



SC
P
1



00 49694

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00349694 0000000

Folios: 91

Fecha (A/D): 2003-07-04 15:46:16

Trámite : 002 PATENTES D : 1 REGISTRADO/ 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social ASTRA ZENECA AB, sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Suecia.

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio SUECIA

Departamento o Estado

Dirección S-151 85 Södertälje, Suecia

Ciudad SÓDERTÄLJE

Teléfono 00946855326000

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia

Ciudad BOGOTA Teléfono 326 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Nils-Ake Bergman, Marcel Linschoten, Christer Westerlund y Thomas Antonsson.

Identificación

Dirección Todos Residentes en : AstraZeneca R&D Mölndal S-431 83 Mölndal , Suecia

Ciudad Mölndal Teléfono 00946855326000

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención " NUEVOS ANTAGONISTAS DEL NPY "

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País SE (32) Fecha 06-07-99 (31)No. Solicitud 9902596-7

Para Publicar a los ☒ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

- 6 ENE. 2001

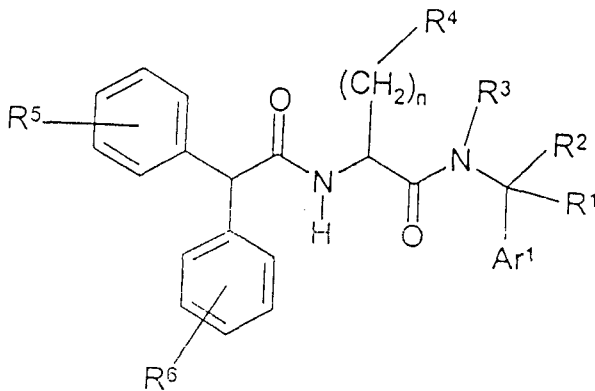
(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 61 K 31/165 11 31/44

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

NUEVOS ANTAGONISTAS DEL NPY

Se proporcionan compuestos de fórmula I,



Ce: ☐
Lo: ☐
Re: ☐
Re: ☐
Si: ☐
Co: ☐
Tr: ☐
en donde n, Ar¹, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen los significados suministrados en la sección de especificaciones, los cuales son útiles como antagonistas del neuropéptido Y, y en particular en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, por ejemplo la vasoconstricción.

Si se formula petición de prioridad ☐

Copia certificada de la primera solicitud: ☐

Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior

Traducción Simple ☐

Capítulo descriptivo ☒

Dibujos, planos necesarios ☐

Capítulo reivindicatorio ☒

Tarjeta archivo propietarios según formato ☒

Tarjeta archivo temático según formato ☒

Extracto para publicación según formato ☒

Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms ☐

Otros Documentos ☐

Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería ☒

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 20009694 00000000

Folios: 91

Fecha (R.D): 2000-07-04 15:46:16

Trmite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

VIT : 000 0000 0

DEPARTAMENTO DE CALA : 40,000
: JUNIO 23 DE 2000

***** D E P A R T A M E N T O *****

CONCEPTO	TIPO BASE	BANCO	CUCURUL	CUENTA	Nº. BASE	Nº. BASE
CONCEPCION	CONCEPCION	BANCO POPULAR	DEPOTA	000 0000 0	0000007	7,110,000.00

***** D E P A R T A M E N T O *****

CONCEPTO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
CONCEPCION	CONCEPCION	7,110,000.00

CONCEPTO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
CONCEPCION	CONCEPCION	7,110,000.00

CONCEPTO : 0000 0000 0000 0000



CONCEPTO : _____

CONCEPTO : _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

3

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

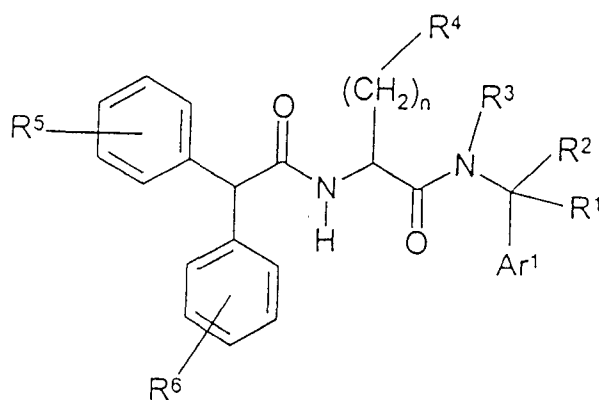
Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París --el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4--

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud **cuya prioridad ahora reivindico**, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

RESUMEN -OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

NUEVOS ANTAGONISTAS DEL NPY

Se proporcionan compuestos de fórmula I,



en donde n , Ar^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 tienen los significados suministrados en la sección de especificaciones, los cuales son útiles como antagonistas del neuropéptido Y, y en particular en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, por ejemplo la vasoconstricción.

NUEVOS ANTAGONISTAS DEL NPY

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a novedosos compuestos farmacéuticamente útiles, en particular a antagonistas del neuropéptido Y, al uso de tales compuestos como medicamentos, composiciones farmacéuticas que los contienen y a rutas de síntesis para su producción.

Antecedentes de la Invención

El neuropéptido Y (NPY) es un péptido que consta de 36 aminoácidos. En años recientes se ha establecido que el NPY es un importante co-transmisor en el sistema nervioso simpático periférico.

Se ha postulado (véase, Pharmacological Reviews (1996) **48**, 113) que los efectos de la activación de los nervios del simpático no solamente son ocasionados por la liberación neuronal de noradrenalina sino que pueden también ser el resultado de una liberación simultánea de NPY por parte de la terminal nerviosa simpática.

