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-5-hidroxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamato de *tert*-butilo

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,06 (6H, s), 0,87-0,89 (9H, m), 1,33 (9H, s), 2,58 (2H, t, J = 6,1 Hz), 2,88-3,07 (3H, m), 3,77-3,80 (3H, m), 3,81-3,85 (2H, m), 4,00 (1H, s), 6,81-6,85 (2H, m), 7,14 (2H, d, J = 8,5 Hz).

45 (*S*)-(7-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(hidroxiimino)-1-(4-metoxifenil)hept-4-in-2-il)carbamato de *tert*-butilo

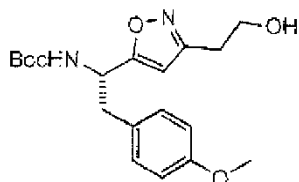
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,08-0,09 (6H, m), 0,89-0,91 (9H, m), 1,40 (9H, s), 2,55 (1H, t, J = 7,0 Hz), 2,70 (1H, t, J = 7,0 Hz), 3,73 (1H, t, J = 7,3 Hz), 3,77 (1H, s), 3,78 (2H, s), 3,82 (1H, t, J = 6,7 Hz), 4,54-5,32 (2H, m), 6,82 (2H, c, J = 4,6 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,31-7,52 (1H, m).

50 Ejemplo de referencia 87

ES 2 791 340 T3

(S)-(1-(3-(2-hidroxietil)isoxazol-5-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamato de *terc*-butilo

[Producto quím. 112]



5

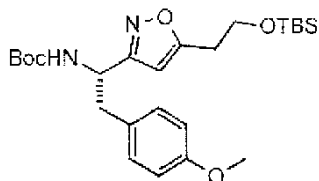
A una solución de ((1S)-1-(3-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-5-hidroxi-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (24,0 mg) en acetato de etilo (1 ml), se le añadió cloruro de hidrógeno (4 mol/l de acetato de etilo, 12 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Además, se añadió a la misma cloruro de hidrógeno (4 mol/l de acetato de etilo, 12 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió un hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con a salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (16,6 mg).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,41 (9H, s), 2,86 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,04-3,13 (2H, m), 3,77 (3H, s), 3,92 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,88 (1H, s), 5,09 (1H, s), 5,87 (1H, s), 6,80 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 88

20 (S)-(1-(5-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)isoxazol-3-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamato de *terc*-butilo

[Producto quím. 113]



25

A una solución de (S)-(7-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-3-(hidroxiimino)-1-(4-metoxifenil)hept-4-in-2-il)carbamato de *terc*-butilo (88,5 mg) en diclorometano (1,5 ml), se le añadió cloruro de oro (III) (0,5 mg) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. La solución de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 20 : 1 - 1 : 20) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (34,8 mg).

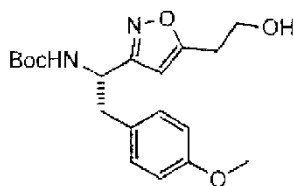
30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,00 (6H, s), 0,85 (9H, s), 1,38 (9H, s), 2,89 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,09 (2H, d, J = 5,4 Hz), 3,75 (3H, s), 3,85 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,94-5,09 (2H, m), 5,80 (1H, s), 6,78 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,03 (2H, d, J = 8,5 Hz).

35 Ejemplo de referencia 89

(S)-(1-(5-(2-hidroxietil)isoxazol-3-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamato de *terc*-butilo

[Producto quím. 114]

40



A una solución de (S)-(1-(5-(2-((*terc*butildimetilsilil)oxi)etil)isoxazol-3-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (34,8 mg) en tetrahidrofurano (1 ml), se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 mol/l solución de tetrahidrofurano,

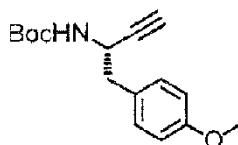
0,146 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la solución de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con a salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2 : 1 - 1 : 2) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (13,6 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,40 (9H, s), 1,78 (1H, s), 2,97 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,09 (2H, d, J = 6,1 Hz), 3,78 (3H, s), 3,91 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,96-5,13 (2H, m), 5,84 (1H, s), 6,80 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 90

(S)-(1-(4-metoxifenil)-3-butin-2-il)carbamato de *tert*-butilo

[Producto quím. 115]



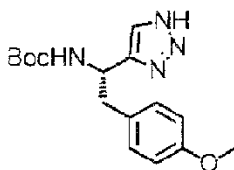
En una atmósfera de argón, una solución de (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxifenil)propionato de metilo (3,09 g) en diclorometano (10 ml) y tolueno (30 ml) se enfrió a -78 °C, se añadió a la misma una solución 1 mol/l de hidruro de diisobutilaluminio/tolueno (22 ml) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió metanol (10 ml) y la mezcla se agitó en enfriamiento con hielo durante 10 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida para hacer que su volumen fuera la mitad. A la solución concentrada se le añadió metanol (30 ml), después, reactivo de Ohira-Bestmann (1,95 ml) y carbonato potásico (2,76 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron a la misma acetato de etilo y una sal Rochelle saturada acuosa. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se extrajo. La capa orgánica se lavó con a salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,1 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,43 (9H, s), 2,27 (1H, s), 2,87 (1H, dd, J = 13,9, 6,7 Hz), 2,94 (1H, dd, J = 13,9, 4,8 Hz), 3,80 (3H, s), 4,63 (2H, s a), 6,85 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 91

(S)-(2-(4-metoxifenil)-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)carbamato de *tert*-butilo

[Producto quím. 116]



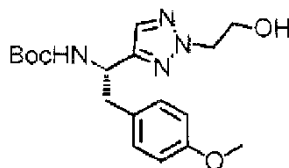
A una solución de (S)-(1-(4-metoxifenil)-3-butin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (100 mg) en metanol-dimetilformamida (1 : 9, 0,73 ml), se le añadieron yoduro de cobre (3,4 mg) y trimetilsililazida (72,3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, se añadió agua a la misma y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con a salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (90 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,43 (9H, s), 3,02-3,21 (2H, m), 3,77 (3H, s), 5,02-5,16 (2H, m), 6,78 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,35 (1H, s).

Ejemplo de referencia 92

(S)-(1-(2-(2-hidroxietil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamato de *tert*-butilo

[Producto quím. 117]



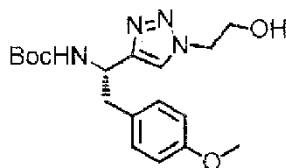
A una solución de (S)-2-(4-metoxifenil)-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)carbamato de *tert*-butilo (200 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml), se le añadieron carbonato potásico (104 mg) y 2-bromoetanol (57 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, se añadió agua a la misma y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con a salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (141 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,43 (9H, s), 2,72 (1H, s), 3,05 (1H, dd, J = 13,3, 7,3 Hz), 3,11 (1H, dd, J = 13,3, 5,4 Hz), 3,77 (3H, s), 4,03-4,10 (2H, m), 4,51 (2H, t, J = 4,8 Hz), 4,95-5,11 (2H, m), 6,79 (2H, d, J = 9,1 Hz), 6,98 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,28 (1H, s).

Ejemplo de referencia 93

(S)-1-(1-(2-hidroxietyl)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamato de *tert*-butilo

[Producto quím. 118]



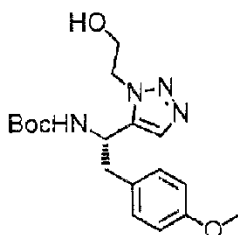
A una solución de (S)-1-(4-metoxifenil)-3-butin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (200 mg) en metanol (0,3 ml)/N,N-dimetilformamida (2,6 ml), se le añadieron yoduro de cobre (6,9 mg) y 2-azidoetanol (126 mg) y la mezcla de reacción se irradió con microondas a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, se añadió agua a la misma y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con a salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (187 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,41 (9H, s), 2,14 (1H, s), 3,06 (1H, dd, J = 12,7, 8,5 Hz), 3,18-3,29 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,96-4,04 (2H, m), 4,39 (2H, t, J = 4,8 Hz), 4,96-5,04 (1H, m), 5,29 (1H, s a), 6,77 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,18 (1H, s).

Ejemplo de referencia 94

(S)-1-(1-(2-hidroxietyl)-1H-1,2,3-triazol-5-il)-2-(4-metoxifenil)etil)carbamato de *tert*-butilo

[Producto quím. 119]



A una solución de (S)-1-(4-metoxifenil)-3-butin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (200 mg) en N,N-dimetilacetamida (3 ml), se le añadieron cloruro de pentametilciclopentadienilbis(trifenilfosfina)rutenio (II) (35 mg) y 2-azidoetanol

(126 mg) y la mezcla de reacción se irradió con microondas a 100 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, se añadió agua a la misma y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con a salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 1: 2) para obtener el

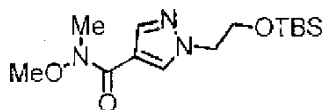
5 compuesto del título en forma de un aceite incoloro (118 mg).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,41 (9H, s), 2,96 (1H, dd, J = 13,3, 8,5 Hz), 3,06 (1H, dd, J = 13,3, 6,7 Hz), 3,46 (1H, s), 3,77 (3H, s), 3,90-4,02 (3H, m), 4,20-4,30 (1H, m), 4,93 (1H, s), 5,10 (1H, s), 6,80 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,60 (1H, s).

10 Ejemplo de referencia 95

1-(2-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)etil)-N-metoxi-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

[Producto quím. 120]

15



A una solución de 1-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (100 mg) en tetrahidrofurano (1,4 ml) a -20 °C, se le añadieron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (49 mg) y una solución 2 mol/l de cloruro de isopropilmagnesio/tetrahidrofurano (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Se añadió a la misma un cloruro de amonio saturado acuoso y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con a salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1 : 2) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (105 mg).

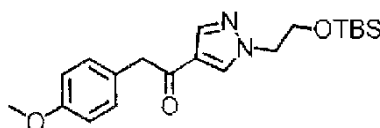
25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,05 (6H, s), 0,89 (9H, s), 3,38 (3H, s), 3,77 (3H, s), 4,02 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,28 (2H, t, J = 5,1 Hz), 8,05 (1H, s), 8,06 (1H, s).

Ejemplo de referencia 96

30 1-(1-(2-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-pirazol-4-il)-2-(4-metoxifenil)etanona

[Producto quím. 121]

35



A una solución de 1-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-N-metoxi-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (2,44 g) en tetrahidrofurano (16 ml) a -20 °C, se le añadió una solución 0,25 mol/l de cloruro de p-metoxibencilmagnesio/tetrahidrofurano (78 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió a la misma un cloruro de amonio saturado acuoso y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con a salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 1: 2) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,9 g).

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ -0,08 (6H, s), 0,82 (9H, s), 3,78 (3H, s), 3,93 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,95 (2H, s), 4,20 (2H, t, J = 4,8 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,92 (2H, s).

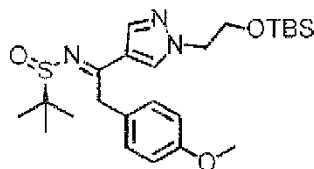
45

Ejemplo de referencia 97

(R,E)-N-(1-(1-(2-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-pirazol-4-il)-2-(4-metoxifenil)etilideno)-2-metilpropano-2-sulfonamida

50

[Producto quím. 122]



A una solución de 1-(1-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-pirazol-4-il)-2-(4-metoxifenil)etanona (1,12 g) en tetrahidrofurano (15 ml) a temperatura ambiente, se le añadieron (*R*)-(+)-*tert*-butilsulfonamida (400 mg) e isopropóxido de titanio (IV) (4,0 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas. A la solución de

reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con a salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 1: 2) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (990 mg).

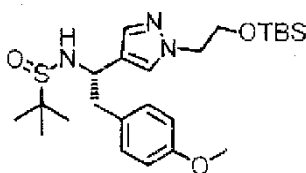
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ -0,10 (6H, s), 0,81 (9H, s), 1,28 (9H, s), 3,77 (3H, s), 3,88-3,96 (2H, m), 4,14-4,21 (2H, m), 4,22-4,31 (2H, m), 6,81 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,82 (2H, s).

Ejemplo de referencia 98

(*R*)-*N*-((*S*)-1-(1-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-pirazol-4-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida

15

[Producto quím. 123]



A una solución de (*R,E*)-*N*-(1-(1-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-pirazol-4-il)-2-(4-metoxifenil)etilideno)-2-metilpropano-2-sulfonamida (400 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) a -78 °C, se le añadió 1 mol/l de L-Selectride en tetrahidrofurano (1,67 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas, en enfriamiento con hielo durante 2 horas, y después a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con a salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (240 mg).

25

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ -0,06 (3H, s), -0,05 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,13 (9H, s), 2,95 (1H, dd, J = 13,4, 7,9 Hz), 3,05 (1H, dd, J = 13,4, 6,1 Hz), 3,46 (1H, d, J = 3,1 Hz), 3,78 (3H, s), 3,92 (2H, t, J = 5,5 Hz), 4,16 (2H, t, J = 5,5 Hz), 4,58-4,65 (1H, m), 6,82 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,32 (1H, s), 7,42 (1H, s).

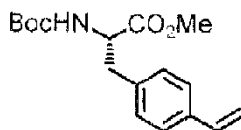
30

Ejemplo de referencia 99

(*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-vinilfenil)propionato de metilo

35

[Producto quím. 124]



A una solución de (*S*)-3-(4-bromofenil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propionato de metilo (1,28 g) en *N,N*-dimetilformamida (9 ml), se le añadieron tributil(vinil)estaño (876 ml), cloruro de litio (254 mg) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (105 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró sobre Celite. Se añadieron a la misma, acetato de etilo y agua, y la mezcla se extrajo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo = 2 : 1) para obtener el compuesto del título (862 mg).

45

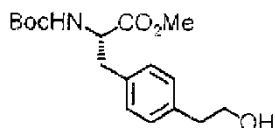
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,42 (9H, s), 3,04 (1H, dd, J = 13,9, 6,1 Hz), 3,11 (1H, dd, J = 13,9, 6,1 Hz), 3,72 (3H, s), 4,53-5,63 (1H, m), 4,96 (1H, d, J = 6,7 Hz), 5,22 (1H, J = 10,9 Hz), 5,72 (1H, J = 17,6 Hz), 6,69 (1H, d, J = 17,6, 10,9 Hz), 7,08 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,34 (2H, d, J = 7,9 Hz).

50

Ejemplo de referencia 100

(*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(2-hidroxi)etil)fenil)propionato de metilo

55 [Producto quím. 125]



5 A una solución de (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-vinilfenil)propionato de metilo (862 mg) en tetrahidrofurano (4,7 ml) en enfriamiento con hielo, se le añadió un complejo de borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano (0,9 mol/l, 1,05 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución de tetrahidrato de perborato sódico (434 mg) en agua (23 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla se extrajo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro.

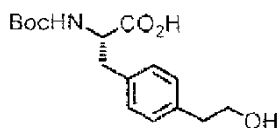
10 El disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1 : 2) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (653 mg).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,42 (9H, s), 2,85 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,02 (1H, dd, J = 13,9, 6,1 Hz), 3,10 (1H, dd, J = 13,9, 6,1 Hz), 3,73 (3H, s), 3,86 (2H, c, J = 6,7 Hz), 4,58 (1H, c, J = 6,7 Hz), 4,96 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,07 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,16 (2H, d, J = 7,9 Hz).

Ejemplo de referencia 101

20 ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(2-hidroxietyl)fenil)propiónico

[Producto quím. 126]



25 A una solución de (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(2-hidroxietyl)fenil)propionato de metilo (653 mg) en metanol (2 ml), se le añadió una solución de hidróxido de litio (53 mg) en agua (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico para neutralizar la solución y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un producto amorfo incoloro (620 mg).

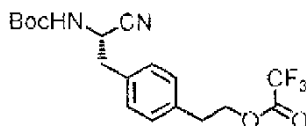
30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,42 (9H, s), 2,85 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,07 (1H, dd, J = 14,2, 5,4 Hz), 3,16 (1H, dd, J = 14,2, 5,4 Hz), 3,86 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,58 (1H, d, J = 6,1 Hz), 4,96 (1H, d, J = 6,1 Hz), 7,13 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,17 (2H, d, J = 7,9 Hz).

35 Ejemplo de referencia 102

2,2,2-trifluoroacetato de (S)-4-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-cianoetil}fenil

[Producto quím. 127]

40



45 Usando ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(2-hidroxietyl)fenil)propiónico (620 mg) como un material de partida, el mismo método como en el Ejemplo de referencia 6-1 seguido del mismo método como en el Ejemplo de referencia 7-1 para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (237 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,44 (9H, s), 2,99-3,14 (4H, m), 4,54 (1H, t, J = 7,3 Hz), 4,76 (1H, s a), 4,81 (1H, s a), 7,23 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 103

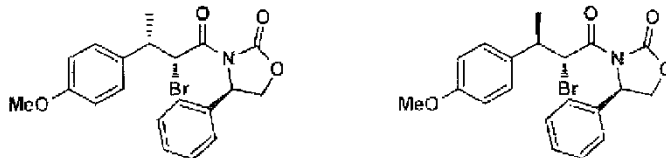
50

(R)-3-((2R,3S)-2-Bromo-3-(4-metoxifenil)butanoil)-4-feniloxazolidin-2-ona

(*R*)-3-((2*R*,3*R*)-2-Bromo-3-(4-metoxifenil)butanoil)-4-feniloxazolidin-2-ona

[Producto quím. 128]

5



10

A una solución de 3-(3-(4-metoxifenil)butanoil)-4-feniloxazolidin-2-ona (1,55 g) en diclorometano (30 ml) a -78 °C, se le añadieron diisopropiletilamina (952 ml) y trifluorometanosulfonato de dibutilborilo (nBu₂BOTf) (solución 1,0 M de diclorometano, 4,78 ml), y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos y después, a temperatura ambiente durante 1 hora para obtener una solución de color amarillo pálido. A una solución de N-bromosuccinimida (1,79 g) en diclorometano (16,7 ml) a -78 °C, se le añadió la solución preparada anteriormente, y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y después a 0 °C durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió tiosulfato sódico acuoso 1 M (50 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. Después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 92 : 8 - 60 : 40) para obtener (*R*)-3-((2*R*,3*S*)-2-bromo-3-(4-metoxifenil)butanoil)-4-feniloxazolidin-2-ona (822 mg) y (*R*)-3-((2*R*,3*R*)-2-bromo-3-(4-metoxifenil)butanoil)-4-feniloxazolidin-2-ona (854 mg) en forma de productos amorfos de color amarillo pálido.