Se sabe que el NPY liberado produce una marcada constricción de los vasos sanguíneos tanto del corazón (arterias coronarias) como de la mayoría de órganos periféricos. Se cree que este efecto vasoconstrictor del NPY se encuentra mediado por un sub-tipo de receptores conocidos como Y_1 .

El NPY liberado puede también actuar sobre las terminaciones nerviosas autonómicas para inhibir la liberación de neurotransmisores y, al hacerlo así, reduce el tono vagal cardíaco como un resultado del decrecimiento en la liberación de acetilcolina. Se cree que este efecto del NPY es mediado por un sub-tipo de receptores conocidos como Y_2 .

Se han identificado otros sub-tipos de receptores entre los que se incluyen los sub-receptores Y₃, Y₄, Y₅ y Y₆. Las funciones precisas de estos sub-receptores no se han identificado en detalle todavía, pero se ha inferido que el sub-receptor Y₅ se encuentra involucrado en la regulación de la alimentación y del acto de comer (véase, Exp. Opin. Invest. Drugs, 6, 437 (1997)).

Se han encontrado concentraciones plasmáticas incrementadas de NPY en diversas enfermedades cardiovasculares entre las que se incluyen la angina pectoris, infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva e hipertensión. Adicionalmente, se ha demostrado que el estrés emocional provoca un significativo incremento en los niveles en plasma de NPY (véase, Circulation (1994) 90, I-268, Abstract No. 1445). Tales observaciones sugieren un papel patogénico significativo para el NPY en la enfermedad cardíaca isquémica y la hipertensión. Además, con el hecho de causar simultáneamente una vasoconstricción coronaria y una reducción del tono vagal, el NPY puede predisponer al paciente a desarrollar fibrilación ventricular y a la muerte súbita cardíaca.

Se espera, por lo tanto, que los antagonistas del NPY sean útiles en el tratamiento *inter alia* de enfermedades cardiovasculares.

Estado Anterior de la Técnica

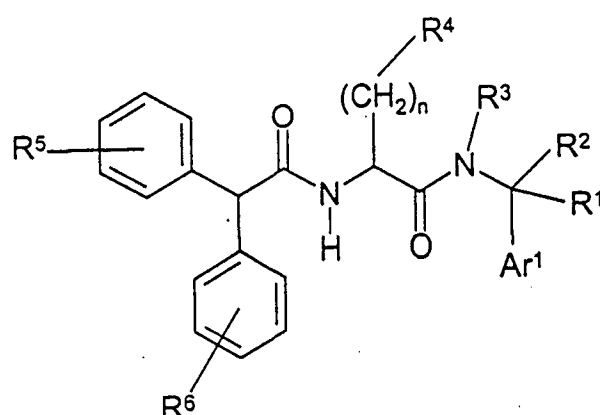
Se han revelado antagonistas no peptídicos del NPY *inter alia* en las Solicitudes de Patente Internacional Nos. WO 94/17035, WO 97/19911, WO 97/19913, WO 97/19914, WO 96/22305, y WO 99/15498.

En particular, la Solicitud de Patente Internacional WO 99/15498 revela ciertos derivados de aminoácidos, entre los que se incluye los derivados amida de la (R)-N²-(difenilacetil)-N-(fenilmetil)arginina, como antagonistas del NPY. La sustitución en el grupo guanidinoalquil del residuo arginina, con una porción aminopiridinaalquil no se menciona, ni se sugiere, en dicha patente internacional.

Sorprendentemente hemos encontrado que los novedosos compuestos, los cuales comprenden un grupo aminopiridinoalquil en lugar del grupo guanidinoalquil anteriormente mencionado, poseen actividad antagonista contra el NPY.

Descripción Detallada de la Invención

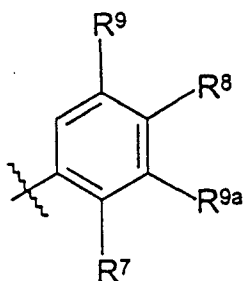
En concordancia con la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula I,



en donde

n representa 1, 2 ó 3;

Ar¹ representa un fragmento estructural de la fórmula



ó representa 1- ó 2-naftil, grupo éste último que va opcionalmente sustituido con uno ó más sustituyentes seleccionados entre OH, halo y alcoxi C₁₋₇;

R⁷ representa H ó OH;

R^8 representa H, halo, alquil C_{1-7} , $-(CH_2)_mOR^{16}$, $-(CH_2)_mN(R^{16})R^{17}$, $-(CH_2)_pC(O)N(R^{16})R^{17}$, $-(CH_2)_pC(O)N(R^{17})CH_2C(O)OR^{16}$, $-(CH_2)_pN(R^{18})C(O)N(R^{16})R^{17}$, $-(CH_2)_pN(R^{17})C(O)N(R^{18})CH_2C(O)OR^{16}$, $-(CH_2)_pN(R^{17})C(O)OR^{16a}$, $-O(CH_2)_pC(O)OR^{16}$, $-N(R^{17})(CH_2)_pC(O)OR^{16}$, ó, junto con ya sea R^9 ó R^{9a} , forma un grupo metilendioxi;

R^9 y R^{9a} independientemente representan H, halo, OH, alquil C_{1-7} ó alcoxi C_{1-7} , y/o uno entre R^9 y R^{9a} puede, junto con R^8 , formar un grupo metilendioxi;