15

20

(*R*)-3-((2*R*,3*S*)-2-bromo-3-(4-metoxifenil)butanoil)-4-feniloxazolidin-2-ona

25

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,48 (3H, d, J = 7,3 Hz), 3,35-3,42 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,14 (1H, dd, J = 4,2, 9,1 Hz), 4,43 (1H, t, J = 8,5 Hz), 5,14 (1H, dd, J = 4,2, 9,1 Hz), 6,00 (1H, d, J = 10,9 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,26-7,40 (5H, m).

30

(*R*)-3-((2*R*,3*R*)-2-bromo-3-(4-metoxifenil)butanoil)-4-feniloxazolidin-2-ona

35

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,33 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,36-3,45 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,28 (1H, dd, J = 4,8, 9,1 Hz), 4,73 (1H, d, J = 9,1 Hz), 5,49 (1H, dd, J = 4,8, 8,5 Hz), 5,91 (1H, d, J = 10,3 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,35-7,40 (5H, m).

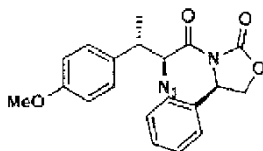
Ejemplo de referencia 104-1

35

(*R*)-3-((2*S*,3*S*)-2-azido-3-(4-metoxifenil)butanoil)-4-feniloxazolidin-2-ona

[Producto quím. 129]

40



45

A una solución de (*R*)-3-((2*R*,3*S*)-2-bromo-3-(4-metoxifenil)butanoil)-4-feniloxazolidin-2-ona (807 mg) en dimetilsulfóxido (19,3 ml), se le añadió azida sódica (376 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la solución de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua y a salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. Después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 92 : 8 - 60 : 40) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (657 mg).

50

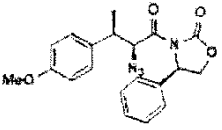
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,15 (3H, d, J = 7,2 Hz), 3,16-3,23 (1H, m), 3,77 (3H, s), 4,45 (1H, dd, J = 3,6, 9,1 Hz), 4,78 (1H, t, J = 9,1 Hz), 5,23 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,51 (1H, dd, J = 3,6, 9,1 Hz), 6,75 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,35-7,44 (5H, m).

Ejemplo de referencia 104-2

El siguiente Ejemplo de referencia 104-2 se obtuvo usando el correspondiente material de partida con el mismo procedimiento como en el Ejemplo de referencia 104-1.

La estructura y los datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 45.

[Tabla 45]

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
104-2		(<i>R</i>)-3-((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-azido-3-(4-metoxifenil)butanoil)-4-feniloxazolidin-2-ona	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,27 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,24-3,32 (1H, m), 3,81 (3H, s), 4,18 (1H, dd, J = 4,2, 9,1 Hz), 4,67 (1H, t, J = 8,5 Hz), 5,36 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,40 (1H, dd, J = 4,2, 9,1 Hz), 6,74 (2H, d, J = 9,1 Hz), 6,80-6,82 (2H, m), 7,09 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,22-7,27 (3H, m).

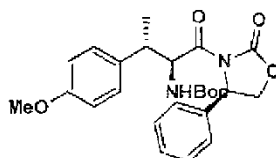
5

Ejemplo de referencia 105-1

((2*S*,3*S*)-3-(4-metoxifenil)-1-oxo-1-((*R*)-2-oxo-4-feniloxazolidin-3-il)butan-2-il carbamato de *tert*-butilo

10

[Producto quím. 130]



15

A una solución de (*R*)-3-((2*S*,3*S*)-2-azido-3-(4-metoxifenil)butanoil)-4-feniloxazolidin-2-ona (649 mg) en acetato de etilo (17,1 ml), se le añadieron dicarbonato de di-*tert*-butilo (558 mg) y paladio al 10 %-carbono (195 mg) y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 8 horas. El insoluble se retiró por filtración a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. Después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 98 : 2 - 60 : 40) para obtener el compuesto del título en forma de un producto amorfo (632 mg).

20

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,36-1,39 (12H, m), 3,18-3,20 (1H, m), 3,71 (3H, m), 4,53 (1H, dd, J = 3,0, 9,1 Hz), 4,59 (1H, d, J = 9,7 Hz), 4,78 (1H, t, J = 9,1 Hz), 5,47 (1H, dd, J = 3,0, 8,5 Hz), 5,54 (1H, dd, J = 3,0, 9,7 Hz), 6,46 (4H, m), 7,44-7,47 (5H, m).

25

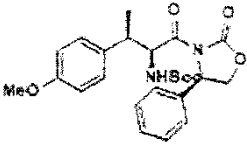
Ejemplo de referencia 105-2

El siguiente Ejemplo de referencia 105-2 se obtuvo usando el correspondiente material de partida con el mismo procedimiento como en el Ejemplo de referencia 1-1.

30

La estructura y los datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 46.

[Tabla 46]

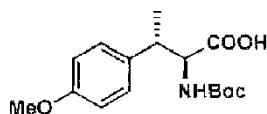
n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
105-2		((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(4-metoxifenil)-1-oxo-1-((<i>R</i>)-2-oxo-4-feniloxazolidin-3-il)carbamato de <i>tert</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 0,97 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,35 (9H, s), 3,26 (1H, a), 3,79 (3H, s), 4,28 (1H, dd, J = 3,6, 8,5 Hz), 4,71 (1H, t, J = 9,1 Hz), 5,00 (1H, a), 5,41-5,54 (1H, m), 5,78 (1H, dd, J = 5,5, 9,1 Hz), 6,78 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,10-7,12 (2H, m), 7,18 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,32-7,33 (3H, m).

Ejemplo de referencia 106-1

35

ácido (2*S*,3*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxifenil)butírico

[Producto quím. 131]



5 A una solución de ((2S,3S)-3-(4-metoxifenil)-1-oxo-1-((R)-2-oxo-4-feniloxazolidin-3-il)butan-2-il carbamato de *tert*-butilo (626 mg) en tetrahidrofurano-agua (3 : 1, 19,7 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % (781 ml). Se añadió a la misma hidróxido de litio acuoso 1 M (2,76 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, y después, se calentó a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de hidrogenosulfito sódico (869 mg) en agua (5,3 ml) y la solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo obtenido y la mezcla se lavó con diclorometano. Después, la capa acuosa se hizo ácida con ácido clorhídrico 0,3 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con a salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (350 mg).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,37 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,41 (9H, s), 3,36-3,42 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,43-4,76 (1H, m), 4,73-4,76 (1H, m), 6,86 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,5 Hz).

15 Ejemplo de referencia 106-2

El siguiente Ejemplo de referencia 106-2 se obtuvo usando el correspondiente material de partida con el mismo procedimiento como en el Ejemplo de referencia 106-1.

20 La estructura y los datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 47.

[Tabla 47]

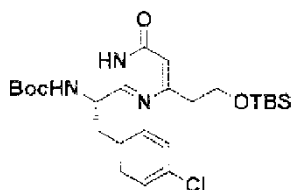
n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
106-2		ácido (2S, 3R)-2-((<i>tert</i> -buroxicarbonil)-amino)-3-(4-metoxifenil)-butírico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,35 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,41 (9H, s), 3,22-3,29 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,47-4,50 (1H, m), 4,99-5,02 (1H, m), 6,84 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,15 (2H, d, J = 9,1 Hz).

Ejemplo de referencia 107

25

(S)-(1-(4-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)-2-(4-clorofenil)etil)carbamato de *tert*-butilo

[Producto quím. 132]



30

A una solución de (S)-(1-amino-3-(4-clorofenil)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (500 mg) en diclorometano (4,2 ml) a temperatura ambiente, se le añadió hexafluorofosfato de trietiloxonio (460 mg) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 23 horas. A la solución de reacción se le añadió un carbonato potásico saturado y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en metanol (4,2 ml), se añadieron a la misma cloruro de amonio (358 mg) y amoniaco/metanol (7,0 mol/l, 1,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El insoluble se retiró, la solución se concentró a presión reducida, y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 100 % - acetato de etilo: metanol = 4:1) para obtener (S)-(1-amino-3-(4-clorofenil)-1-iminopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo en forma de un producto amorfo incoloro (310 mg).

35

40

A una solución de (S)-(1-amino-3-(4-clorofenil)-1-iminopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (450 mg) en etanol (2,9 ml) a temperatura ambiente, se le añadieron 5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)pent-2-inoato de etilo (260 mg) y diisopropiletilamina (0,3 ml) y la mezcla se calentó a 125 °C con microondas durante 20 minutos. La solución de

45

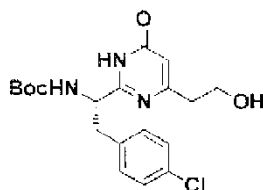
reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2 : 1 - 1 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (99,0 mg).

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,04 (6H, s), 0,87 (9H, s), 1,39 (9H, s), 2,72 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,98-3,12 (1H, m), 3,16-3,28 (1H, m), 3,90 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,70-4,88 (1H, m), 5,32 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,22 (1H, s), 7,09 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,22-7,27 (3H, m).

Ejemplo de referencia 108

10 (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-(2-hidroxi)etil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)etil)carbamato de *tert*-butilo

[Producto quím. 133]



15 A una solución de (S)-1-(4-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)-2-(4-clorofenil)etil)carbamato de *tert*-butilo (102 mg) en tetrahidrofuran (0,25 ml), se le añadieron ácido acético (1,0 ml) y agua (0,25 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después, a 50 °C durante 52 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1 : 4 - acetato de etilo 100 %) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (57,0 mg).

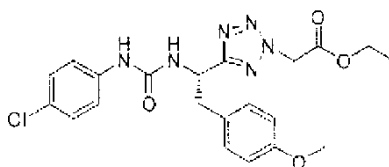
20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,39 (9H, s), 2,77 (2H, t, J = 5,4 Hz), 2,98-3,10 (1H, m), 3,16-3,26 (1H, m), 3,90 (2H, c, J = 5,7 Hz), 4,76-4,84 (1H, m), 5,20-5,40 (1H, m), 6,20 (1H, s), 7,08 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,22-7,27 (2H, m).

25 Ejemplo 109-1

(S)-2-(5-(1-(3-(4-clorofenil)ureido)-2-(4-metoxifenil)etil)-2H-tetrazol-2-il)acetato de etilo

[Producto quím. 134]

30



35 A una solución de (S)-2-(5-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(4-metoxifenil)etil)-2H-tetrazol-2-il)acetato de etilo (454 mg) en dioxano (1,20 ml), se le añadió cloruro de hidrógeno (2,8 ml, solución 4 mol/l de dioxano) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró para obtener clorhidrato de (S)-2-(5-(1-amino-2-(4-metoxifenil)etil)-2H-tetrazol-2-il)acetato de etilo en forma de un aceite de color amarillo (383 mg). A una solución de clorhidrato de (S)-2-(5-(1-amino-2-(4-metoxifenil)etil)-2H-tetrazol-2-il)acetato de etilo (342 mg) en acetato de etilo (4,00 ml), se le añadieron un hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (1,70 ml) e isocianato de *p*-clorofenilo (172 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió isocianato de *p*-clorofenilo (34,2 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua y después, salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetona : hexano = 1 : 5), y el producto en bruto resultante se lavó con acetato de etilo-hexano para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (377 mg).

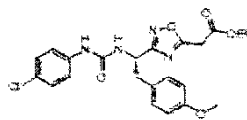
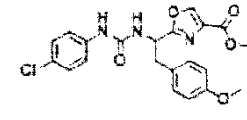
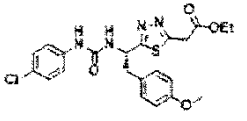
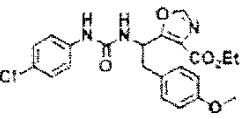
45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,17 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,05-3,16 (2H, m), 3,69 (3H, s), 4,18 (2H, dd, J = 6,7, 14,1 Hz), 5,31 (1H, dd, J = 7,3, 15,3 Hz), 5,78 (2H, s), 6,78 (3H, m), 7,01 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,74 (1H, s).

50 Ejemplos 109-2 a 109-26 y Ejemplos de referencia 109-28 a 109-35

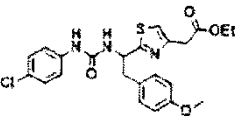
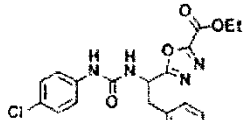
Los siguientes Ejemplos 109-2 a 109-26 y los Ejemplos de referencia 109-28 a 109-35 se obtuvieron usando cada uno el correspondiente material de partida con el mismo procedimiento como en el Ejemplo 109-1.

Las estructuras y los datos espectrales se muestran en las Tablas 48 y 57.

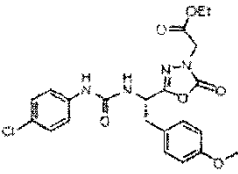
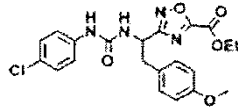
[Tabla 48]

n.º de ej.	Estr.	Nombre químico	D.F.
109-2		(S)-2-(3-{1-[3-(4-clorofenil)ureido]-2-(4-metoxifenil)etil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)acetato de etilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,30 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,09-3,23 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,96 (2H, s), 4,25 (2H, c, J = 7,3 Hz), 5,19 (1H, m), 5,44 (1H, m), 6,43 (1H, m), 6,77 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,96 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,14-7,24 (4H, m).
109-3		2-(1-(3-(4-clorofenil)-ureido)-2-(4-metoxifenil)-etil)oxazol-4-carboxilato de metilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,01 (1H, m), 3,14 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,82 (3H, s), 5,35 (1H, m), 5,73 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,72 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,97 (1H, s), 7,11 (4H, m), 8,22 (1H, s).
109-4		(S)-2-(5-(1-(3-(4-clorofenil)-ureido)-2-(4-metoxifenil)etil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetato de etilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,28 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,27 (1H, dd, J = 13,9, 7,9 Hz), 3,37 (1H, dd, J = 13,9, 6,7 Hz), 3,76 (3H, s), 4,11 (2H, s), 4,22 (2H, c, J = 7,3 Hz), 5,67 (1H, m), 6,41 (1H, d a, J = 7,9 Hz), 6,78 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,39 (1H, s a).
109-5		5-(1-(3-(4-clorofenil)-ureido)-2-(4-metoxifenil)-etil)oxazol-4-carboxilato de etilo	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,96 (1H, m), 3,04 (1H, m), 3,69 (3H, s), 4,24 (2H, m), 5,64 (1H, m), 6,81 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,86 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,02 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,34 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,41 (1H, s), 8,74 (1H, s).

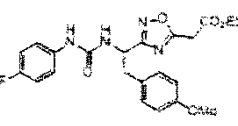
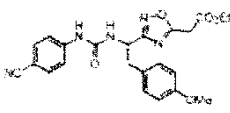
[Tabla 49]

n.º de ej.	Estr.	Nombre químico	P. D.
109-6		2-(2-;1-(3-(4-clorofenil)-ureido)-2-(4-metoxifenil)-etil)tiazol-4-il)acetato de etilo	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,19 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,05 (1H, dd, J = 13,9, 8,5 Hz), 3,17 (1H, dd, J = 13,9, 5,4 Hz), 3,69 (3H, s), 3,80 (2H, s), 4,10 (2H, c, J = 7,3 Hz), 5,19 (1H, m), 6,80 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,85 (1H, m), 7,08 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,24 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,34 (1H, s), 7,36 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,79 (1H, s a).
109-7		5-(1-(3-(4-clorofenil)-ureido)-2-(4-metoxifenil)-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,47 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,16-3,30 (2H, m), 3,76 (3H, s), 4,53 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,36 (1H, d a, J = 8,5 Hz), 5,58 (1H, m), 6,56 (1H, s a), 6,79 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,95 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,23 (4H, m).

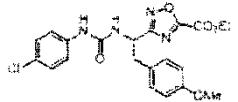
(continuación)

n.º de ej.	Estr.	Nombre químico	P. D.
109-8		(S)-2-(5-(1-(3-(4-clorofenil)ureido)-2-(4-metoxifenil)etil)-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il)acetato de etilo	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,18 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,94-3,08 (2H, m), 3,70 (3H, s), 4,14 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,61 (2H, s), 4,91-4,96 (1H, m), 6,74 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,85 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,25 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,37 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,73 (1H, s a).
109-9		3-(1-(3-(4-clorofenil)ureido)-2-(4-metoxifenil)etil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,47 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,20 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,55 (2H, c, J = 7,0 Hz), 5,05 (1H, d, J = 9,1 Hz), 5,52 (1H, m), 6,22 (1H, s), 0,80 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,13 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,24 (2H, d, J = 9,1 Hz).

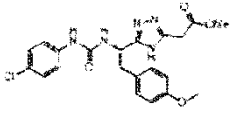
[Tabla 50]

n.º de ej.	Estr. Nombre químico	P. D.	
109-10		(S)-2-(3-{1-[3-(4-fluorofenil)ureido]-2-(4-metoxifenil)etil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)acetato de etilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,26 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,03 (1H, dd, J = 13,9, 6,7 Hz), 3,14 (1H, dd, J = 13,9, 6,1 Hz), 3,70 (3H, s), 3,90 (2H, s), 4,20 (2H, c, J = 7,3 Hz), 5,39-5,47 (1H, m), 5,85 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,71 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,87 (2H, t, J = 8,5 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,09-7,12 (2H, m), 7,37 (1H, s).
109-11		(S)-2-(3-{1-[3-(4-cianofenil)ureido]-2-(4-metoxifenil)etil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)acetato de etilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,30 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,01 (1H, dd, J = 13,9, 6,7 Hz), 3,17 (1H, dd, J = 13,9, 5,4 Hz), 3,72 (3H, s), 3,97 (2H, s), 4,24 (2H, c, J = 7,3 Hz), 5,38-5,48 (1H, m), 5,76 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,74 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,50 (1H, s).

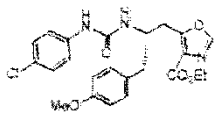
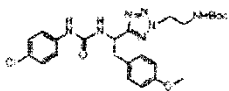
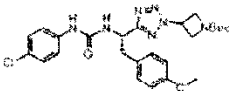
[Tabla 52]

n.º de ej.	Estr.	Nombre químico	D.F.
109-19		(S)-3-{1-[3-(4-clorofenil)ureido]-2-(4-metoxifenil)etil}-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,47 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,20 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,55 (2H, c, J = 7,0 Hz), 5,05 (1H, d, J = 5,1 Hz), 5,52 (1H, m), 6,22 (1H, s), 6,80 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,18 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,24 (2H, d, J = 9,1 Hz).