R^{16} representa H, alquil C_{1-7} ó $-(CH_2)_q$ -fenil;

R^{16a} representa alquil C_{1-7} ó $-(CH_2)_q$ -fenil;

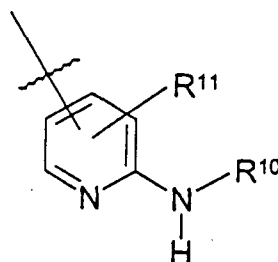
m representa 0, 1, 2, ó 3;

p representa 1, 2, 3 ó 4;

q representa 0 ó 1;

R^1 representa H, $C(O)NH_2$ ó alquil C_{1-4} (opcionalmente sustituido y/o terminado con uno ó más sustituyentes seleccionados entre hidroxí y amino);

R^4 representa un fragmento estructural de fórmula II,



II

R^{10} y R^{11} independientemente representan H ó alquil C_{1-4} ;

R^5 y R^6 independientemente representan uno ó más sustituyentes opcionales seleccionados entre OH, alquil C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halo, $N(R^{12})R^{13}$, $-N(R^{17})CH_2C(O)OR^{14}$ y $OCH_2C(O)OR^{15}$;

R^2 , R^3 , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{17} y R^{18} independientemente representan, en cada ocurrencia, H ó alquil C_{1-7} ;

ó un derivado farmacéuticamente aceptable de éste (compuestos y derivados que de aquí en adelante se denominarán "compuestos de la presente invención").

Entre los derivados farmacéuticamente aceptables se incluyen los solvatos y las sales. Entre las sales específicas que se pueden mencionar se encuentran aquellas formadas con los ácidos clorhídrico, acético, trifluoroacético y alcanforsulfónico.

Los compuestos de la presente invención pueden también contener uno ó más átomos de carbono asimétricos y pueden por consiguiente exhibir isomerismo óptico y/o diastereoisomerismo. Los diastereoisómeros pueden separarse usando técnicas convencionales, v.g., cromatografía ó cristalización fraccionada. Los diversos estereoisómeros pueden aislarse mediante separación de una mezcla racémica u otra mezcla de los compuestos usando técnicas convencionales, v.g., técnicas de cristalización fraccionada ó HPLC. Alternativamente, los isómeros ópticos deseados pueden prepararse por reacción de los apropiados materiales de partida ópticamente activos bajo condiciones que no causen racemización ni epimerización, ó por derivatización (formación de derivados) por ejemplo con un ácido homoquiral a lo cual sigue la separación de los ésteres diastereoméricos a través de medios convencionales (v.g., HPLC, cromatografía sobre sílica). Todos los estereoisómeros quedan incluidos dentro del alcance de la invención.

Los grupos alquil que $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^8, R^9, R^{9a}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{16a}, R^{17}$ y R^{18} puedan representar, y los grupos alcoxi que R^5, R^6, R^9 y R^{9a} puedan representar, y con los cuales Ar^1 (cuando éste sea naftil), pueden ir sustituidos, pueden ser lineales ó, cuando exista un número suficiente (v.g., tres) de átomos de carbono, ramificados y/o cíclicos. Por otra parte, cuando exista un suficiente número (v.g., cuatro) de átomos de carbono, tales grupos alquil y alcoxi pueden también formar parte de cíclicos/acíclicos. Tales grupos alquil y alcoxi pueden también ser saturados ó, cuando exista un número suficiente (i.e. dos) de átomos de carbono, pueden ser insaturados y/o interrumpidos por oxígeno. Tales grupos alquil y alcoxi pueden también ir sustituidos con uno ó más grupos fluoro.

Adicionalmente, los grupos alquil que R^{16}, R^{17} y R^{18} puedan representar, pueden también encontrarse sustituidos con uno ó dos grupos OH, a condición de que el OH no vaya ligado al átomo de carbono de aquel grupo alquil que vaya también ligado al resto del grupo del cual R^{16}, R^{17} ó R^{18} (según sea apropiado) forma parte.

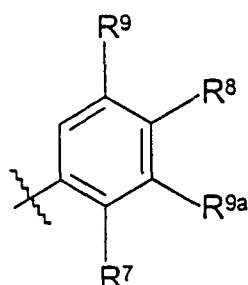
Las cadenas que contengan $-(CH_2)-$ y que R^8, R^{16} y R^{16a} puedan incluir, la parte correspondiente a la cadena $-(CH_2)-$ puede ser lineal ó, cuando exista un suficiente número (v.g., dos) de átomos de carbono, ramificada. Tales cadenas que contengan $-(CH_2)-$ pueden también ser saturadas ó, cuando exista un suficiente número (v.g., dos) de átomos de carbono, pueden ser insaturadas y/o interrumpidas por oxígeno.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "halo" abarca flúor, cloro, bromo ó yodo.

A fin de evitar cualquier duda, cuando un compuesto de fórmula I pueda comprender más de uno de los sustituyentes aquí identificados en el presente documento, la identidad de cada uno de dichos sustituyentes es

independiente de la identidad/identidades de los demás sustituyentes. Por ejemplo, cuando se proporciona un compuesto de fórmula I en donde R^8 represente $-(CH_2)_mN(R^{16})R^{17}$ y R^5 represente $-N(R^{17})CH_2C(O)OR^{14}$, entonces los dos sustituyentes R^{17} no son necesariamente los mismos (sí bien tal posibilidad no se excluye).