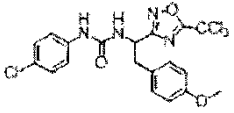
[Tabla 53]

n.º de ej.	Estr.	Nombre químico	D.F.
109-23		(S)-2-(5-(1-(3-(4-clorofenil)ureido)-2-(4-metoxifenil)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)acetato de metilo	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,98 (1H, dd, J = 13,9, 7,3 Hz), 3,05 (1H, dd, J = 13,9, 6,7 Hz), 3,64 (3H, s), 3,68 (3H, s), 3,79 (2H, s), 4,98-5,07 (1H, m), 6,65 (1H, s), 6,77 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (2H, dt, J = 8,5, 1,8 Hz), 7,37 (2H, dt, J = 8,5, 1,8 Hz), 8,78 (1H, s), 13,63 (1H, s).

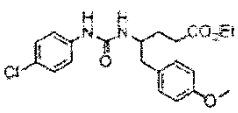
[Tabla 54]

n.º de ej.	Estr.	Nombre químico	D.F.
109-26		(S)-5-(2-(3-(4-clorofenil)ureido)-3-(4-metoxifenil)propil)-oxazol-4-carboxilato de etilo	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,19 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,72 (2H, dc, J = 26,9, 7,0 Hz), 3,08-3,35 (2H, m), 3,70 (3H, s), 4,14-4,25 (3H, m), 6,05 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,13 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,21 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,29 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,35 (1H, s), 8,47 (1H, s).
*109-28		(S)-2-(5-(1-(3-(4-clorofenil)ureido)-2-(4-metoxifenil)etil)-2H-tetrazol-2-il)-etil)carbamato de terc-butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,33 (9H, s), 3,00-3,12 (2H, m), 3,41 (2H, c, J = 6,1 Hz), 3,69 (3H, s), 4,64 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,28 (1H, c, J = 7,9 Hz), 6,75 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,80 (2H, d, J = 9,1 Hz), 6,96-7,05 (1H, m), 7,00 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,35 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,72 (1H, s a).
*109-29		(S)-3-(5-(1-(3-(4-clorofenil)ureido)-2-(4-metoxifenil)-etil)-2H-tetrazol-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,47 (9H, s), 3,17-3,28 (2H, m), 3,75 (3H, s), 4,37 (2H, dd, J = 9,8, 5,5 Hz), 4,43-4,49 (2H, m), 5,46 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,65 (1H, s), 6,75 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (4H, d, J = 13,9 Hz).
* Ejemplo de referencia.			

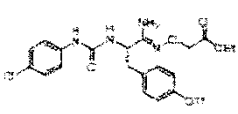
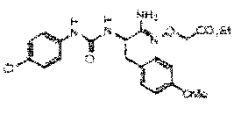
[Tabla 55]

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
109-32		1-(4-clorofenil)-3-(2-(4-metoxifenil)-1-(5-(triclorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,11 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,70 (3H, s), 5,21 (1H, c, J = 7,3 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,96 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,79 (1H, s).

(continuación)

n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
109-33		4-(3-(4-clorofenil)-ureido)-5-(4-metoxifenil)-pentanoato de etilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,23 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,65-1,77 (1H, m), 1,80-1,91 (1H, m), 2,32-2,49 (2H, m), 2,71-2,82 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,98 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,11 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,54 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,34 (1H, s), 6,83 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (4H, d, J = 8,5 Hz).

[Tabla 56]

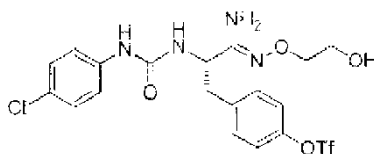
n.º de ref.	Estr.	Nombre químico	D.F.
109-34		(S,Z)-2-(((1-amino-2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-3-(4-((trifluorometil)sulfonil)-oxi)fenil)propilideno)amino)oxi)acetato de etilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,26 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,15-3,17 (2H, m), 4,17 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,41 (2H, s), 4,43 (1H, c, J = 7,1 Hz), 5,15 (2H, s a), 5,40 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,80 (1H, s a), 7,16-7,30 (8H, m).
109-35		(S,Z)-2-(((1-amino-2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-3-(4-metoxifenil)propilideno)amino)oxi)acetato de etilo	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,15 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,76 (1H, dd, J = 13,8, 7,3 Hz), 2,92 (1H, dd, J = 13,8, 5,8 Hz), 3,69 (3H, s), 4,07 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,34 (2H, s), 4,34-4,40 (1H, m), 5,90 (2H, s a), 6,19 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,80 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,9 Hz), 8,75 (1H, s).

5 Ejemplo de referencia 110

(S,Z)-4-(3-Amino-2-(3-(4-clorofenil)ureido)-3-((2-hidroxietil)imino)propil)feniltrifluorometanosulfonato

[Producto quím. 135]

10



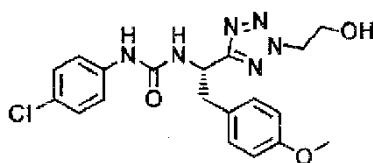
A una solución de (S,Z)-2-(((1-amino-2-[3-(4-clorofenil)ureido]-3-(4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)fenil)propilideno)amino)oxi)acetato de etilo (580 mg) en tetrahidrofurano (4,1 ml) en enfriamiento con hielo, se le añadió borohidruro de litio (solución de tetrahidrofurano 3 M, 1,71 ml) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4 : 1) para obtener el compuesto del título (350 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,91 (1H, dd, J = 14,1, 8,0 Hz), 3,07 (1H, dd, J = 14,1, 5,4 Hz), 3,48 (2H, c, J = 5,4 Hz), 3,75 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,43-4,49 (2H, m), 5,87 (2H, s a), 6,28 (1H, J = 8,5 Hz), 7,22-7,24 (2H, m), 7,34-7,40 (6H, m), 8,79 (1H, s a).

25 Ejemplo 1-1

(-)-(S)-1-(4-Clorofenil)-3-{1-[2-(2-hidroxietil)-2H-tetrazol-5-il]-2-(4-metoxifenil)etil}urea

[Producto quím. 136]



- 5 A una solución de (S)-{1-[2-(2-hidroxietyl)-2H-tetrazol-5-il]-2-(4-metoxifenil)etil}carbamato de *terc*-butilo (9,31 g) en 1,4-dioxano (26,0 ml), se le añadió 4 mol/l de cloruro de hidrógeno-1,4-dioxano (64,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto resultante.
- 10 A una suspensión del producto en bruto resultante en acetato de etilo (85,3 ml), se le añadieron un hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (40,0 ml) e isocianato de 4-clorofenilo (4,06 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se añadieron acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml) a la mezcla de reacción y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con a salmuera (90 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se trituró con acetato de etilo : hexano = 1 : 1 (90 ml) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (10,2 g).
- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,01-3,15 (2H, m), 3,68 (3H, s), 3,86 (2H, m), 4,65 (2H, m), 5,03 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,29 (1H, m), 6,76-6,82 (3H, m), 7,01 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,24 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,36 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,73 (1H, s). ESIMS (+) 417[M+H]⁺.
[α]_D²⁶ -19 (c 0,34, EtOH).

20 Ejemplos 1-2 a 1-77

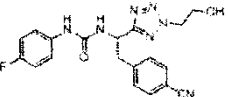
Los siguientes Ejemplos 1-2 a 1-77 se obtuvieron usando cada uno el correspondiente material de partida y reactivo con el mismo procedimiento como en el Ejemplo 1-1.

25 Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en la Tablas 58 - 78.

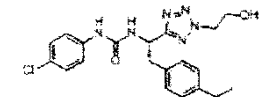
[Tabla 58]

n.º de ej.	Estr.	Nombre químico	D.F.
1-2		(S)-1-(4-fluorofenil)-3-{1-[2-(2-hidroxietyl)-2H-tetrazol-5-il]-2-(4-metoxifenil)etil}urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,87-3,14 (2H, m), 3,68 (3H, s), 3,86 (2H, m), 4,65 (2H, m), 5,05 (1H, m), 5,28 (1H, m), 6,77-6,85 (3H, m), 6,99-7,06 (4H, m), 7,34 (2H, m), 8,71 (1H, s a). ESIMS (+) 401 [M+H] ⁺ .
1-3		(S)-1-(4-cianofenil)-3-{1-[2-(2-hidroxietyl)-2H-tetrazol-5-il]-2-(4-metoxifenil)etil}urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,06 (1H, m), 3,14 (1H, m), 3,68 (3H, s), 3,86 (2H, m), 4,65 (2H, m), 5,05 (1H, t, J = 5,5 Hz), 5,29 (1H, m), 6,79 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,02 (3H, m), 7,51 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,64 (2H, d, J = 8,6 Hz), 9,16 (1H, s a). ESIMS (+) 408[M+H] ⁺ .
1-5		(S)-1-(4-clorofenil)-3-{2-(4-cianofenil)-1-[2-(2-hidroxietyl)-2H-tetrazol-5-il]etil}urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,19-3,36 (2H, m), 3,86 (2H, c, J = 5,4 Hz), 4,66 (2H, t, J = 5,4 Hz), 5,03 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,36-5,44 (1H, m), 6,88 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,32-7,37 (4H, m), 7,71 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,69 (1H, s). ESIMS (+) 412[M+H] ⁺ .

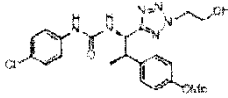
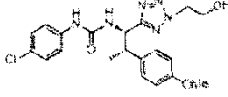
[Tabla 59]

n.º de ej.	Estr.	Nombre químico	D.F.
1-6		(S)-1-{2-(4-cianofenil)-1-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-tetrazol-5-il]-etil}-3-(4-fluorofenil)-urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,19-3,33 (2H, m), 3,86 (2H, c, J = 5,4 Hz), 4,66 (2H, t, J = 5,4 Hz), 5,03 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,36-5,44 (1H, m), 6,82 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,99-7,06 (2H, m), 7,30-7,36 (4H, m), 7,72 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,57 (1H, s). ESIMS (+) 396[M+H] ⁺

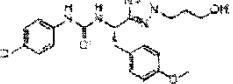
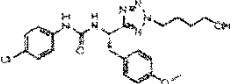
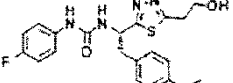
[Tabla 60]

n.º de ej.	Estr.	Nombre químico	P. D.
1-11		(S)-1-(4-clorofenil)-3-{2-(4-etilfenil)-1-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-tetrazol-5-il]etil}urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,23 (3H, t, J = 7,9 Hz), 2,53 (2H, c, J = 7,8 Hz), 3,05-3,17 (2H, m), 3,86 (2H, c, J = 5,5 Hz), 4,65 (2H, t, J = 5,5 Hz), 5,03 (1H, t, J = 5,5 Hz), 5,32 (1H, c, J = 7,8 Hz), 6,78 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,00 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,07 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,23 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,36 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,72 (1H, s). ESIMS (+) 415[M+H] ⁺

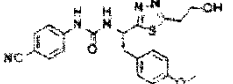
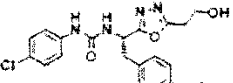
[Tabla 61]

n.º de ej.	Estr.	Nombre químico	D.F.
1-13		1-(4-clorofenil)-3-((1S,2R)-1-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-tetrazol-5-il]-2-(4-metoxifenil)propil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,25 (3H, d, J = 7,3 Hz), 3,22-3,31 (1H, m), 3,68 (3H, s), 3,81 (2H, c, J = 5,5 Hz), 4,60 (2H, d, J = 5,5 Hz), 5,01 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,25 (1H, dd, J = 6,7, 9,1 Hz), 6,76 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,84 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,96 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,37 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,80 (1H, a). ESIMS (+) 431[M-H] ⁺
1-14		1-(4-clorofenil)-3-((1S,2S)-1-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-tetrazol-5-il]-2-(4-metoxifenil)propil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,12 (3H, d, J = 7,2 Hz), 3,20-3,28 (1H, m), 3,69 (3H, s), 3,86 (2H, c, J = 5,5 Hz), 4,65 (2H, t, J = 5,5 Hz), 5,03 (1H, t, J = 5,5 Hz), 5,28 (1H, dd, J = 7,9, 9,1 Hz), 6,54-6,58 (1H, m), 6,81 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,03 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,22 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,32 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,71 (1H, s). ESIMS (+) 431[M+H] ⁺

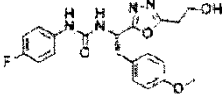
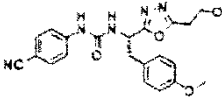
[Tabla 62]

n.º de ej.	Estr.	Nombre químico	D.F.
1-16		(+)-(S)-1-(4-clorofenil)-3-{1-[2-(3-hidroxiopropil)-2H-tetrazol-5-il]-2-(4-metoxifenil)-etil}urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,95-2,02 (2H, m), 3,08 (2H, d, J = 8,0 Hz), 3,36 (2H, dd, J = 5,5, 17,1 Hz), 3,68 (3H, s), 4,66 (3H, t, J = 7,4 Hz), 5,27 (1H, dd, J = 7,4, 15,3 Hz), 6,78 (3H, d, J = 8,6 Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,23 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,72 (1H, s). ESIMS (+) 431[M+H] ⁺ . [α] _D ²⁵ +12 (c 0,304, THF).
1-17		(+)-(S)-1-(4-clorofenil)-3-(1-(2-(3-hidroxiobutil)-2H-tetrazol-5-il)-2-(4-metoxifenil)-etil}urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,28-1,35 (2H, m), 1,84-1,91 (2H, m), 3,08 (2H, d, J = 6,8 Hz), 3,37 (2H, dd, J = 6,1, 11,6 Hz), 3,68 (3H, s), 4,47 (1H, t, J = 4,9 Hz), 4,62 (2H, t, J = 7,3 Hz), 5,27 (1H, dd, J = 7,3, 15,9 Hz), 6,77 (3H, m), 6,96 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,36 (2H, d, J = 9,2 Hz), 8,74 (1H, s). ESIMS (+) 445[M+H] ⁺ . [α] _D ²⁵ +11 (c 0,364, THF).
1-18		(S)-1-(4-fluorofenil)-3-{1-[5-(2-hidroxietil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(4-metoxifenil)-etil}urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,07-3,16 (3H, m), 3,24 (1H, dd, J = 13,9, 5,4 Hz), 3,66-3,71 (5H, m), 4,99 (1H, t, J = 5,1 Hz), 5,32 (1H, m), 6,84 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,93 (1H, m), 7,03 (2H, m), 7,15 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,40 (2H, m), 8,65 (1H, s a). ESIMS (+) 417[M+H] ⁺ .

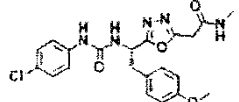
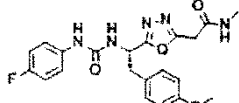
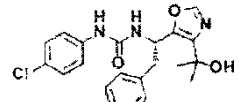
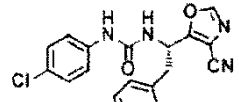
[Tabla 63]

n.º de ej.	Estr.	Nombre químico	D.F.
1-19		(S)-1-(4-ciano-fenil)-3-{1-[5-(2-hidroxi-etil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(4-metoxifenil)-etil}urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,09-3,17 (3H, m), 3,25 (1H, m), 3,66-3,71 (5H, m), 5,00 (1H, t, J = 4,8 Hz), 5,35 (1H, m), 6,83 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,21 (1H, m), 7,52 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,65 (2H, d, J = 9,1 Hz), 9,17 (1H, s a). ESIMS (+) 424[M+H] ⁺ .
1-20		(S)-1-(4-clorofenil)-3-{1-[5-(2-hidroxi-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(4-metoxifenil)etil}urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,95 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,03-3,16 (2H, m), 3,70 (3H, s), 3,73 (2H, m), 4,92 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,20 (1H, m), 6,82 (3H, m), 7,08 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,25 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,37 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,77 (1H, s). ESIMS (+) 417[M+H] ⁺ .

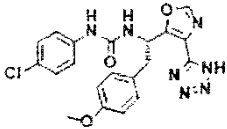
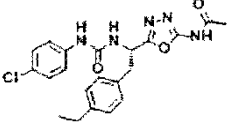
(continuación)

n.º de ej.	Estr.	Nombre químico	D.F.
1-21		(S)-1-(4-fluorofenil)-3-{1-[5-(2-hidroxi-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(4-metoxifenil)etil}urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,95 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,03-3,16 (2H, m), 3,70 (3H, s), 3,73 (2H, m), 4,92 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,20 (1H, m), 6,77 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,82 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,01-7,10 (4H, m), 7,34 (2H, m), 8,66 (1H, s). ESIMS (+) 401[M+H] ⁺ .
1-22		(S)-1-(4-cianofenil)-3-{1-[5-(2-hidroxi-etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(4-metoxi-fenil)etil}urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,95 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,04-3,18 (2H, m), 3,69 (3H, s), 3,73 (2H, m), 4,92 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,22 (1H, m), 6,82 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,66 (2H, d, J = 8,5 Hz), 9,16 (1H, s). ESIMS (+) 408[M+H] ⁺ .

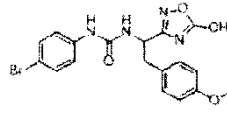
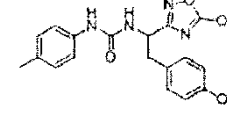
[Tabla 64]

n.º de ej.	Estr.	Nombre químico	D.F.
1-23		(S)-2-(5-{1-[3-(4-clorofenil)ureido]-2-(4-metoxifenil)etil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-metilacetamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,61 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,03-3,16 (2H, m), 3,70 (3H, s), 3,81 (2H, s), 5,21 (1H, m), 6,81 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,87 (1H, m), 7,08 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,25 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,37 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,19 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,79 (1H, m). ESIMS (+) 444[M+H] ⁺ .
1-24		(S)-2-(5-{1-[3-(4-fluorofenil)ureido]-2-(4-metoxifenil)etil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-metilacetamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,61 (3H, d, J = 4,2 Hz), 3,02-3,16 (2H, m), 3,70 (3H, s), 3,81 (2H, s), 5,21 (1H, m), 6,81 (3H, m), 7,04 (2H, m), 7,09 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,34 (2H, m), 8,19 (1H, m), 8,69 (1H, s). ESIMS (+) 428[M+H] ⁺ .
1-25		(S)-1-(4-clorofenil)-3-{1-[4-(2-hidroxi-propan-2-il)oxazol-5-il]-2-(4-metoxifenil)etil}urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,15 (3H, s), 1,36 (3H, s), 3,00 (2H, m), 3,67 (3H, s), 5,30 (1H, s), 5,54 (1H, m), 6,79 (3H, m), 7,00 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,35 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,13 (1H, s), 8,65 (1H, s). ESIMS (+) 430[M+H] ⁺ .
1-26		(S)-1-(4-clorofenil)-3-[1-(4-cianooxazol-5-il)-2-(4-metoxifenil)-etil]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,10 (2H, m), 3,70 (3H, s), 5,16 (1H, m), 6,84 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,98 (1H, m), 7,10 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,62 (1H, s), 8,79 (1H, m). ESIMS (+) 397[M+H] ⁺ .