Las líneas onduladas en los átomos de carbono, presentes v.g. en el fragmento estructural



significan las posiciones de ligamiento ó enlace de los fragmentos.

Las abreviaturas se listan al final de las presentes especificaciones.

Entre los compuestos de la presente invención que pueden mencionarse se incluyen aquellos en los cuales R^8 no representa alquil C_{1-7} .

Entre los compuestos preferidos de fórmula I se incluyen aquellos en donde:

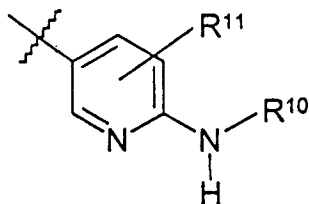
n representa 1;

R^1 representa H ó metil;

R^2 representa H;

R^3 representa H ó metil;

R⁴ representa un fragmento estructural de fórmula



R⁵ ya sea se encuentra ausente ó representa un solo sustituyente seleccionado entre OH, halo, metil y metoxi;

R⁶ ya sea se encuentra ausente ó representa un solo sustituyente seleccionado entre OH, halo, metil y metoxi;

R⁷ representa H;

R⁸ representa OCH₃, halo, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂N(H)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), NH₂ ó OH;

R⁹ representa H;

R^{9a} representa H;

R¹⁰ representa H;

R¹¹ representa H;

R¹⁶ representa H, alquil C₁₋₇, fenil ó bencil;

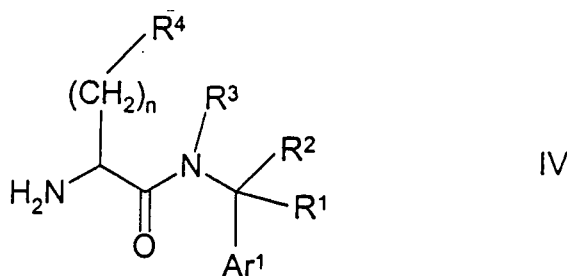
R¹⁷ representa H ó metil.

Entre los compuestos preferidos de la presente invención se incluyen los compuestos incluidos dentro de la sección de los Ejemplos, presentados más adelante.

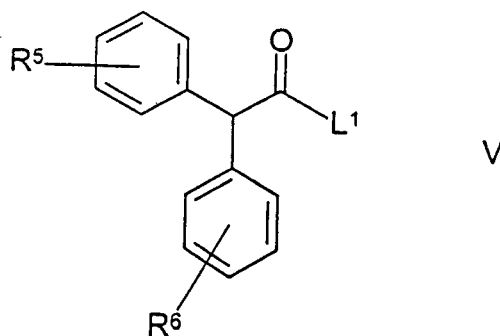
Preparación

En concordancia con la presente invención, se proporciona también un proceso para la preparación de compuestos de fórmula I, proceso que comprende:

(a) reacción de un compuesto de fórmula IV,

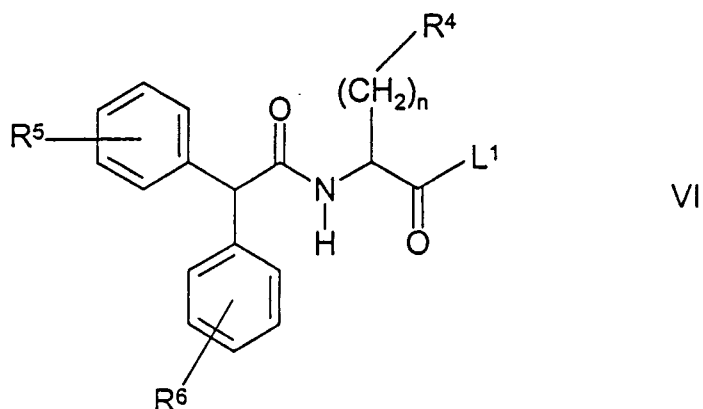


en donde Ar^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y n corresponden a lo previamente definido, con un compuesto de fórmula V,

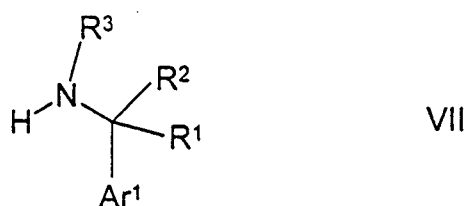


en donde L^1 representa un grupo desprendible (v.g. OH, OBt, OSu, Hal, nitrofenoxi), Hal representa Cl, Br ó I, y R^5 y R^6 corresponden a lo previamente definido, por ejemplo bajo las condiciones de acoplamiento de péptidos conocidas por los expertos en este campo de la industria (v.g. en presencia de un solvente inerte a la reacción (v.g. THF, diclorometano, acetonitrilo, DMF ó mezclas de los anteriores), opcionalmente en presencia de una base apropiada (v.g. trietilamina, diisopropiletilamina, piridina ó K_2CO_3) y, en el caso de que L^1 represente OH, en presencia de un agente de acoplamiento de péptidos (v.g. DCC, HATU, TBTU, DIC ó EDC));

(b) reacción de un compuesto de fórmula VI,



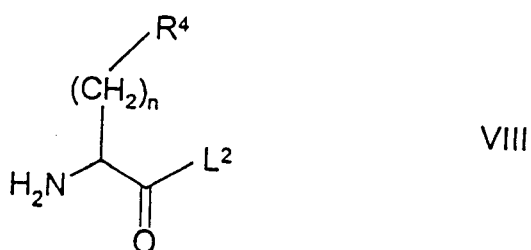
en donde L^1 , R^4 , R^5 , R^6 y n corresponden a lo previamente definido, con un compuesto de fórmula VII,



en donde Ar^1 , R^1 , R^2 y R^3 corresponden a lo previamente definido, por ejemplo bajo las condiciones de acoplamiento de péptidos conocidas por los expertos en este campo de la industria (v.g. tal como se describió antes (paso (a) del proceso);

- (c) conversión de un sustituyente R^5 y/o R^6 en otro, usando técnicas bien conocidas por los expertos en este campo de la industria; ó
- (d) conversión de un sustituyente en Ar^1 en otro usando técnicas bien conocidas por los expertos en este campo de la industria.