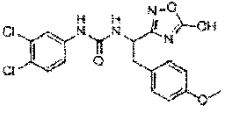
[Tabla 65]

n.º de ej.	Estr.	Nombre químico	D.F.
1-27		(S)-1-{1-[4-(1H-tetrazol-5-il)-oxazol-5-il]-2-(4-metoxifenil)etil}-3-(4-clorofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,11 (2H, m), 3,67 (3H, s), 5,72 (1H, m), 6,78 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,94 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,59 (1H, s), 8,79 (1H, s), 17,06 (1H, s a). ESIMS (+) 440[M+H] ⁺
1-28		(S)-N-(5-{1-[3-(4-clorofenil)ureido]-2-(4-etilfenil)etil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,13 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,08 (3H, s), 2,54 (2H, c, J = 7,3 Hz), 3,09 (1H, dd, J = 13,9, 7,9 Hz), 3,17 (1H, dd, J = 13,9, 6,1 Hz), 5,18 (1H, m), 6,84 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,10 (2H+2H, s), 7,24 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,37 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,76 (1H, s), 11,54 (1H, s a). ESIMS (+) 428[M+H] ⁺

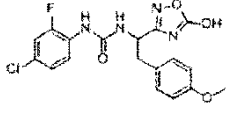
[Tabla 67]

n.º de ej.	Estr.	Nombre químico	D.F.
1-36		1-(4-bromofenil)-3-[1-(5-hidroxi-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(4-metoxifenil)etil]-urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,96 (1H, c, J = 7,5 Hz), 3,06 (1H, c, J = 7,5 Hz), 3,71 (3H, s), 4,87 (1H, c, J = 7,5 Hz), 6,58 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,86 (2H, d, J = 9,7 Hz), 7,13 (2H, d, J = 9,7 Hz), 7,31 (2H, d, J = 9,7 Hz), 7,38 (2H, d, J = 9,7 Hz), 8,79 (1H, s a), 12,53 (1H, s a). ESIMS (+) 432[M+H] ⁺
1-37		1-[1-(5-hidroxi-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(4-metoxifenil)-etil]-3-(p-tolil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,19 (3H, s), 2,96 (1H, c, J = 7,5 Hz), 3,05 (1H, c, J = 7,5 Hz), 3,71 (3H, s), 4,85 (1H, c, J = 7,5 Hz), 6,47 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,86 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,13 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,53 (1H, s a), 12,54 (1H, s a). ESIMS (+) 369[M+H] ⁺

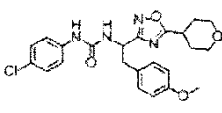
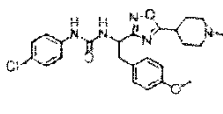
[Tabla 68]

n.º de ej.	Estr.	Nombre químico	D.F.
1-39		1-(3,4-diclorofenil)-3-[1-(5-hidroxi-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(4-metoxifenil)etil]-urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,97 (1H, c, J = 7,3 Hz), 3,07 (1H, c, J = 7,3 Hz), 3,70 (3H, s), 4,86 (1H, c, J = 7,5 Hz), 6,70 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,86 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,13 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,1, 2,4 Hz), 7,44 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,78 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,97 (1H, s), 12,4 (1H, s a). ESIMS (+) 421[M+H] ⁺

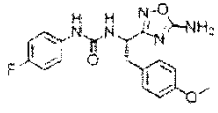
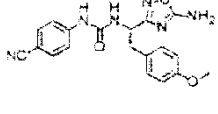
(continuación)

n.º de ej.	Estr.	Nombre químico	D.F.
1-41		1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-[1-(5-hidroxi-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(4-metoxifenil)-etil]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,95 (1H, c, J = 7,5 Hz), 3,07 (1H, c, J = 6,7 Hz), 3,71 (3H, s), 4,84-4,89 (1H, m), 6,87 (2H, c, J = 8,5 Hz), 7,08 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,12-7,16 (3H, m), 7,40 (1H, dd, J = 11,5, 3,0 Hz), 8,07 (1H, t, J = 9,1 Hz), 8,62 (1H, d, J = 2,4 Hz), 12,5 (1H, s a). ESIMS (+) 407 [M+H] ⁺

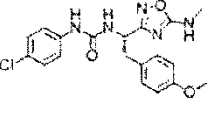
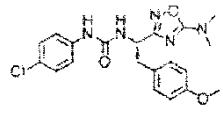
[Tabla 69]

n.º de ej.	Estr.	Nombre químico	P. D.
1-45		1-(4-clorofenil)-3-{2-(4-metoxifenil)-1-[5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]etil}urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,89-2,06 (4H, m), 3,10-3,25 (3H, m), 3,55 (2H, td, J = 11,5, 3,0 Hz), 3,77 (3H, s), 4,03 (2H, dt, J = 11,5, 3,6 Hz), 5,09 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,41 (1H, dd, J = 14,5, 6,7 Hz), 6,34 (1H, s), 6,78 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,96 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,17-7,26 (4H, m). ESIMS (+) 457 [M+H] ⁺
1-46		1-(4-clorofenil)-3-{2-(4-metoxifenil)-1-[5-(1-metilpiperazin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]etil}urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,66-1,80 (2H, m), 1,93-2,08 (4H, m), 2,16 (3H, s), 2,72 (2H, d, J = 7,9 Hz), 2,94-3,06 (3H, m), 3,69 (3H, s), 5,11 (1H, c, J = 7,3 Hz), 6,72 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,80 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,03 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,72 (1H, s). ESIMS (+) 470 [M+H] ⁺

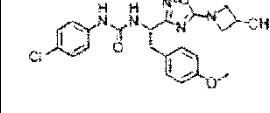
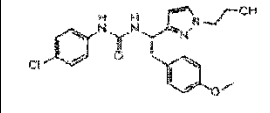
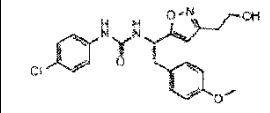
[Tabla 70]

n.º de ej.	Estr.	Nombre químico	D.F.
1-47		(S)-1-(1-(5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(4-fluorofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,87-3,02 (2H, m), 3,69 (3H, s), 4,81-4,90 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,82 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,00-7,07 (4H, m), 7,30-7,37 (2H, m), 7,78 (2H, s), 8,59 (1H, s). HRESIMS (+):372,14693 (372,12719 calculado para C1BH19FN503).
1-48		(S)-1-(1-(5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(4-cianofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,91-3,03 (2H, m), 3,69 (3H, s), 4,87 (1H, c, J = 7,3 Hz), 6,69 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,82 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,65 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,81 (2H, s), 9,09 (1H, s). HRESIMS (+):379,15126 (379,15186 calculado para C19H19N5O3).

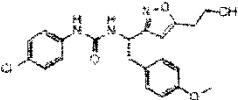
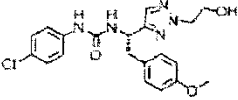
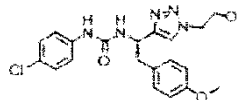
(continuación)

n.º de ej.	Estr.	Nombre químico	D.F.
1-49		(S)-1-(4-clorofenil)-3-(2-(4-metoxifenil)-1-(5-(metilamino)-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,93 (3H, d, J = 4,8 Hz), 2,98-3,10 (2H, m), 3,77 (3H, s), 4,95 (1H, dt, J = 8,5, 7,3 Hz), 6,62 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,26 (1H, c, J = 4,8 Hz), 8,76 (1H, s). HRESIMS (+):402,13356 (402,13329 calculado para C ₁₉ H ₂₁ CIN ₅ O ₄).
1-50		(S)-1-(4-clorofenil)-3-(1-(5-(dimetilamino)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(4-metoxifenil)-etil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,93-3,02 (2H, m), 3,07 (6H, s), 3,69 (3H, s), 4,87 (1H, dt, J = 3,5, 7,3 Hz), 6,56 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,82 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,07 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,68 (1H, s). HRESIMS (+):416,14885 (416,14894 calculado para C ₂₀ H ₂₃ CIN ₅ O ₄).

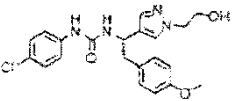
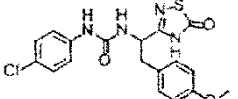
[Tabla 71]

n.º de ej.	Estr.	Nombre químico	D.F.
1-51		(S)-1-(4-clorofenil)-3-(1-(5-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(4-metoxifenil)-etil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,91-2,99 (2H, m), 3,69 (3H, s), 3,90-3,96 (2H, m), 4,32-4,39 (2H, m), 4,57-4,66 (1H, m), 4,89 (1H, c, J = 7,3 Hz), 5,90 (1H, c, J = 7,3 Hz), 6,59 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,82 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,66 (1H, s). HRESIMS (+):444,14459 (444,14386 calculado para C ₂₁ H ₂₃ CIN ₅ O ₄).
1-52		(S)-1-(4-clorofenil)-3-(1-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-3-il)-2-(4-metoxifenil)etil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,93 (1H, dd, J = 13,9, 7,3 Hz), 3,01 (1H, dd, J = 13,9, 6,7 Hz), 3,65-3,72 (2H, m), 3,68 (3H, s), 4,07 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,84 (1H, t, J = 5,4 Hz), 4,96 (1H, c, J = 7,3 Hz), 6,03 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,42 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,77 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,57 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,64 (1H, s). ESIMS (+) 415 [M+H] ⁺ .
1-53		(S)-1-(4-clorofenil)-3-(1-(3-(2-hidroxietil)isoxazol-5-il)-2-(4-metoxifenil)-etil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,71 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,99 (1H, dd, J = 13,4, 8,6 Hz), 3,07 (1H, dd, J = 13,4, 6,1 Hz), 3,61-3,67 (2H, m), 3,71 (3H, s), 4,77 (1H, t, J = 5,2 Hz), 5,08-5,17 (1H, m), 6,25 (1H, s), 6,75 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,25 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,37 (2H, d, J = 9,2 Hz), 8,64 (1H, s). ESIMS (+) 416[M+H] ⁺ .

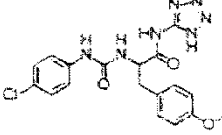
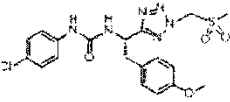
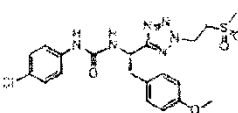
[Tabla 72]

n.º de ej.	Estr.	Nombre químico	D.F.
1-54		(S)-1-(4-clorofenil)-3-(1-(5-(2-hidroxi-etil)isoxazol-3-il)-2-(4-metoxifenil)etil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,85 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,96 (1H, dd, J = 13,9, 7,9 Hz), 3,05 (1H, dd, J = 13,9, 6,1 Hz), 3,63-3,69 (2H, m), 3,69 (3H, s), 4,84 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,00-5,09 (1H, m), 6,25 (1H, s), 6,63 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,81 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,36 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,66 (1H, s). ESIMS (+) 416[M+H] ⁺
1-55		(S)-1-(4-clorofenil)-3-(1-(2-(2-hidroxi-etil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(4-metoxifenil)etil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,69 (1H, s a), 3,09 (1H, dd, J = 13,9, 6,7 Hz), 3,15 (1H, dd, J = 13,9, 6,7 Hz), 3,78 (3H, s), 4,06 (2H, t, J = 4,8 Hz), 4,51 (2H, t, J = 4,8 Hz), 5,11 (1H, s), 5,26-5,34 (1H, m), 6,27 (1H, s), 6,79 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,33 (1H, s). HRESIMS (+): 416,14910 (416,14894 calculado para C ₂₀ H ₂₃ CIN ₅ O ₃).
1-56		(S)-1-(4-clorofenil)-3-(1-(1-(2-hidroxi-etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(4-metoxifenil)etil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,00 (1H, dd, J = 13,9, 6,7 Hz), 3,08 (1H, dd, J = 13,9, 6,7 Hz), 3,68 (3H, s), 3,69-3,76 (2H, m), 4,34 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,99 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,00-5,10 (1H, m), 6,60 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,79 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,79 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,61 (1H, s), 8,61 (1H, s). HRESIMS (+): 416,14967 (416,14894 calculado para C ₂₀ H ₂₃ CIN ₅ O ₃).

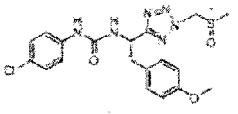
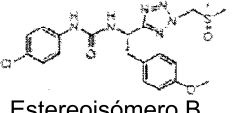
[Tabla 73]

n.º de ej.	Estr.	Nombre químico	D.F.
1-58		(S)-1-(4-clorofenil)-3-(1-(1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il)-2-(4-metoxifenil)etil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,87-3,02 (2H, m), 3,64-3,71 (2H, m), 3,69 (3H, s), 4,05 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,83 (1H, t, J = 5,4 Hz), 4,86-4,93 (1H, m), 6,37 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,80 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,32 (1H, s), 7,36 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,55 (1H, s), 8,46 (1H, s). HRESIMS (+): 415,15360 (415,15369 calculado para C ₂₁ H ₂₄ CIN ₄ O ₃).
1-59		1-(4-clorofenil)-3-(2-(4-metoxifenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol-3-il)etil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,92 (1H, dd, J = 13,9, 7,9 Hz), 3,05 (1H, dd, J = 13,9, 5,4 Hz), 3,70 (3H, s), 4,81 (1H, dd, J = 13,9, 7,9 Hz), 6,57 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,84 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,36 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,82 (1H, s), 12,98 (1H, s). ESIMS (+) 405[M+H] ⁺

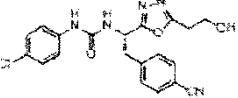
[Tabla 74]

n.º de ej.	Estr.	Nombre químico	D.F.
1-61		2-(3-(4-clorofenil)ureido)-3-(4-metoxifenil)-N-(1H-tetrazol-5-il)propanamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,75-2,85 (1H, m), 2,96-3,08 (1H, m), 3,69 (3H, s), 4,61 (1H, s), 6,41 (2H, s), 6,82 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,17 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,85 (1H, s), 10,59 (1H, s a). ESIMS (+) 416[M+H] ⁺
1-62		(-)-(S)-1-(4-clorofenil)-3-(2-(4-metoxifenil)-1-(2-((metilsulfonil)metil)-2H-tetrazol-5-il)etil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,09 (3H, s), 3,13 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,69 (3H, s), 5,33 (1H, c, J = 7,3 Hz), 6,45 (2H, s), 6,78 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,85 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,76 (1H, s). ESIMS (+) 465[M+H] ⁺ . [α] _D ²⁶ -27,5° (c 0,349, DMSO)
1-63		(-)-(S)-1-(4-clorofenil)-3-(2-(4-metoxifenil)-1-(2-(2-(metilsulfonil)metil)-2H-tetrazol-5-il)etil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,99 (3H, s), 3,08 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,69 (3H, s), 3,85 (2H, t, J = 6,7 Hz), 5,08 (2H, t, J = 6,7 Hz), 5,29 (1H, c, J = 7,5 Hz), 6,78 (3H, t, J = 8,5 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,36 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,72 (1H, s). LRMS (ESI+)[M+H] ⁺ 479. ESIMS (+) 479 [M+H] ⁺ . [α] _D ^{29,1} -13,49 (c 0,348, DMSO)

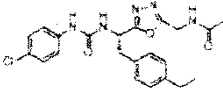
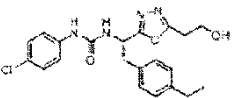
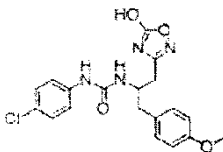
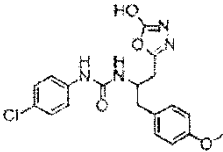
[Tabla 75]

n.º de ej.	Estr.	Nombre químico	D.F.
1-66	 Estereoisómero A	(-)-1-(4-clorofenil)-3-((1S)-2-(4-metoxifenil)-1-(2-((metilsulfonil)metil)-2H-tetrazol-5-il)etil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,63 (3H, s), 3,10-3,14 (2H, m), 3,68 (3H, s), 5,32 (1H, c, J = 7,5 Hz), 5,91 (2H, d, J = 13,3 Hz), 6,09 (1H, d, J = 13,3 Hz), 6,78 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,74 (1H, s). ESIMS (+) 449 [M+H] ⁺ . [α] _D ²⁹ -119,6° (c 0,350, DMSO)
1-67	 Estereoisómero B	(+)-1-(4-clorofenil)-3-((1S)-2-(4-metoxifenil)-1-(2-((metilsulfonil)metil)-2H-tetrazol-5-il)etil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,67 (3H, s), 3,11-3,16 (2H, m), 3,68 (3H, s), 5,33 (1H, c, J = 7,5 Hz), 5,92 (2H, d, J = 12,7 Hz), 6,10 (1H, d, J = 12,7 Hz), 6,77-6,82 (2H, m), 7,01 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,73 (1H, s a). ESIMS (+) 449 [M+H] ⁺ . [α] _D ²⁹ +72,01° (c 0,354, DMSO)

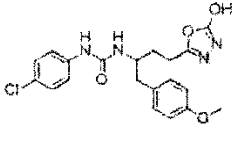
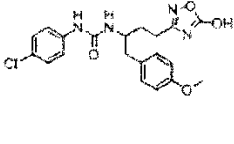
[Tabla 76]

n.º de ej.	Estr.	Nombre químico	D.F.
1-71		(-)-(S)-1-(4-clorofenil)-3-(2-(4-cianofenil)-1-(5-(2-hidroxietyl)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,08-3,11 (2H, m), 3,24 (1H, dd, J = 6,7, 14,1 Hz), 3,33 (1H, dd, J = 6,7, 14,1 Hz), 4,07 (2H, t, J = 5,5 Hz), 5,59 (1H, dd, J = 6,7, 15,3 Hz), 5,94 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,06 (1H, s), 7,22-7,24 (6H, m), 7,55 (2H, d, J = 8,0 Hz). ESIMS (+) 412[M+H] ⁺ . [α] _D ²⁶ -27 (c 0,261, EtOH).