Los compuestos de fórmula IV pueden prepararse mediante reacción de un compuesto de fórmula VIII,



en donde L^2 representa un grupo desprendible y R^4 y n corresponden a lo previamente definido, con un compuesto de fórmula VII, previamente ya definida, por ejemplo bajo las condiciones de acoplamiento de péptidos conocidas por los expertos en este campo de la industria (v.g. como se describió antes para la preparación de compuestos de fórmula I (paso (a) del proceso).

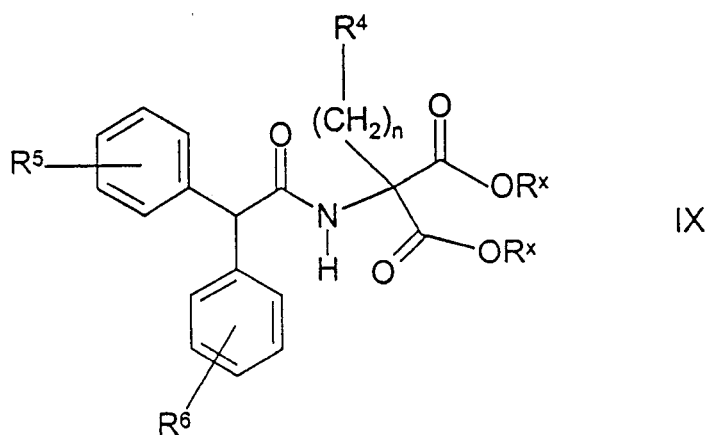
Entre los grupos desprendibles que L^2 puede representar se incluyen los grupos "activantes" de los ácidos carboxílicos que pueden emplearse en la formación de amidas (v.g. aquellos que resultan apropiados para el uso en la acilación de aminas). Por consiguiente, entre los grupos apropiados se incluyen aquellos listados en *Comprehensive Organic Chemistry*, Eds. Barton and Ollis, Vol. 2, Pergamon Press (1979), especialmente aquellos listados en las páginas 636-638 y 958-964; en *Principles of Peptide Synthesis*, 2nd edition, Bodanszky, Springer-Verlag (1993); y en *The Peptides, Analysis, Synthesis, Biology*, Eds. Gross and Meienhofer, Academic Press (1979), documentos citados aquí con propósitos de solo referencia.

Por consiguiente, entre los grupos desprendibles apropiados que L^2 puede representar se incluyen OH, OR^{20} , OPi, OSu, OBt, OAt, SH, SR^{20} , SPi, halo, N_3 , CN, BF_4 , 1-imidazolil, 1-(1,2,4)-triazolil, $O-(OEt)C=CH_2$, $O-CH_2C(O)OR^{20}$, OCH_2CN , $ON(H)C(O)OR^{20}$, $ON(H)C(O)R^{20}$, $ON(R^{20})_2$, $ON=C(Ph)_2$, $ON=C(CN)C(O)OEt$, $O(N(H)(R))C=N-R^{20}$, $O(N(H)(Et))C=N-(CH_2)_3-N(Me)_2$, $OOC-H$, $OOC-R^{20}$, O_3S-R^{20} , OTs, $OOC-N(R^{20})_2$, $OOC-OR^{20}$, $OP(Cl)_2$, $OP(Cl)OR^{20}$, $OP(OR^{20})_2$, $O-P^+(R^{20})_3$, $O-P^+(NMe)_3$, $OP(=O)(Cl)_2$, $OP(=O)(R^{20})_2$ y $OP(=O)(OR^{20})_2$, en los cuales, en cada caso, R^{20} puede representar alquil C_{1-7} , aril (v.g., fenil ó naftil) ó alquilaril C_{1-4} (v.g., bencil), grupos aril y alquilaril opcionalmente sustituidos con uno ó más sustituyentes seleccionados entre halo, NO_2 , CN y SO_2Me . Los grupos alquil que R^{20} puede representar, pueden ser lineales ó

ramificados, saturados ó insaturados y/o cíclicos, acíclicos ó formando parte de cíclicos/acíclicos, tal como se describió anteriormente.

Los compuestos de fórmula VI pueden prepararse mediante reacción de un compuesto de fórmula VIII en el cual L^2 representa OH, ó un derivado protegido de éste, con un compuesto de fórmula V, previamente ya definida, por ejemplo bajo las condiciones de acoplamiento de péptidos conocidas por los expertos en este campo de la industria (v.g. como se describió antes para la preparación de compuestos de fórmula I (paso (a) del proceso), a lo cual sigue (si así requiere) la conversión del grupo OH del compuesto resultante, en otro grupo que L^1 pueda representar, bajo las condiciones bien conocidas por los expertos en este campo de la industria.