[Tabla 77]

n.º de ej.	Estr.	Nombre químico	D.F.
1-72		(S)-N-((5-(3-(4-clorofenil)ureido)-2-(4-etilfenil)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il) metil)-acetamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,35 (3H, t, J = 7,9 Hz), 2,54 (2H, dd, J = 7,4, 15,3 Hz), 4,45 (2H, d, J = 5,5 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,08 (4H, dd, J = 4,9, 13,5 Hz), 7,25 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,36 (2H, d, J = 9,2 Hz), 8,59 (1H, t, J = 5,5 Hz), 8,82 (1H, s). FDMS (+) 441 [M] ⁺ .
1-73		(-)-(S)-1-(4-clorofenil)-3-(2-(4-etilfenil)-1-(5-(3-hidroxietyl)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,17 (3H, t, J = 8,0 Hz), 2,56 (2H, dd, J = 7,4, 15,3 Hz), 3,05 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,13 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,00 (2H, s), 5,50 (1H, dd, J = 6,7, 15,3 Hz), 6,21 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,96 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,13-7,19 (4H, m), 7,39 (1H, s). ESIMS (+) 415[M+H] ⁺ . [α] _D ²⁶ -15 (c 0,141, EtOH).
1-74		1-(4-clorofenil)-3-(1-(5-hidroxi-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-(4-metoxifenil)propan-2-il)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,59 (1H, dd, J = 15,1, 7,9 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 15,1, 4,8 Hz), 2,72-2,83 (2H, m), 3,70 (3H, s), 4,13-4,24 (1H, m), 6,16 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,55 (1H, s), 12,21 (1H, s). HRESIMS (+):403,11766 (403,11731 calculado para C ₁₉ H ₂₀ CIN ₄ O ₄).
1-75		1-(4-clorofenil)-3-(1-(5-hidroxi-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-(4-metoxifenil)propan-2-il)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,60 (1H, dd, J = 15,1, 7,9 Hz), 2,68-2,81 (3H, m), 3,70 (3H, s), 4,04-4,15 (1H, m), 6,19 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,86 (2F, d, J = 8,5 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,58 (1H, s), 12,02 (1H, s). HRESIMS (+):403,11694 (403,11731 calculado para C ₁₉ H ₂₀ CIN ₄ O ₄).

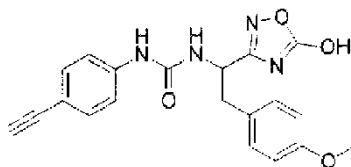
[Tabla 78]

n.º de ej.	Estr.	Nombre químico	D.F.
1-76		1-(4-clorofenil)-3-(4-(5-hidroxi-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-(4-metoxifenil)butan-2-il)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,54-1,66 (1H, m), 1,73-1,85 (2H, m), 2,51-2,62 (2H, m), 2,68 (2H, d, J = 6,7 Hz), 3,70 (3H, s), 3,79-3,90 (1H, m), 6,09 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,84 (1H, s), 7,12 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,46 (1H, s) 12,13 (1H, s). HRESIMS (+):413,13318 (417,13296 calculado para C ₂₀ H ₂₂ CIN ₄ O ₄).
1-77		1-(4-clorofenil)-3-(4-(5-hidroxi-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-(4-metoxifenil)butan-2-il)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSC-d ₆) δ 1,54-1,66 (1H, m), 1,76-1,86 (2H, m), 2,46-2,60 (2H, m), 2,68 (2H, d, J = 6,7 Hz), 3,70 (3H, s), 3,77-3,90 (1H, m), 6,08 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,84 (1H, s), 7,12 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,48 (1H, s), 12,10 (1H, s). HRESIMS (+):413,13393 (417,13296 calculado para C ₂₀ H ₂₂ CIN ₄ O ₄).

Ejemplo 2-1 (Referencia)

- 5 1-(4-Etínifenil)-3-(1-(5-hidroxi-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(4-metoxifenil)etil)urea

[Producto quím. 137]



- 10 A una solución de 4-etinilanilina (43,1 mg) en dimetilsulfóxido (1,0 ml), se le añadió carbodiimidazol (65,5 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de confirmar la desaparición del material de partida, se añadió una solución de clorhidrato de 3-[1-amino-2-(4-metoxifenil)etil]1,2,4-oxadiazol-5-ol (100 mg) en dimetilsulfóxido (1,0 ml) a la solución de reacción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se ajustó pH 3 mediante la adición de 1 mol/l de ácido clorhídrico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (15 ml) y después, salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El disolvente se retiró a presión reducida, y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 10 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (30,2 mg).
- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,97 (1H, dd, J = 13,6, 8,2 Hz), 3,06 (1H, dd, J = 13,6, 5,4 Hz), 3,70 (3H, s), 3,99 (1H, s), 4,86 (1H, c, J = 7,3 Hz), 6,61 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,31 (2H, c, J = 8,3 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,86 (1H, s a), 12,5 (1H, s a).

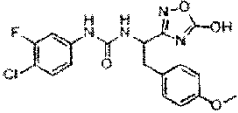
- 25 ESIMS (+) 379[M+H]
- ⁺
- .

Ejemplo 2-4

- 30 El Ejemplo 2-4 se obtuvo usando el correspondiente material de partida y reactivo con el mismo procedimiento como en el Ejemplo 2-1.

La estructura y los datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 79.

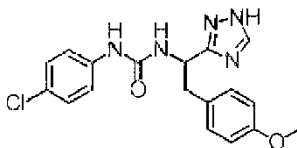
[Tabla 79]

n.º de ej.	Estr.	Nombre químico	D.F.
2-4		1-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(1-(5-hidroxi-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(4-metoxifenil)-etil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,96 (1H, dd, J = 13,3, 8,5 Hz), 3,06 (1H, dd, J = 13,2, 5,8 Hz), 3,70 (3H, s), 4,82-4,88 (1H, m), 6,68 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,39 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 12,7, 2,4 Hz), 9,01 (1H, s a), 12,52 (1H, s a). ESIMS (+) 407[M+H] ⁺

Ejemplo 3

5 1-(4-Clorofenil)-3-(2-(4-metoxifenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-3-il)etil)urea

[Producto quím. 138]



10

A una solución de 1-(4-clorofenil)-3-[1-ciano-2-(4-metoxifenil)etil]urea (100 mg) en etanol (0,15 ml), se le añadieron formohidrazida (36,4 ml) y etóxido sódico (0,60 mol/l de solución de etanol, 0,15 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después a 140 °C durante 1,5 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua a la misma y la mezcla se extrajo con cloroformo : metanol = 10 : 1. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El disolvente se retiró a presión reducida, y el sólido precipitado se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (57,1 mg).

15

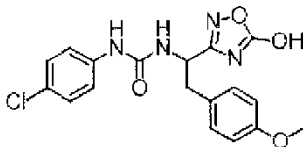
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,96-3,10 (2H, m), 3,67 (3H, s), 4,82-4,88 (1H, m), 5,07 (1H, c, J = 7,3 Hz), 6,57 (1H, s a), 6,77 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,95 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,24 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,36 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,73 (1H, s), 13,77 (1H, s). ESIMS (+) 372[M+H]⁺.

20

Ejemplo 5

25 1-(4-Clorofenil)-3-(1-(5-hidroxi-1,2,4-oxadiazol-3-il)-(2-(4-metoxifenil)etil)urea

[Producto quím. 139]



30

A una solución de 2-(3-(4-clorofenil)ureido-N'-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propanimidamida (100 mg) en N,N-dimetilformamida (1,4 ml) en enfriamiento con hielo, se le añadió piridina (0,03 ml), y después, cloroformato de etilo (0,03 ml) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El disolvente se retiró a presión reducida para obtener un líquido de color amarillo pálido.

35

A una solución del líquido de color amarillo pálido obtenido en xileno (1,4 ml), se le añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,04 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 30 minutos. A la solución de reacción

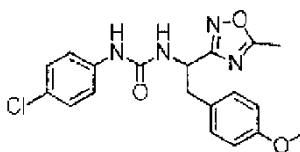
se le añadió una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El disolvente se retiró a presión reducida, el sólido precipitado se lavó con diisopropil éter, y después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2 : 1) para obtener el compuesto del título

5 en forma de un sólido de color amarillo pálido (21,0 mg).
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,95 (1H, dd, J = 13,9, 7,9 Hz), 3,05 (1H, dd, J = 13,9, 6,1 Hz), 3,70 (3H, s), 4,83 (1H, c, J = 7,3 Hz), 6,54 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,25 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,37 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,78 (1H, s), 12,45 (1H, s a).
 ESIMS (+) 389[M+H]⁺.

10 Ejemplo 6

1-(4-Clorofenil)-3-(2-(4-metoxifenil)-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)urea

15 [Producto quím. 140]



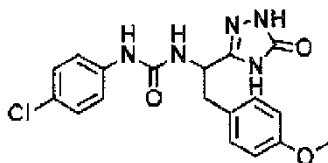
20 A una solución de 2-(3-(4-clorofenil)ureido-N'-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propanimidamida (100 mg) en etanol (4,5 ml), se le añadieron acetato de etilo (0,11 ml) y una solución de etóxido sódico (188 mg) en etanol (1,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, se añadió agua a la solución resultante y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El disolvente se retiró a presión reducida y el sólido precipitado se lavó con hexano : acetato de etilo = 1 : 1 para obtener el compuesto del título en forma de un

25 sólido de color amarillo pálido (47,0 mg).
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,58 (3H, s), 2,96-3,08 (2H, m), 3,69 (3H, s), 5,09 (1H, dd, J = 15,7, 7,3 Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,82 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,35 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,71 (1H, s). ESIMS (+) 387[M+H]⁺.

30 Ejemplo 7

1-(4-Clorofenil)-3-(2-(4-metoxifenil)-1-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)etil)urea

35 [Producto quím. 141]



40 Se agitó 1-[(2-carbamoilhidrazinil)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il]carbamato de *tert*-butilo (100 mg) en 2 mol/l de hidróxido sódico acuoso (1,14 ml) a reflujo durante 20 minutos. La solución de reacción se ajustó pH 3 mediante la adición de 1 mol/l de ácido clorhídrico y el sólido precipitado se recogió por filtración para obtener el producto en bruto resultante (66,6 mg). El producto en bruto resultante (66,6 mg) se disolvió en acetato de etilo (2 ml), se añadió a la misma 4 mol/l de hidrógeno cloruro/acetato de etilo (295 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se trituró con acetato de etilo para obtener un sólido de color blanco (45,0 mg). El sólido obtenido (40,0 mg) se disolvió en metanol (420 ml)-

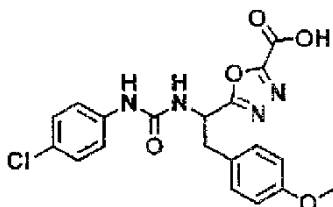
45 trietilamina (41,2 ml). A la solución en enfriamiento con hielo, se le añadió isocianato de 4-clorofenilo (23,4 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se ajustó pH 2 mediante la adición de 2 mol/l de ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 ml, x3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 ml), se secó con sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : metanol = 10 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5,7 mg).
 50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,89 (1H, m), 3,00 (1H, m), 3,69 (3H, s), 4,74 (1H, m), 6,76-6,86 (3H, m), 7,05 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,23 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,37 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,98 (1H, s), 11,14 (1H, s), 11,48 (1H, s a).
 ESIMS (+) 388[M+H]⁺.

Ejemplo 9-1

ácido 5-(1-(3-(4-clorofenil)ureido)-2-(4-metoxifenil)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxílico

5

[Producto quím. 142]



10 A una solución de 5-{1-[3-(4-clorofenil)ureido]-2-(4-metoxifenil)etil}-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (120 mg) en tetrahidrofurano (270 ml) - metanol (270 ml), se le añadió 2 mol/l de hidróxido sódico acuoso (270 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se ajustó pH 2 mediante la adición de 1 mol/l de ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 ml, x3). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 ml), se secó con sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se trituró con acetato de etilo : hexano = 1 : 4 para obtener el compuesto del título en forma de un

15

sólido de color blanco (78,1 mg).
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,89 (1H, dd, J = 13,9, 3,6 Hz), 3,07 (1H, m), 3,73 (3H, s), 5,06 (1H, m), 6,83 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,30 (1H, m), 7,39 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,03 (1H, s), 10,80 (1H, s a).

20

ESIMS (-) 415[M-H]⁻.

20

Ejemplos 9-2 a 9-6

Los siguientes Ejemplos 9-2 a 9-6 se obtuvieron usando cada uno el correspondiente material de partida con el mismo procedimiento como en el Ejemplo 9-1.

25

Las estructuras y los datos espectrales se muestran en las Tablas 82 y 83.

[Tabla 82]

n.º de ej.	Estr.	Nombre químico	D.F.
9-2		ácido 2-(1-(3-(4-clorofenil)-ureido)-2-(4-metoxifenil)-etil)oxazol-4-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,02-3,16 (2H, m), 3,69 (3H, s), 5,10 (1H, m), 6,82 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,88 (1H, m), 7,03 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,38 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,62 (1H, s), 8,84 (1H, s), 13,06 (1H, s a). ESIMS (+) 416 [M+H] ⁺ .
9-3		ácido 3-(1-(3-(4-clorofenil)ureido)-2-(4-metoxifenil)-etil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,05 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,81 (1H, m), 6,89 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,21-7,30 (5H, m), 7,41 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,91 (1H, s), 10,90 (1H, s a). ESIMS (-) 415[M-H] ⁻ .
9-4		ácido 5-(1-(3-(4-clorofenil)-ureido)-2-(4-metoxifenil)-etil)oxazol-4-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,99 (2H, m), 3,69 (3H, s), 5,64 (1H, m), 6,77-6,83 (3H, m), 7,01 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,34 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,35 (1H, s), 8,74 (1H, s), 13,14 (1H, s a). ESIMS (+) 416 [M+H] ⁺ .

(continuación)

n.º de ej.	Estr.	Nombre químico	D.F.
9-5		ácido (S)-5-(1-(3-(4-clorofenil)ureido)-2-(4-metoxifenil)-etil)oxazol-4-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,99 (2H, m), 3,69 (3H, s), 5,64 (1H, m), 6,77-6,83 (3H, m), 7,01 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,34 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,35 (1H, s), 8,74 (1H, s), 13,14 (1H, s a). ESIMS (+) 416[M+H] ⁺

[Tabla 83]

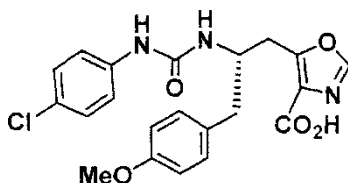
n.º de ej.	Estr.	Nombre químico	D.F.
9-6		ácido (S)-2-(5-(1-(3-(4-clorofenil)ureido)-2-(4-metoxifenil)etil)-2H-tetrazol-2-il)acético	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,12-3,23 (2H, m), 3,75 (3H, s), 5,38 (1H, dd, J = 15,9, 7,4 Hz), 5,70 (2H, s), 6,85 (3H, m), 7,07 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7-43 (2H, d, J = 9,2 Hz), 8,80 (1H, s). ESIMS (+) 431[M+H] ⁺

5 Ejemplo 10-1

ácido (-)-(S)-5-(2-(3-(4-clorofenil)ureido)-3-(4-metoxifenil)propil)oxazol-4-carboxílico

[Producto quím. 143]

10



15 A una solución de (S)-5-(2-(3-(4-clorofenil)ureido)-3-(4-metoxifenil)propil)oxazol-4-carboxilato de etilo (80 mg) en metanol (0,87 ml) en enfriamiento con hielo, se le añadió una solución de hidróxido de litio (5,0 mg) en agua (0,87 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. La solución de reacción se enfrió con hielo, se añadió a la misma 1 mol/l de ácido clorhídrico (0,4 ml) y el sólido precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (59 mg).

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,71 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,16 (3H, ddd, J = 28,0, 14,7, 6,5 Hz), 3,70 (3H, s), 4,20 (1H, c, J = 6,9 Hz), 6,14 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,12 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,20 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,29 (1H, s), 8,49 (1H, s).

ESIMS (+) 430[M+H]⁺.[α]_D²⁵ -19,80° (c 0,347, DMSO)

Ejemplo 10-2

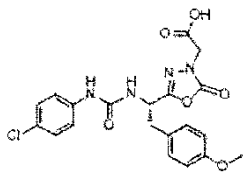
25

El siguiente Ejemplo 10-2 se obtuvo usando el correspondiente material de partida con el mismo procedimiento como en el Ejemplo 10-1.

La estructura y los datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 84.

30

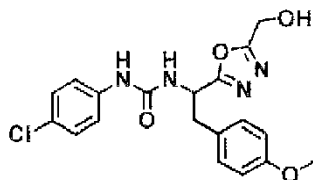
[Tabla 84]

n.º de ej.	Estr.	Nombre químico	D.F.
10-2		ácido (-)- <i>(S)</i> -2-(5-(1-(3-(4-clorofenil)ureido)-2-(4-metoxifenil)etil)-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il)acético	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,96-3,09 (2H, m), 3,70 (3H, s), 4,47 (2H, s), 4,94 (1H, td, J = 8,2, 6,3 Hz), 6,73 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,84 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,14 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,25 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,36 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,72 (1H, s). ESIMS (+) 445 [M+H] ⁺ . [α] _D ²⁷ -50,6° (c 0,345, EtOH)

Ejemplo 11-1

- 5 1-(4-Clorofenil)-3-(1-(5-(hidroximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)urea

[Producto quím. 144]



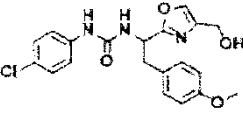
- 10 A una solución de 5-{1-[3-(4-clorofenil)ureido]-2-(4-metoxifenil)etil}-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (120 mg) en tetrahidrofurano (540 ml) - metanol (540 ml) en enfriamiento con hielo, se le añadió borohidruro sódico (33,3 mg) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2,5 horas. En enfriamiento con hielo, se añadieron agua (1 ml), un ácido cítrico saturado, acuoso (130 ml) y acetato de etilo (1 ml) a la solución de reacción y la mezcla se agitó. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (90,5 mg).
- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,08 (1H, m), 3,16 (1H, m), 3,70 (3H, s), 4,60 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,22 (1H, c a, J = 7,5 Hz), 5,87 (1H, t, J = 6,1 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,92 (1H, m), 7,10 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,37 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,80 (1H, s a).
- 20 ESIMS (+) 403[M+H]⁺.