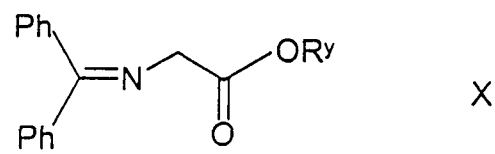
Los compuestos de fórmula VI pueden alternativamente prepararse mediante descarboxilación hidrolítica de un correspondiente compuesto de fórmula IX,



en donde R^x representa alquil C_{1-4} y R^4 , R^5 , R^6 y n corresponden a lo previamente definido, por ejemplo bajo condiciones conocidas por los expertos en este campo de la industria (v.g. a una temperatura ubicada entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo en presencia de una fuente apropiada de ion hidróxido (v.g. hidróxido de sodio ó hidróxido de potasio) y un solvente apropiado (v.g., agua, dioxano, ó una mezcla de éstos)), a lo cual sigue (si así se requiere) la conversión del grupo OH del compuesto resultante, en otro grupo que L pueda

representar, bajo condiciones bien conocidas por los expertos en este campo de la industria. Sí se desea, puede aislarse un derivado malonato mono-hidrolizado (v.g., un compuesto equivalente a un compuesto de fórmula IX, en el cual uno de los grupos R^X se encuentra reemplazado por H) luego de la reacción con el hidróxido, y antes de la descarboxilación.

Los compuestos de fórmula VIII pueden prepararse mediante reacción de un compuesto de fórmula X,

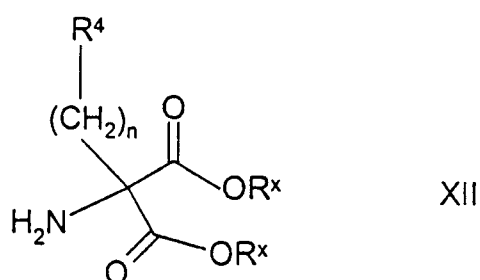


en donde R^y representa alquil C_{1-4} ó bencil y Ph representa fenil, con un compuesto de fórmula XI,



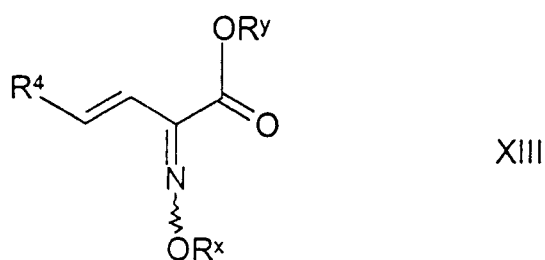
en donde L^3 representa un grupo desprendible (v.g. Hal, alcanosulfonato ó arenosulfonato) y R^4 , n y Hal corresponden a lo previamente definido, por ejemplo a una temperatura ubicada entre -80°C y la temperatura de reflujo en presencia de una base apropiada (v.g. hidruro de sodio, diisopropilamida de litio ó carbonato de potasio) y un solvente inerte a la reacción (v.g. acetonitrilo, THF ó DMF), a lo cual sigue la remoción del grupo *N*-difenilmetileno bajo condiciones conocidas por los expertos en este campo de la industria (v.g. mediante hidrólisis ácida ó hidrogenación) así como también la conversión del grupo OR^y en un grupo L^2 (la cual puede tener lugar simultáneamente con la remoción del grupo *N*-difenilmetileno) bajo condiciones conocidas por los expertos en este campo de la industria (v.g. por hidrogenación ó por hidrólisis ácida ó alcalina).

Los compuestos de fórmula VIII pueden alternativamente prepararse mediante descarboxilación hidrolítica de un correspondiente compuesto de fórmula XII,



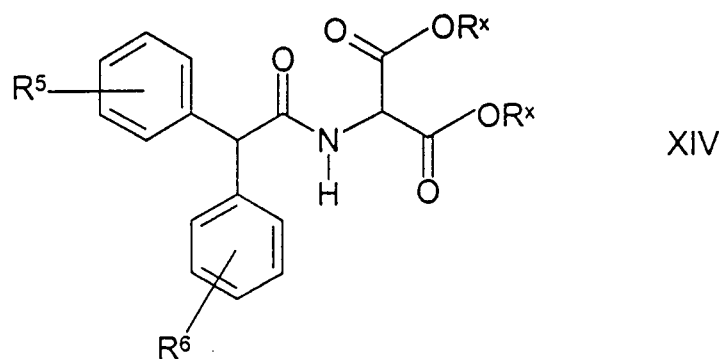
en donde R^4 , R^x y n corresponden a lo previamente definido, por ejemplo bajo condiciones como las descritas antes para la preparación de compuestos de fórmula VI, a lo cual sigue (si así se requiere) la conversión del grupo OH del compuesto resultante, en otro grupo que L^2 pueda representar bajo condiciones bien conocidas por los expertos en este campo de la industria. Igualmente, un intermediario que corresponde a un derivado malonato mono-hidrolizado puede aislarse, si se desea, por ejemplo como se describe más adelante.