Ejemplos 11-2 a 11-8

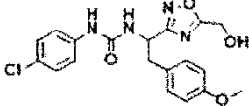
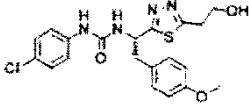
- 25 Los siguientes Ejemplos 11-2 a 11-8 se obtuvieron usando cada uno el correspondiente material de partida con el mismo procedimiento como en el Ejemplo 11-1.

Las estructuras y los datos espectrales se muestran en las Tablas 85 y 86.

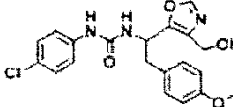
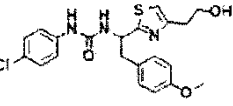
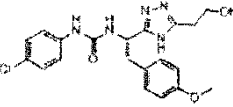
[Tabla 85]

n.º de ej.	Estr.	Nombre químico	D.F.
11-2		1-(4-clorofenil)-3-(1-(4-(hidroximetil)oxazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,06 (1H, m), 3,13 (1H, m), 3,71 (3H, s), 4,35 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,86 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,10 (1H, m), 6,58 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,81 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,03 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,20-7,25 (2H, m), 7,34-7,38 (2H, m), 7,75 (1H, s), 8,59 (1H, s). ESIMS (+) 402[M+H] ⁺ .

(continuación)

n.º de ej.	Estr.	Nombre químico	D.F.
11-3		1-(4-clorofenil)-3-(1-(5-(hidroximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(4-metoxifenil)etil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,03 (2H, m), 3,69 (3H, s), 4,71 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,11 (1H, c a, J = 7,5 Hz), 6,00 (1H, t, J = 6,1 Hz), 6,82 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,02 (1H, m), 7,03 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,37 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,98 (1H, s a). ESIMS (+) 403[M+H] ⁺
11-5		(S)-1-(4-clorofenil)-3-(1-(5-(2-hidroxietil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,08-3,16 (3H, m), 3,24 (1H, m), 3,66-3,71 (5H, m), 4,99 (1H, t, J = 5,1 Hz), 5,33 (1H, m), 6,83 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,95 (1H, m), 7,15 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,36 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,72 (1H, m). ESIMS (+) 433[M+H] ⁺

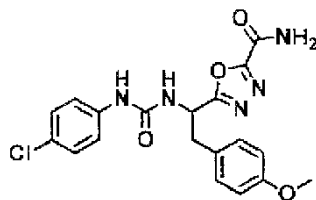
[Tabla 86]

n.º de ej.	Estr.	Nombre químico	D.F.
11-6		1-(4-clorofenil)-3-(1-(4-(hidroximetil)oxazol-5-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSC-d ₆) δ 2,94 (1H, m), 3,03 (1H, m), 3,69 (3H, s), 4,24 (2H, m), 4,99 (1H, m), 5,18 (1H, m), 6,75 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,80 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,35 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,20 (1H, s), 8,60 (1H, s). ESIMS (+) 402 [M+H] ⁺
11-7		1-(4-clorofenil)-3-(1-(4-(hidroxietil)-tiazol-5-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,84 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,03 (1H, dd, J = 13,9, 8,5 Hz), 3,19 (1H, dd, J = 13,9, 5,5 Hz), 3,66-3,72 (5H, m), 4,64 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,18 (1H, m), 6,81 (2H, d, J = 9,1 Hz), 6,86 (1H, m), 7,08 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,16 (1H, s), 7,24 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,36 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,79 (1H, s a). ESIMS (+) 432[M+H] ⁺
11-8		(S)-1-(4-clorofenil)-3-(1-(5-(2-hidroxietil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,81 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,98 (1H, dd, J = 13,4, 7,4 Hz), 3,05 (1H, dd, J = 13,4, 6,7 Hz), 3,68 (3H, s), 3,71 (3H, t, J = 6,8 Hz), 4,98-5,07 (1H, m), 6,60 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,77 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (2H, dt, J = 8,5, 1,8 Hz), 7,35 (2H, dt, J = 8,5, 1,8 Hz), 8,78 (1H, s). ESIMS (+) 416[M+H] ⁺

5 Ejemplo 12

5-(1-(3-(4-Clorofenil)ureido)-2-(4-metoxifenil)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida

[Producto quím. 145]



5

A una solución de 5-{1-[3-(4-clorofenil)ureido]-2-(4-metoxifenil)etil}-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (50,0 mg) en metanol (200 ml), se le añadió 7 mol/l de amoniaco/metanol (500 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se trituró con diisopropil éter para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (43,9 mg).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,89 (1H, dd, J = 13,9, 3,6 Hz), 3,07 (1H, m), 3,73 (3H, s), 5,11 (1H, t, J = 3,6 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,02 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,16 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,39 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,59 (1H, m), 7,84 (1H, s a), 8,03 (1H, s), 10,77 (1H, s a).

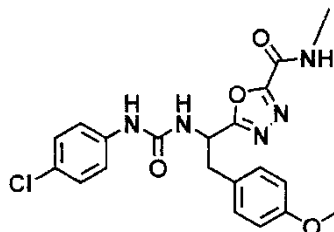
ESIMS (+) 416[M+H]⁺.

15 Ejemplo 13

5-(1-(3-(4-Clorofenil)ureido)-2-(4-metoxifenil)etil)-N-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida

[Producto quím. 146]

20



25 A una solución de 5-{1-[3-(4-clorofenil)ureido]-2-(4-metoxifenil)etil}-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (19,2 mg) en tetrahidrofurano (112 ml), se le añadió 2 mol/l de metilamina/tetrahidrofurano (250 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La suspensión de reacción se filtró y el sólido en el filtro se lavó con tetrahidrofurano para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (8,7 mg).

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,69 (3H, d, J = 4,8 Hz), 2,82 (1H, m), 3,04 (1H, m), 3,71 (3H, s), 5,13 (1H, m), 6,82 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,26 (1H, s), 8,73 (1H, m), 11,12 (1H, s a). ESIMS (+) 430[M+H]⁺.

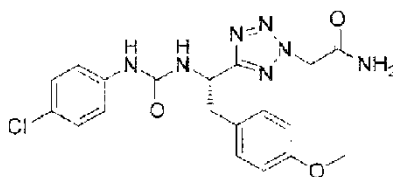
30

Ejemplo 14-1 (Referencia)

(+)-(S)-2-(5-{1-[3-(4-Clorofenil)ureido]-2-(4-metoxifenil)etil}-2H-tetrazol-2-il)acetamida

35

[Producto quím. 147]



40 A una solución de ácido (S)-2-(5-{1-[3-(4-clorofenil)ureido]-2-(4-metoxifenil)etil}-2H-tetrazol-2-il)acético (100 mg) en un disolvente mezcla de diclorometano (1,00 ml) y DMF (1,00 ml) en enfriamiento con hielo, se le añadieron 1-hidroxibenzotriazol (39,9 mg) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (50,3 mg) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción en enfriamiento con hielo, se le añadió amoniaco acuoso al 25 % (80,0 ml), y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante a día. A la mezcla de reacción en enfriamiento con hielo, se le añadieron 1-hidroxibenzotriazol

(34,9 mg) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (44,7 mg), y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1 : 3) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (19,5 mg).

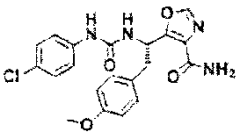
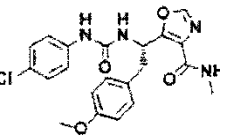
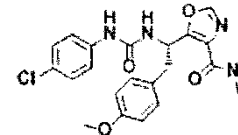
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,02-3,12 (2H, m), 3,68 (3H, s), 5,29 (1H, dd, J = 15,8, 8,6 Hz), 5,37 (2H, s), 6,76-6,80 (3H, m), 7,01 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,23 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,49 (1H, s), 7,80 (1H, s), 8,72 (1H, s). ESIMS (+) 430[M+H]⁺.
[α]_D²⁶ +14 (c 0,092, DMSO).

Ejemplos 14-2 a 14-4

Los siguientes Ejemplos 14-2 a 14-4 se obtuvieron usando cada uno el correspondiente material de partida y reactivo con el mismo procedimiento como en el Ejemplo 14-1.

Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 87.

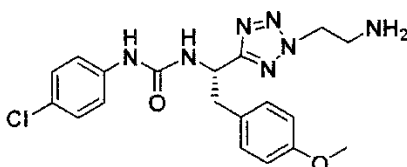
[Tabla 87]

n.º de ej.	Estr.	Nombre químico	D.F.
14-2		(S)-5-(1-(3-(4-clorofenil)ureido)-2-(4-metoxifenil)-etil)oxazol-4-carboxamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,02 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,68 (3H, s), 5,53 (1H, m), 6,79 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,96-7,08 (3H, m), 7,22 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,59 (1H, s), 7,69 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,99 (1H, s a). ESIMS (+) 415[M+H] ⁺ .
14-3		(S)-5-(1-(3-(4-clorofenil)ureido)-2-(4-metoxifenil)etil)-N-metil-oxazol-4-carboxamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,77 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,02 (2H, d, J = 7,9 Hz), 3,68 (3H, s), 5,52 (1H, m), 6,80 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,96-7,06 (3H, m), 7,22 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,30 (1H, m), 8,32 (1H, s), 8,99 (1H, s a). ESIMS (+) 429[M+H] ⁺ .
14-4		(S)-5-(1-(3-(4-clorofenil)ureido)-2-(4-metoxifenil)-etil)-N,N-dimetiloxazol-4-carboxamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,92 (3H, s a), 2,94-3,03 (5H, m), 3,69 (3H, s), 5,34 (1H, m), 6,80 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,86 (1H, m), 7,02 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,35 (1H, s), 8,88 (1H, s a). ESIMS (+) 443[M+H] ⁺ .

Ejemplo 15-1

(-)-(S)-1-{1-[2-(2-Aminoetil)-2H-tetrazol-5-il]-2-(4-metoxifenil)etil]-3-(4-clorofenil)urea

[Producto quím. 148]



A una solución de (S)-2-(5-(1-(3-(4-clorofenil)ureido)-2-(4-metoxifenil)etil)-2H-tetrazol-2-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (513 mg) en 1,4-dioxano (0,99 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno 4 N/dioxano (1,99 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida para obtener el clorhidrato en forma de un sólido de color blanco (535 mg).

5 El clorhidrato obtenido (346 mg) se disolvió en etanol (7,7 ml). En enfriamiento con hielo, se añadió hidróxido sódico acuoso (0,5 M, 1,53 ml) a la solución. El disolvente se retiró y el sólido resultante de color blanco se lavó con agua y éter dietílico para obtener el compuesto del título.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,48 (2H, s), 3,00 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,04-3,13 (2H, m), 3,68 (3H, s), 4,55 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,28 (1H, c, J = 7,5 Hz), 6,78 (3H, d, J = 9,2 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,36 (2H, d, J = 6,7 Hz), 8,74 (1H, s).

ESIMS (+) 416[M+H]⁺.

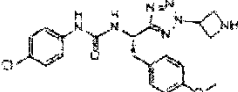
[α]_D²⁸ -17,7° (c 0,348, EtOH)

15 Ejemplo 15-2

El siguiente Ejemplo 15-2 se obtuvo usando el correspondiente material de partida con el mismo procedimiento como en el Ejemplo 15-1.

20 La estructura y los datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 89.

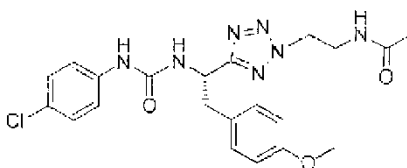
[Tabla 89]

n.º de ej.	Estr.	Nombre químico	D.F.
15-2		(-)-(S)-1-(1-(2-(azetidín-3-il)-2H-tetrazol-5-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(4-clorofenil)-urea	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,16-3,27 (2H, m), 3,75 (3H, s), 4,08 (2H, t, J = 8,3 Hz), 4,19 (2H, t, J = 7,3 Hz), 5,53-5,61 (2H, m), 5,68 (1-H. t, J = 6,7 Hz), 6,73 (1H, s), 6,74 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,92 (2H, 6, J = 8,6 Hz), 7,22 (4H, s). ESIMS (+) 428 [M+H] ⁺ . [α] _D ²⁸ -16,38° (c 0,348, EtOH)

Ejemplo 16

25 (-)-(S)-N-(2-(5-(1-(3-(4-Clorofenil)ureido)-2-(4-metoxifenil)etil)-2H-tetrazol-2-il)etil)acetamida

[Producto quím. 149]



30 A una solución de clorhidrato de (S)-1-{1-[2-(2-aminoetil)-2H-tetrazol-5-il]-2-(4-metoxifenil)etil}-3-(4-clorofenil)urea (100 mg) en piridina (0,44 ml) en enfriamiento con hielo, se le añadió anhídrido acético (0,22 ml) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadieron hielo y un ácido clorhídrico diluido (1 %) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con a salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (79,1 mg).

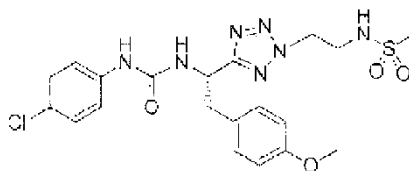
35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,90 (3H, s), 3,22 (2H, d, J = 6,1 Hz), 3,37-3,77 (2H, m), 3,76 (3H, s), 4,66 (2H, t, J = 5,4 Hz), 5,49-5,55 (2H, m), 5,80 (1H, s a), 6,69 (1H, s a), 6,76 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (4H d, J = 8,5 Hz). ESIMS (+) 458[M+H]⁺.

[α]_D²⁸ -30,1 (c 0,345, EtOH)

Ejemplo 17

45 (-)-(S)-N-(2-(5-(1-(3-(4-Clorofenil)ureido)-2-(4-metoxifenil)etil)-2H-tetrazol-2-il)etil)metanosulfonamida

[Producto quím. 150]



- 5 A una solución de clorhidrato de (S)-1-([1-[2-(2-aminoetil)-2H-tetrazol-5-il]-2-(4-metoxifenil)etil]-3-(4-clorofenil)urea (200 mg) en diclorometano (2,21 ml) en enfriamiento con hielo, se le añadieron trietilamina (0,13 ml) y cloruro de metanosulfonilo (0,034 ml) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió hielo y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con a salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo obtenido se purificó por
- 10 cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1 : 3) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (81,5 mg).

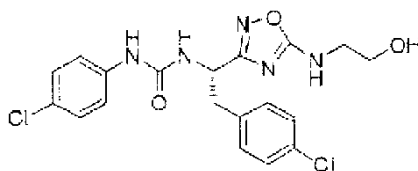
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,85 (3H, s), 3,02-3,13 (2H, m), 3,50 (2H, d, J = 5,4 Hz), 3,68 (3H, s), 4,72 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,29 (1H, c, J = 7,5 Hz), 6,77 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,80 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,31 (1H, s), 7,36 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,72 (1H, s).

- 15 ESIMS (+) 494[M+H]⁺.
[α]_D²⁹ -17,7 (c 0,350, EtOH)

Ejemplo 18-1 (Referencia)

- 20 (-)-(S)-1-(4-Clorofenil)-3-(2-(4-clorofenil)-1-(5-((2-hidroxi)etil)amino)-1,2,4-oxadiazol-3-il)etilurea

[Producto quím. 151]



- 25 A una solución de (S)-1-(4-clorofenil)-3-(2-(4-clorofenil)-1-(5-triclorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)etilurea (200 mg) en N,N-dimetilformamida (2,00 ml), se le añadió hidroxietilamina (80,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró, y después, el
- 30 residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol : acetato de etilo = 1 : 9) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (134 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,98-3,08 (2H, m), 3,27-3,31 (2H, m), 3,49-3,53 (2H, m), 4,80 (1H, t, J = 5,5 Hz), 4,92 (1H, dd, J = 16,5, 7,4 Hz), 6,59 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,24 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,30-7,37 (4H, m), 8,34 (1H, t, J = 5,5 Hz), 8,68 (1H, s).

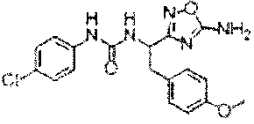
- 35 ESIMS (+) 436[M+H]⁺.
[α]_D²⁵ -64 (c 0,137, DMSO).

Ejemplos 18-2 y 18-18

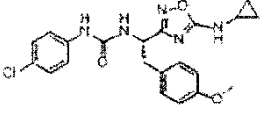
- 40 Los siguientes Ejemplos 18-2 y 18-18 se obtuvieron usando cada uno el correspondiente material de partida y el reactivo con el mismo procedimiento como en el Ejemplo 18-1.

Las estructuras y los datos espectrales se muestran en las Tablas 90 y 94.

[Tabla 90]

n.º de ej.	Estr.	Nombre químico	D.F.
18-2		1-(1-(5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(4-cloro-fenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,96 (2H, t, J = 13,9, 7,9 Hz), 3,69 (3H, s), 4,85 (1H, c, J = 6,7 Hz), 6,51 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,82 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,79 (2H, s), 8,72 (1H, s). ESIMS (+) 388[M+H] ⁺

[Tabla 94]

n.º de ej.	Estr.	Nombre químico	P. D.
18-18		(-)-(S)-1-(4-clorofenil)-3-(1-(5-(ciclo-propilamino)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(4-metoxifenil)-etil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,51-0,55 (2H, m), 0,69-0,73 (2H, m), 2,66-2,70 (1H, m), 2,97 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,69 (3H, s), 4,89 (1H, c, J = 7,9 Hz), 6,56 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,82 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (2H, dd J = 7,0, 2,1 Hz), 7,36 (2H, dd, J = 7,0, 2,1 Hz), 8,58 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,69 (1H, s). ESIMS (+) 428 [M+H] ⁺ [α] _D ²⁸ -10,9 (c 0,347, EtOH)

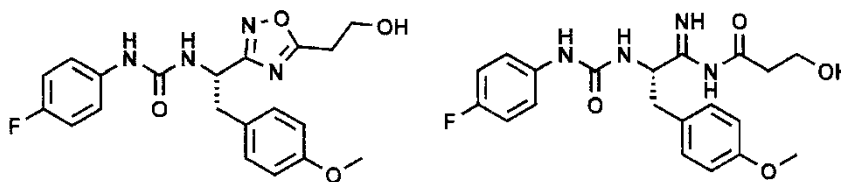
5 Ejemplo 26-1

(S)-1-(4-Fluorofenil)-3-{1-[5-(2-hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-(4-metoxifenil)etil}urea (A)

10

(S)-N-{2-[3-(4-Fluorofenil)ureido]-1-imino-3-(4-metoxifenil)propil}-3-hidroxiopropanamida (B) (no reivindicada)

[Producto quím. 152]



15 A una solución de (S)-2-(3-{1-[3-(4-fluorofenil)ureido]-2-(4-metoxifenil)etil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)acetato de etilo (100 mg) en un disolvente mezcla de metanol/tetrahidrofurano 1:1 (1 ml), se le añadió borohidruro sódico (130 mg) en varias veces para producir una solución de reacción. La solución de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. Se añadió un hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro.

20 El disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 20 : 1 - 1 : 20) para obtener los compuestos del título (S)-1-(4-fluorofenil)-3-{1-[5-(2-hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-(4-metoxifenil)etil}urea (A) (12,7 mg) y (S)-N-{2-[3-(4-fluorofenil)ureido]-1-imino-3-(4-metoxifenil)propil}-3-hidroxiopropanamida (B) (no reivindicado) (9,9 mg) cada uno en forma de un sólido de color blanco.

25

(S)-1-(4-fluorofenil)-3-{1-[5-(2-hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-(4-metoxifenil)etil}urea (A)

30

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,96-3,09 (4H, m), 3,69 (3H, s), 3,80 (2H, c, J = 6,1 Hz), 4,96 (1H, t, J = 5,1 Hz), 5,06-5,14 (1H, m), 6,64 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,81 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,01-7,06 (4H, m), 7,30-7,36 (2H, m), 8,60 (1H, s). ESIMS (+) 401[M+H]⁺

(S)-N-{2-[3-(4-fluorofenil)ureido]-1-imino-3-(4-metoxifenil)propil}-3-hidroxiopropanamida (B) (no reivindicada)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,61-1,77 (2H, m), 2,79-2,89 (1H, m), 2,91-3,01 (1H, m), 3,49 (2H, c, J = 6,1 Hz),

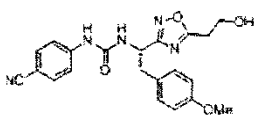
3,70 (3H, s), 4,48-4,54 (1H, m), 4,60-4,69 (1H, m), 5,49 (1H, t, J = 5,1 Hz), 6,30 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,84 (2H, d, J = 7,9 Hz), 6,95-7,06 (3H, m), 7,13 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,30-7,36 (2H, m), 8,62 (1H, s).
ESIMS (+) 403[M+H]⁺.

5 Ejemplo 26-3(A)

El siguiente Ejemplo 26-3(A) se obtuvo usando el correspondiente material de partida y reactivo con el mismo procedimiento como en el Ejemplo 26-1.

10 Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 100.

[Tabla 100]

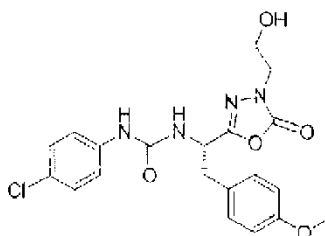
n.º de ej.	Estr.	Nombre químico	D.F.
26-3 (A)		(S)-1-(4-ciano-fenil)-3-{1-[5-(2-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-(4-metoxifenil)-etil}urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,98-3,09 (4H, m), 3,69 (3H, s), 3,80 (2H, c, J = 5,9 Hz), 4,96 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,07-5,16 (1H, m), 6,81 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,65 (2H, d, J = 8,5 Hz), 9,10 (1H, s). ESIMS (+) 408[M+H] ⁺ .

Ejemplo 29

15

(-)-(S)-1-(4-Clorofenil)-3-(1-(4-(2-hidroxi-etil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)urea

[Producto quím. 153]



20

Una solución de cloruro de litio (107 mg) y borohidruro sódico (95,7 mg) en un disolvente mezcla de metanol (0,42 ml) - THF (0,84 ml) se enfrió con hielo, y después, se añadió gota a gota una solución de (S)-2-(5-(1-(3-(4-clorofenil)ureido)-2-(4-metoxifenil)etil)-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il)acetato de etilo (300 mg) en tetrahidrofurano a la solución enfriada con hielo anterior durante 40 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 23 horas. La mezcla de reacción se ajustó pH 3 mediante la adición de ácido clorhídrico (1 %) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con a salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1 : 2 - 1 : 5) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (70 mg).

25

30

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,94-3,09 (2H, m), 3,57 (2H, c, J = 5,7 Hz), 3,63-3,66 (2H, m), 3,70 (3H, s), 4,85-4,94 (2H, m), 6,71 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,13 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,23-7,26 (2H, m), 7,34-7,37 (2H, m), 8,71 (1H, s).

ESIMS (+) 433[M+H]⁺.

[α]_D²⁷ -49,9 (c 0,353, EtOH)

35

A continuación, los resultados en apoyo de la disponibilidad del compuesto de la presente invención se mostrarán con referencia a los Ejemplos de Prueba.

<Ejemplo de Ensayo 1>

40

Prueba de medición de la actividad agonista en FPRL1 humano

(1-1) Construcción del vector de expresión de FPRL1 humano

El FPRL humano (SEQ ID NO: 3) se amplificó en una reacción de PCR a partir de ADNc derivado de una línea celular de leucemia monocítica THP-1 (TIB-202, ATCC) como molde usando un cebador directo que se muestra en la SEQ ID NO: 1, cebador inverso mostrado en la SEQ ID NO: 2, y KOD-plusver. 2 (KOD-211, TOYOBO CO., LTD.). El producto de PCR amplificado y el vector pCMV-script (212220, STRATAGENE) se digirieron con Hind III (1060A, Takara Bio Inc.) y XhoI (1094A, Takara Bio Inc.), y la digestión resultante se ligó con Ligation high ver. 2 (LGK-201, TOYOBO CO., LTD.). El producto de ligamiento se transformó en DH5 α (DNA-901, TOYOBO CO., LTD.), se cultivó en un medio LB que contiene kanamicina a 100 mg/ml y se purificó con el kit HiSpeed Plasmid Maxi (12662, QIAGEN).

(1-2) Construcción del vector de expresión de G α 15 humano

El G α 15 humano (SEQ ID NO: 6) se amplificó en una reacción de PCR a partir de ADNc derivado de una línea celular de leucemia mielóide HL-60 (CCL-240, ATCC) como molde usando un cebador directo que se muestra en la SEQ ID NO: 4, cebador inverso mostrado en la SEQ ID NO: 5, y KOD-plusver. 2. El producto de PCR amplificado y el vector pCMV-script se digirieron con Hind III y XhoI, y la digestión resultante se ligó con Ligation high ver. 2. El producto de ligamiento se transformó en DH5 α , se cultivó en un medio LB que contiene kanamicina a 100 mg/ml y se purificó con el kit HiSpeed Plasmid Maxi.

(2-1) Método para cultivar y subcultivar HEK293

HEK293 (JCRB9068, NIBIO) se cultivó en una incubadora de CO $_2$ al 5 % y 37 °C usando DMEM (11885-092, GIBCO) que contiene FBS al 10 % y 13Penicilina-estreptomocina (15140-122, GIBCO). El subcultivo se realizó de la siguiente manera: Las células que alcanzaron del 80 al 90 % de confluencia se lavaron con PBS(-), se separaron usando Tripsina-EDTA al 0,25 % (25200-072, GIBCO), se centrifugó, se resuspendió en un medio reciente y luego se sembró en un placa recubierta de colágeno de tipo 1 (4020-010, IWAKI) en una proporción dividida de 1 : 8 (cultivado durante 3 días).

(2-2) Introducción de vectores de expresión humanos FPRL1 y G α 15

Las HEK293 que alcanzaron del 80 al 90 % de confluencia se lavaron con PBS (-), se separaron usando Tripsina-EDTA al 0,25 %, se centrifugaron y se resuspendieron en un medio nuevo, excluyendo 13Penicilina-Estreptomocina. Las células se inocularon en una placa de 6 pocillos recubierta con colágeno de tipo 1 (4810-010, IWAKI) a 5×10^5 células/2,5 ml/pocillo y se cultivaron durante la noche. Al día siguiente, Los vectores de expresión FPRL1 y G α 15 humanos se introdujeron usando el reactivo de transfección Lipofectamine 2000 (11668-019, Life technologies). En primer lugar, los vectores de expresión humanos FPRL1 y G α 15 se diluyeron con medio de suero reducido Opti-MEM I (31985-070, GIBCO) a 2 mg/250 ml/pocillo y el reactivo de transfección Lipofectamine 2000 se diluyó con medio de suero reducido Opti-MEM I para ser 4 ml/250 ml/pocillo. Los vectores y el reactivo se difundieron suavemente y se incubaron a temperatura ambiente durante 5 minutos. La solución del vector se mezcló con el reactivo de transfección Lipofectamine 2000 en cantidades iguales. Para formar un complejo de los vectores y el reactivo de transfección Lipofectamine 2000, la mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 20 minutos y se añadió a 500 ml/pocillo al medio de células inoculadas. Las células tratadas se cultivaron durante 24 horas, se inocularon en una placa de 96 pocillos recubierta con poli-D-lisina (356640, BD Biosciences) a una densidad celular de 7×10^4 células/100 ml/pocillo, y se cultivaron durante otras 24 horas. Las células resultantes se usaron en una prueba de medición de movilización de calcio en las células.

(3) Evaluación de la actividad agonista en FPRL1 humano (Prueba de movilización de calcio en la célula)

Primero se pesó una cantidad apropiada de cada compuesto de prueba y se disolvió a 10^{-2} M por adición de dimetilsulfóxido (DMSO). Para el cálculo de un valor de CE $_{50}$ para la actividad agonista, cada solución de compuesto se diluyó en serie con DMSO en incrementos de 10 veces para obtener ocho soluciones con una concentración de 10^{-2} M a 10^{-9} M. La solución compuesta formada que tenía cada concentración se diluyó 100 veces con un tampón de ensayo contenido en el kit de ensayo de calcio Fluo-4 NW (F36206, Life Technologies), y se dispensó en una cantidad de 100 ml en una placa de 96 pocillos con una forma de fondo en V. La placa dispensada con soluciones del compuesto se colocó en Flexstation (Molecular Devices, LLC.) hasta la medición.

Posteriormente, los 10 ml de tampón de ensayo y los 100 ml de solución de probenecid (disueltos mediante la adición de 1 ml de tampón de ensayo a una solución madre de 250 mM) se mezclaron lo suficientemente y se disolvieron en una mezcla de colorante Fluo-4 NW. Se retiró el medio de células inoculadas el día anterior, se añadió la mezcla de colorante Fluo-4 NW disuelta en una cantidad de 90 ml/pocillo, y se produjo una reacción en la oscuridad a 37 °C durante 45 minutos. Las células después de la reacción y las microplacas para la adición del compuesto se establecieron en Flexstation, y se midió la variación en la intensidad de fluorescencia con el tiempo después de la adición del compuesto [cantidad de compuesto añadido = 10 ml (concentración final: 10^{-5} M a 10^{-12} M), longitud de onda de excitación: 485 nm, longitud de onda medida: 525 nm, 1,5 segundos x 54 lecturas]. Se calculó un valor restando un valor inicial durante la adición de DMSO al valor máximo de la unidad de fluorescencia relativa, y se analizó. Todos los datos de medición se analizaron con Prism 4, que era una herramienta de análisis

de datos. Como valor de CE₅₀, se calculó una concentración molar que dio como resultado una activación máxima del 50 %. Los valores de CE₅₀ de los compuestos de prueba resultantes se muestran en la Tabla I.

[Tabla I]

Compuesto a probar	CE ₅₀ de eficacia (nM)	Compuesto a probar	CE ₅₀ de eficacia (nM)
Ejemplo 1-1	0,25	Ejemplo 14-3	0,22
Ejemplo 1-5	0,57	Ejemplo 14-4	0,30
Ejemplo 1-11	0,22		
Ejemplo 1-20	0,17		
Ejemplo 1-73	0,73		
Ejemplo 1-75	1,41		

5 Tal como se ve en la Tabla I, los compuestos (I) de la presente invención o sus sales farmacológicamente aceptables presentan un efecto agonista de FPRL1 superior.

<Ejemplo de Ensayo 2>

10 Efecto de la inducción de lipopolisacáridos sobre la infiltración neutrofílica en el pulmón de ratón

Un compuesto a analizar se administró por vía oral a un ratón (BALB/c, macho), y después de 30 minutos, el ratón se colocó en un recipiente de plástico. El lipopolisacárido (0,3 mg/ml) disuelto en solución salina fisiológica se aerosolizó con un nebulizador de ondas ultrasónicas (NE-U17, OMRON Corporation), y se expuso al ratón durante 15 10 minutos. Después de 5 horas, el ratón anestesiado se sacrificó por desangrado. Se insertó una cánula en el tracto respiratorio y se realizó un lavado broncoalveolar (LBA) con 1 ml de NaCl líquido al 0,85 % que contenía citrato de sodio al 0,4 %. Esta operación se repitió 3 veces, para obtener un fluido de LBA. El fluido de LBA se centrifugó a 4 °C y 3200 g durante 5 minutos, y el sedimento se suspendió en una solución salina fisiológica que contenía BSA al 20 0,1%. Se contó el número de glóbulos blancos utilizando la solución de Turks con un microscopio, y se calculó el recuento total de glóbulos blancos. Los glóbulos blancos se fijaron en un portaobjetos de vidrio usando Cytospin 3 (Thermo BioAnalysis Japan K. K.). Las células se tiñeron con Diff-Quik (SYSMEX INTERNATIONAL REAGENTS CO., LTD.), y se contó su número con un microscopio, y se calculó la proporción de neutrófilos. La proporción de neutrófilos se multiplicó por el recuento total de glóbulos blancos para calcular el recuento total de neutrófilos. Un 25 efecto del compuesto a probar representa un porcentaje (%) de la proporción de supresión con respecto al recuento de neutrófilos en un control. Las proporciones de supresión de los compuestos de prueba resultantes se muestran en la Tabla II.

[Tabla II]

Compuesto a probar	Proporción de supresión (%)	Dosis (mg/kg)
Ejemplo 1-1	95,7	1
Ejemplo 1-15	95,7	3
Ejemplo 1-20	94	3

30 Tal como se ve en la Tabla II, los compuestos (I) de la presente invención o sus sales farmacológicamente aceptables tuvieron una acción superior de suprimir la infiltración de neutrófilos.

[Aplicabilidad industrial]

35 El compuesto de la presente invención tiene una acción superior de suprimir la infiltración de neutrófilos debido a un efecto agonista de FPRL1 superior, y por lo tanto es útil como agente terapéutico o profiláctico para la enfermedad inflamatoria, enfermedades crónicas de las vías respiratorias, cánceres, septicemia, síntomas alérgicos, infección por el retrovirus VIH, trastornos circulatorios, neuroinflamación, trastornos nerviosos, dolores, enfermedades 40 priónicas, amiloidosis, trastornos inmunes y similares.

[Texto libre de listado de secuencias]

<Listado de secuencias 1>

45 La SEQ ID NO: 1 es una secuencia de un cebador directo utilizado para la amplificación de ADN de FPRL1 humano (SEQ ID NO: 3), y se complementa con un sitio de reconocimiento Hind III.

<Listado de secuencias 2>

ES 2 791 340 T3

La SEQ ID NO: 2 es una secuencia de un cebador inverso utilizado para la amplificación de ADN de FPRL1 humano (SEQ ID NO: 3), y se complementa con un sitio de reconocimiento XhoI.

<Listado de secuencias 3>

5 La SEQ ID NO: 3 es un marco de lectura abierto (ORF) de FPRL1 humano, y es una secuencia de ADN de un sitio traducido en un aminoácido.

<Listado de secuencias 4>

La SEQ ID NO: 4 es una secuencia de un cebador directo utilizado para la amplificación de ADN de Gα15 humano (SEQ ID NO: 6), y se complementa con un sitio de reconocimiento Hind III.

<Listado de secuencias 5>

10 La SEQ ID NO: 5 es una secuencia de un cebador inverso utilizado para la amplificación de ADN de Gα15 humano (SEQ ID NO: 6), y se complementa con un sitio de reconocimiento XhoI.

<Listado de secuencias 6>

La SEQ ID NO: 6 es un marco de lectura abierto (ORF) de Gα15 humano, y es una secuencia de ADN de un sitio traducido en un aminoácido.

15

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.