Los compuestos de fórmula VIII en los cuales n representa 2, pueden alternativamente prepararse por reducción de un correspondiente compuesto de fórmula XIII,



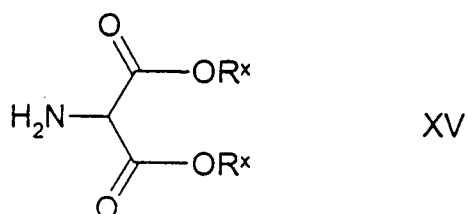
en donde el enlace ondulado indica la estereoquímica opcional cis ó trans y R^4 , R^x y R^y corresponden a lo previamente definido, por ejemplo bajo condiciones bien conocidas por los expertos en este campo de la industria (v.g. hidrogenación en presencia de un apropiado catalizador (v.g. sobre una base paladio) y un solvente inerte a la reacción (v.g. etanol, ácido acético ó una mezcla de éstos)), a lo cual sigue la conversión del grupo OR^y del intermediario resultante en un grupo L^2 (conversión que puede tener lugar simultáneamente con el paso de reducción).

Los compuestos de fórmula IX pueden prepararse mediante reacción de un compuesto de fórmula XIV,



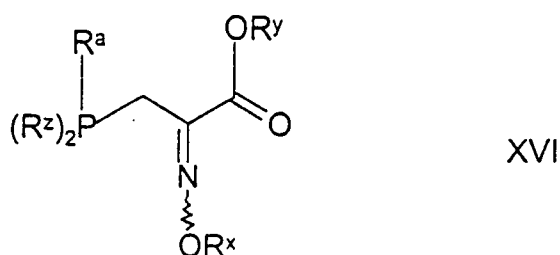
en donde R^5 , R^6 y R^x corresponden a lo previamente definido, con un compuesto de fórmula XI, previamente ya definida, por ejemplo a una temperatura ubicada entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo en presencia de una base apropiada (v.g. DBU ó K_2CO_3) y un solvente inerte a la reacción (v.g. acetonitrilo ó DMF).

Los compuestos de fórmula XII pueden prepararse mediante reacción de un compuesto de fórmula XV,



en donde R^x corresponde a lo previamente definido, con un compuesto de fórmula XI, previamente ya definida, por ejemplo bajo las condiciones anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula IX.

Los compuestos de fórmula XIII pueden prepararse mediante reacción de un compuesto de fórmula XVI,



en donde R^a y R^z independientemente representan fenil ó alquil C_{1-6} (en cuyos casos el átomo de fósforo porta una carga positiva la cual es

contrarrestada por un anión (v.g. un ion haluro)), ó R^a representa oxo y R^z representa alcoxi C_{1-6} , y R^y corresponde a lo previamente definido, con un compuesto de fórmula XVII,



XVII

en donde R^4 corresponde a lo previamente definido, por ejemplo bajo condiciones que son conocidas por los expertos en este campo de la industria (v.g., como las descritas en *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3361-3364, como por ejemplo en presencia de una base apropiada (v.g. K_2CO_3 , NaH, un alquil-litio ó DBU) y un solvente inerte a la reacción (v.g. DMF, DMSO, benceno ó dimetil éter)).

Los compuestos de fórmula XIV pueden prepararse mediante reacción de un compuesto de fórmula V, previamente ya definida, con un compuesto de fórmula XV, previamente ya definida, por ejemplo bajo las condiciones de acoplamiento de péptidos conocidas por los expertos en este campo de la industria (v.g. como se describió antes para la preparación de compuestos de fórmula I (paso (a) del proceso)).

Los compuestos de fórmulas V, VII, X, XI, XV, XVI y XVII y sus derivados, se encuentran disponibles en el comercio, son bien conocidos en la literatura, ó pueden obtenerse ya sea por analogía con los procesos descritos en el presente documento, o mediante procedimientos convencionales de síntesis, siguiendo técnicas estándares, a partir de materiales de partida de fácil consecución usando reactantes y condiciones de reacción apropiados.

Los sustituyentes en el aril (v.g., fenil), y (si es apropiado) en el (los), grupo(s) heterocíclico(s) presentes en los compuestos definidos en el presente documento pueden convertirse en otros sustituyentes usando técnicas que son bien conocidas por aquellos expertos en este campo de la industria. Por ejemplo, el grupo amino pueden convertirse en amido,

ureidil ó carbamato, alquilamino puede convertirse a alquilamido, alquilureidil ó alquilcarbamato, el grupo amido pueden hidrolizarse a amino, el hidroxil puede convertirse en alcoxi, el alciloxi puede hidrolizarse a hidroxil, etc.

Los expertos en este campo de la industria también podrán apreciar que otras y diversas interconversiones y transformaciones estándares de sustituyentes ó grupos funcionales dentro de ciertos compuestos de fórmula I pueden proporcionar otros compuestos de fórmula I.

Por ejemplo, los compuestos de fórmula I en los cuales R^8 representa $-CH_2NH_2$ pueden convertirse en correspondiente compuestos de fórmula I en los cuales R^8 representa $-CH_2N(H)C(O)N(H)R^{16}$ mediante reacción con un compuesto isocianato de fórmula $R^{16}NCO$, en donde R^{16} corresponde a lo previamente definido, y pueden convertirse en correspondientes compuestos de fórmula I en los cuales R^8 representa $-CH_2N(H)C(O)OR^{16a}$ mediante reacción con un compuesto de fórmula $R^{16a}OC(O)Hal$, en el cual R^{16a} y Hal corresponden a lo previamente definido, en ambos casos bajo condiciones que son bien conocidas por los expertos en este campo de la industria.

Los compuestos de la presente invención pueden aislarse a partir de sus mezclas de reacción usando técnicas convencionales.

Puede apreciarse por aquellos expertos en este campo de la industria que en los procesos anteriormente descritos, los grupos funcionales de los compuestos intermediarios pueden estar, ó pueden necesitar ser, protegidos por un grupos protectores.