20 <120> DERIVADOS DE UREA, O LAS SALES FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES

<130> 672907

<150> JP2015-107597

25 <151> 27/05/2015

<160> 6

<170> PatentIn versión 3.1

30

<210> 1

<211> 43

<212> ADN

<213> Artificial

35

<220>

<223> cebador de 5'

<400> 1

40 cgaagcttca ccatggaac caactctcc actcctctga atg 43

<210> 2

<211> 38

<212> ADN

<213> Artificial

45

<220>

<223> cebador de 3'

<400> 2

50 cgctcgagtc atattgcctt tattcaatg tcttcagg 38

<210> 3

<211> 1056

<212> ADN

<213> Ser humano

55

<220>

<223>

60

<400> 3

ES 2 791 340 T3

atggaacca acttctccac tcctctgaat gaatatgaag aagtgtccta tgagtctgct 60
 ggctacactg ttctgCGgat cctcccattg gtgggtgcttg gggtcacctt tgtcctcggg 120
 gtcctgggca atgggcttgt gatctgggtg gctggattcc ggatgacacg cacagtcacc 180
 accatctggt acctgaacct ggcctgggt gacttttctt tcacggccac attaccattc 240
 ctcatgtct ccatggccat gggagaaaaa tggccttttg gctggttcct gtgtaagtta 300
 attcacatcg tggTggacat caacctcttt ggaagtgtct tcttgattgg tttcattgca 360
 ctggaccgct gcatttTgtgt cctgcatcca gtctgggccc agaaccaccg cactgtgagt 420
 ctggccatga aggtgatcgt cggaccttgg attcttgctc tagtccttac cttgccagtt 480

 ttctctttt tgactacagt aactattcca aatggggaca catactgtac tttcaacttt 540
 gcatcctggg gtggcacccc tgaggagagg ctgaaggtgg ccattaccat gctgacagcc 600
 agagggatta tccggtttgt cattggcttt agcttgccga tgtccattgt tgccatctgc 660
 tatgggctca ttgcagccaa gatccacaaa aagggcTatga ttaaTccag ccgtccctta 720
 cgggtcctca ctgctgtggT ggcttctttc tTcatctgTt ggtttccctt tcaactggTt 780
 gcccttctgg gcaccgtctg gctcaaagag atgtTgttct atggcaagta caaaTcatt 840
 gacatcctgg ttaaccCaac gagctccctg gccttcttca acagctgcct caaccccatg 900
 ctttacgtct ttgtgggcca agacttccga gagagactga tccactccct gccaccagT 960
 ctggagaggg ccctgtctga ggactcagcc ccaactaatg acacggctgc caattctgct 1020
 tcacctcctg cagagactga gttacaggca atgtga 1056

5 <210> 4
 <211> 29
 <212> ADN
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> cebador de 5'

15 <400> 4
 cgaagcttca ccatggcccg ctgctgac 29

20 <210> 5
 <211>
 <212> ADN
 <213> Artificial

<400> 5
 cgctcgagtc acagcaggTt gatctgTcc 30

25 <210> 6
 <211> 1125
 <212> ADN
 <213> Ser humano

30 <220>
 <223>

ES 2 791 340 T3

<400> 6

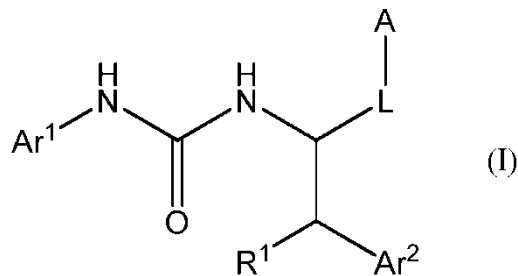
atggcccgct cgctgacctg gcgctgctgc ccctggtgcc tgacggagga tgagaaggcc 60
 gccgcccggg tggaccagga gatcaacagg atcctcttgg agcagaagaa gcaggaccgc 120
 ggggagctga agctgctgct tttgggccca ggcgagagcg ggaagagcac cttcatcaag 180
 cagatgcgga tcatccacgg cgccggctac tccgaggagg agcgcaaggg cttccggccc 240
 ctggtctacc agaacatctt cgtgtccatg cgggccatga tccaggccat ggagcggctg 300
 cagattccat tcagcaggcc cgagagcaag caccacgcta gcctggtcat gagccaggac 360

 ccctataaag tgaccacgtt tgagaagcgc tacgctgcgg ccatgcagtg gctgtggagg 420
 gatgccggca tccgggccta ctatgagcgt cggcgggaat tccacctgct cgattcagcc 480
 gtgtactacc tgtcccacct ggagcgcac accgaggagg gctacgtccc cacagctcag 540
 gacgtgctcc gcagccgcat gcccaacct ggcacaaacg agtactgctt ctccgtgcag 600
 aaaaccaacc tgcggatcgt ggacgtcggg ggccagaagt cagagcgtaa gaaatggatc 660
 cattgtttcg agaacgtgat cgccctcatc tacctggcct cactgagtga atacgaccag 720
 tgcctggagg agaacaacca ggagaaccgc atgaaggaga gcctcgatt gtttgggact 780
 atcctggaac taccctgggt caaaagcaca tccgtcatcc tctttctcaa caaaaccgac 840
 atcctggagg agaaaatccc cacctcccac ctggctacct atttcccag tttccagggc 900
 cctaagcagg atgctgaggc agccaagagg ttcatcctgg acatgtacac gaggatgtac 960
 accgggtgcg tggacggccc cgagggcagc aagaagggcg cacgatcccg acgcctcttc 1020
 agccactaca catgtgccac agacacacag aacatccgca aggtcttcaa ggacgtgcgg 1080
 gactcgggtc tcgcccgcta cctggacgag atcaacctgc tgtga 1125

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (I) o un hidrato, un solvato o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:

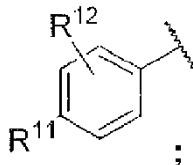
5



en la que

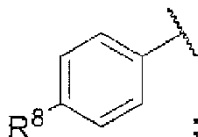
10 Ar¹ es C1a):

C1a)



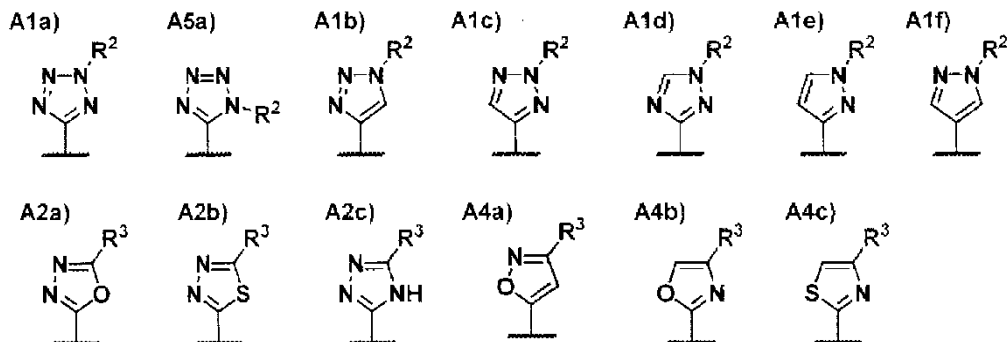
15 R¹¹ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo trifluorometilo o un grupo alquilo C₁ a C₃; R¹² es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; Ar² es B1aa):

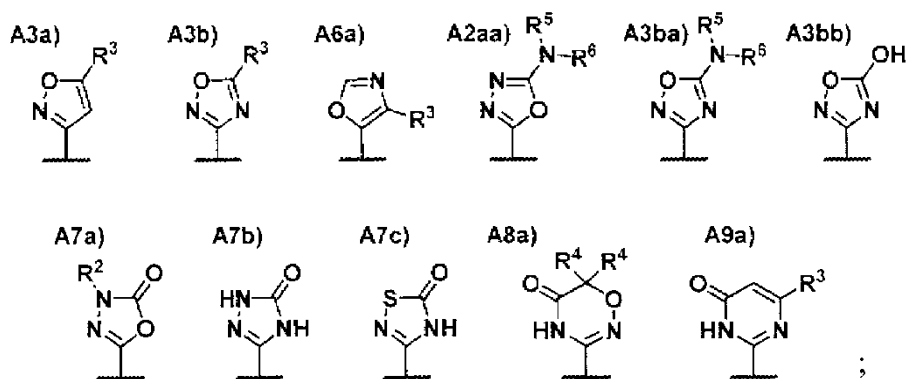
B1aa)



20 R⁸ es un grupo ciano, un grupo etilo, un grupo acetilo o un grupo alquilo C₁ a C₃;
 R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁ a C₃ o -CONXY;
 X e Y son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₃;
 L es un enlace sencillo o un alqueno C₁ a C₃; y

25 A es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes A1a), A1b), A1c), A1d), A1e), A1f), A2a), A2b), A2c), A2aa), A3a), A3b), A3ba), A3bb), A4a), A4b), A4c), A5a), A6a), A7a), A7b), A7c), A8a) y A9a):





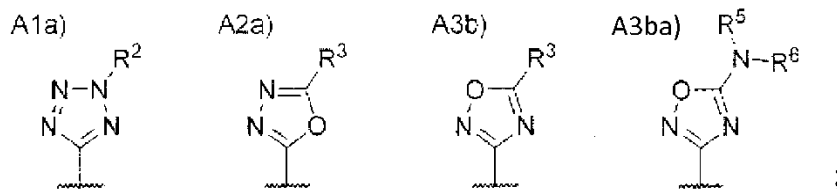
5 en donde cuando A es A1a), A1b), A1e), A1d), A1e), A1f), A5a) o A7a), R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₆ opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁ a C₃, un grupo carboxilo, un grupo alquilocarbonilo C₁ a C₃, un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₃, un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₃, un grupo amino, un grupo alquilamino C₁ a C₃, un grupo alquilsulfonilamino C₁ a C₃, un grupo acilamino C₁ a C₃, un grupo alquilaminocarbonilo C₁ a C₃ y un grupo heterociclilo;

10 cuando A es A2a), A2b), A2c), A4a), A4b), A4c), A3a), A3b), A6a) o A9a), R³ es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes i) a ix):

- i) un átomo de hidrógeno,
- ii) un átomo de halógeno,
- 15 iii) un grupo ciano,
- iv) un grupo carboxilo,
- v) un grupo alquilocarbonilo C₁ a C₆,
- vi) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁ a C₃,
- vii) un grupo alquilo C₁ a C₆ opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁ a C₃, un grupo acilo C₁ a C₃, un grupo carboxilo,
- 20 un grupo alquilocarbonilo C₁ a C₃, un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₃, un grupo amino, un grupo alquilamino C₁ a C₃, un grupo alquilsulfonilamino C₁ a C₃, un grupo acilamino C₁ a C₃, un grupo alquilaminocarbonilo C₁ a C₃ y un grupo heterociclilo,
- viii) -CONR⁵R⁶ en donde R⁵ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo acilo C₁ a C₆ o un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆, y R⁶ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₆, o R⁵ y R⁶ pueden formar juntos un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros,
- 25 ix) un grupo heterociclilo opcionalmente que tiene un sustituyente o sustituyentes;

cuando A es A2aa) o A3ba), R⁵ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo cicloalquilo C₃ a C₆, un grupo haloalquilo C₁ a C₆, un grupo acilo C₁ a C₆, un grupo hidroxiacilo C₁ a C₆ o un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆, y R⁶ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₆, o R⁵ y R⁶ pueden formar juntos un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros; y cuando A es A8a), R⁴ es un grupo alquilo C₁ a C₃.

35 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un hidrato, un solvato o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde en la fórmula (I), A es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes A1a), A2a), A3b) y A3ba):



40 cuando A es A1a), R² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁ a C₃ o un grupo hidroxialquilo C₁ a C₄; cuando A es A2a) o A3b), R³ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁ a C₃ o un grupo hidroxialquilo C₁ a C₄; y

cuando A es A2e), R⁵ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₃, y R⁶ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₆, o R⁵ y R⁶ pueden formar juntos un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros.

45 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un hidrato, un solvato o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde el compuesto representado por la fórmula (I) es (-)-(S)-1-(4-clorofenil)-3-{1-[2-(2-hidroxietyl)-2H-tetrazol-5-il]-2-(4-metoxifenil)etil}urea, (S)-1-(4-fluorofenil)-3-{1-[2-(2-hidroxietyl)-2H-tetrazol-5-il]-2-(4-metoxifenil)etil}urea,

- (S)-1-(4-cianofenil)-3-{1-[2-(2-hidroxietil)-2H-tetrazol-5-il]-2-(4-metoxifenil)etil}urea,
 (S)-1-(4-clorofenil)-3-{2-(4-cianofenil)-1-[2-(2-hidroxietil)-2H-tetrazol-5-il]etil}urea,
 (S)-1-(4-clorofenil)-3-{2-(4-etilfenil)-1-[2-(2-hidroxietil)-2H-tetrazol-5-il]etil}urea,
 1-(4-clorofenil)-3-{(1S,2R)-1-[2-(2-hidroxietil)-2H-tetrazol-5-il]-2-(4-metoxifenil)propil}urea,
 5 1-(4-clorofenil)-3-{(1S,2S)-1-[2-(2-hidroxietil)-2H-tetrazol-5-il]-2-(4-metoxifenil)propil}urea,
 (+)-(S)-1-(4-clorofenil)-3-{1-[2-(3-hidroxipropil)-2H-tetrazol-5-il]-2-(4-metoxifenil)etil}urea,
 (-)-(S)-1-(4-clorofenil)-3-(1-(2-(3-hidroxibutil)-2H-tetrazol-5-il)-2-(4-metoxifenil)etil)urea,
 (S)-1-(4-fluorofenil)-3-{1-[5-(2-hidroxietil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(4-metoxifenil)etil}urea,
 (S)-1-(4-clorofenil)-3-{1-[5-(2-hidroxietil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(4-metoxifenil)etil}urea,
 10 (S)-1-(4-fluorofenil)-3-{1-[5-(2-hidroxietil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(4-metoxifenil)etil}urea,
 (S)-1-(4-cianofenil)-3-{1-[5-(2-hidroxietil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(4-metoxifenil)etil}urea,
 (S)-2-(5-{1-[3-(4-clorofenil)ureido]-2-(4-metoxifenil)etil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-metilacetamida,
 (S)-2-(5-{1-[3-(4-fluorofenil)ureido]-2-(4-metoxifenil)etil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-metilacetamida,
 (S)-1-(4-clorofenil)-3-{1-[2-(3-hidroxipropan-2-il)oxazol-5-il]-2-(4-metoxifenil)etil}urea,
 15 (S)-N-(5-{1-[3-(4-clorofenil)ureido]-2-(4-etilfenil)etil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetamida,
 (S)-1-(2-(4-clorofenil)-1-[5-((metilsulfonil)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]etil)-3-(4-fluorofenil)urea,
 1-(4-clorofenil)-3-{2-(4-metoxifenil)-1-[5-(1-metilpiperazin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]etil}urea,
 (S)-1-(1-(5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(4-fluorofenil)urea,
 (S)-1-(1-(5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(4-cianofenil)urea,
 20 (S)-1-(4-clorofenil)-3-(2-(4-metoxifenil)-1-(5-(metilamino)-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)urea,
 (S)-1-(4-clorofenil)-3-(1-(5-(dimetilamino)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(4-metoxifenil)etil)urea,
 (S)-1-(4-clorofenil)-3-(1-(5-(3-hidroxiazetidín-1-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(4-metoxifenil)etil)urea,
 (S)-1-(4-clorofenil)-3-(1-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-3-il)-2-(4-metoxifenil)etil)urea,
 (S)-1-(4-clorofenil)-3-(1-(3-(2-hidroxietil)isoxazol-5-il)-2-(4-metoxifenil)etil)urea,
 25 (S)-1-(4-clorofenil)-3-(1-(5-(2-hidroxietil)isoxazol-3-il)-2-(4-metoxifenil)etil)urea,
 (S)-1-(4-clorofenil)-3-(1-(2-(2-hidroxietil)-2H-1,2,4-triazol-4-il)-2-(4-metoxifenil)etil)urea,
 (S)-1-(4-clorofenil)-3-(1-(1-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(4-metoxifenil)etil)urea,
 (S)-1-(4-clorofenil)-3-(1-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)-2-(4-metoxifenil)etil)urea,
 (-)-(S)-1-(4-clorofenil)-3-(2-(4-metoxifenil)-1-(2-((metilsulfonil)metil)-2H-tetrazol-5-il)etil)urea,
 30 (-)-(S)-1-(4-clorofenil)-3-(2-(4-metoxifenil)-1-(2-((metilsulfonil)metil)-2H-tetrazol-5-il)etil)urea,
 (-)-1-(4-clorofenil)-3-((1S)-2-(4-metoxifenil)-1-(2-((metilsulfonil)metil)-2H-tetrazol-5-il)etil)urea,
 (S)-1-(4-clorofenil)-3-(2-(4-clorofenil)-1-(5-(2-hidroxipropan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)urea,
 (S)-N-((5-(3-(4-clorofenil)ureido)-2-(4-etilfenil)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metilacetamida,
 (-)-(S)-1-(4-clorofenil)-3-(2-(4-etilfenil)-1-(5-(3-hidroxietil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)urea,
 35 ácido 5-(1-(3-(4-clorofenil)ureido)-2-(4-metoxifenil)etil)oxazol-4-carboxílico,
 ácido (S)-5-(1-(3-(4-clorofenil)ureido)-2-(4-metoxifenil)etil)oxazol-4-carboxílico,
 ácido (-)-(S)-2-(5-(1-(3-(4-clorofenil)ureido)-2-(4-metoxifenil)etil)-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il)acético,
 1-(4-clorofenil)-3-(1-(5-(hidroximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)urea,
 1-(4-clorofenil)-3-(1-(5-(hidroximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(4-metoxifenil)etil)urea,
 40 (S)-1-(4-clorofenil)-3-(1-(5-(2-hidroxietil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)urea,
 (S)-1-(4-clorofenil)-3-(1-(5-(2-hidroxietil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-(4-metoxifenil)etil)urea,
 (S)-5-(1-(3-(4-clorofenil)ureido)-2-(4-metoxifenil)etil)oxazol-4-carboxamida,
 (S)-5-(1-(3-(4-clorofenil)ureido)-2-(4-metoxifenil)etil)-N-metiloxazol-4-carboxamida,
 (S)-5-(1-(3-(4-clorofenil)ureido)-2-(4-metoxifenil)etil)-N,N-dimetiloxazol-4-carboxamida,
 45 (-)-(S)-1-(1-(2-(azetidín-3-il)-2H-tetrazol-5-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(4-clorofenil)urea,
 (-)-(S)-N-(2-(5-(1-(3-(4-clorofenil)ureido)-2-(4-metoxifenil)etil)-2H-tetrazol-2-il)etil)acetamida,
 (-)-(S)-N-(2-(5-(1-(3-(4-clorofenil)ureido)-2-(4-metoxifenil)etil)-2H-tetrazol-2-il)etil)metanosulfonamida,
 1-(1-(5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(4-clorofenil)urea,
 o
 50 (-)-(S)-1-(4-clorofenil)-3-(1-(4-(2-hidroxietil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)etil)urea.

4. Una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o un hidrato, un solvato o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

55 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o un hidrato, un solvato o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o un hidrato, un solvato o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias, enfermedades crónicas de las vías respiratorias, cánceres, septicemia, síntomas alérgicos, infección por el retrovirus VIH, trastornos circulatorios, neuroinflamación, trastornos nerviosos, dolores, enfermedades priónicas, amiloidosis y trastornos inmunitarios.

65 7. Una composición farmacéutica que contiene el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o un hidrato, un solvato o una sal farmacológicamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable, para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades crónicas de

las vías respiratorias, cánceres, septicemia, síntomas alérgicos, infección por el retrovirus VIH, trastornos circulatorios, neuroinflamación, trastornos nerviosos, dolores, enfermedades priónicas, amiloidosis y trastornos inmunitarios.