Los grupos protectores pueden también encontrarse ligados a un polímero (soporte sólido) con lo cual se hace posible el uso de los compuestos/intermediarios así obtenidos en una síntesis en estado sólido y/o en experimentos de química combinatorial.

Entre los grupos funcionales que deseablemente se deben proteger se incluyen los grupos hidroxil, amino y ácido carboxílico. Entre los grupos protectores apropiados para la funcionalidad hidroxil se incluyen los grupos trialquilsilil y diarilalquilsilil (v.g., *tert*-butildimetilsilil, *tert*-butildifenilsilil ó trimetilsilil), tetrahidropiranyl, benzil, alil y alquilcarbonil (v.g., grupos metil- y etilcarbonil). Entre los grupos protectores apropiados para el grupo funcional amina se incluyen benzil, tritil, aliloxycarbonil, *tert*-butyloxycarbonil, 9-fluorenylmethoxycarbonil ó benziloxycarbonil. Entre los grupos protectores apropiados para la funcionalidad ácido carboxílico se incluyen los alquil C₁₋₆ ó benzil ésteres.

La protección y desprotección de grupos funcionales puede tener lugar antes ó después de cualquiera de los pasos de reacción descritos en el presente documento.

Los grupos protectores pueden removerse siguiendo técnicas bien conocidas por aquellos expertos en este campo de la industria y las descritas en el presente documento.

Una descripción completa del uso de grupos protectores se encuentra en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J W F McOmie, Plenum Press (1973), y "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd edition, T. W. Greene & P G M Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Los expertos en este campo de la industria pueden apreciar que con el fin de obtener compuestos acordes con la presente invención de manera alternativa, y, en algunas ocasiones, de modo mas conveniente, los pasos individuales de los procesos mencionados en el presente documento, pueden llevarse a cabo en un orden diferente, y/o las reacciones individuales pueden llevarse a cabo en una etapa diferente dentro de la ruta general, v.g., (puede agregarse sustituyentes a y/o realizarse

transformaciones químicas en, diferentes intermediarios a aquellos relacionados con una reacción en particular). Esto dependerá *inter alia* de factores tales como la naturaleza de los demás grupos funcionales presentes en un substrato en particular, la disponibilidad de los intermediarios claves y la estrategia adoptada para la protección de los grupos (si hay lugar a ello). Claramente, el tipo de química involucrada influenciará la elección de los reactantes que se van usar en dichos pasos de síntesis, la necesidad, y el tipo, de grupos protectores que se vayan a emplear, y la secuencia seguida para llevar a cabo la síntesis.

Los anteriores procedimientos pueden adaptarse según sea apropiado respecto de los reactantes y grupos que en particular estén involucrados, y que otras variantes podrán ser evidentes para el químico experto con base en la referencia de los libros estándares y los ejemplos suministrados más adelante, todo lo cual hace posible que los compuestos de fórmula I puedan ser preparados.

Puede apreciarse por aquellos expertos en este campo de la industria que, ciertos derivados protegidos de los compuestos de fórmula I, los cuales pueden prepararse antes de llegar a una etapa final de desprotección, pueden no poseer de por sí una actividad farmacológica, pueden administrarse por vía parenteral u oral, y luego de sufrir un metabolismo en el cuerpo, forman compuestos acordes con la presente invención los cuales si son farmacológicamente activos. Tales derivados pueden por consiguiente describirse como "precursores de drogas". Por otra parte, ciertos compuestos de fórmula I pueden actuar como precursores de drogas de compuestos de fórmula I.

Quedan incluidos dentro del alcance de la invención, todos los precursores de drogas de los compuestos de fórmula I.

Uso Médico y Farmacéutico

Los compuestos de la presente invención son útiles debidos a que poseen actividad farmacológica. Estos compuestos se encuentran por consiguiente indicados para uso en productos farmacéuticos.

Por lo tanto, de acuerdo a un aspecto adicional de la presente invención se proporcionan compuestos de uso en productos farmacéuticos.

En particular, los compuestos de la invención son antagonistas potentes del NPY, por ejemplo como se demuestra en las pruebas pertinentes descritas más adelante.

Se espera que los compuestos de la presente invención sean por consiguiente útiles en el tratamiento de enfermedades/desórdenes los cuales se encuentren o puedan estar mediados por el NPY, tales como las enfermedades cardiovasculares.

Los compuestos de la presente invención se encuentran por lo tanto indicados en el tratamiento de enfermedades de las arterias coronarias tales como angina pectoris, infarto del miocardio y síndrome X así como también presión sanguínea alta, hipertensión e insuficiencia cardíaca crónica.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad cardiovascular, método que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención a una persona que sufra de tal condición patológica, ó que sea susceptible a ésta.

Dentro del término "tratamiento", incluimos tanto el tratamiento terapéutico (curativo) ó el tratamiento profiláctico.

Los compuestos de la presente invención también se encuentran indicados para uso en el tratamiento de otras enfermedades en las cuales se cree que el NPY juega un papel patogénico, como por ejemplo la insuficiencia renal crónica, enfermedades tumorales tales como el feocromocitoma, las infecciones, la migraña y el hipertiroidismo, así como también la obesidad y la diabetes.

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son antagonistas selectivos del sub-receptor Y_1 del NPY, por ejemplo como se demuestra en las pruebas pertinentes presentadas más adelante.

Los compuestos de la presente invención encuentran por lo tanto una utilidad específica en la inhibición de la vasoconstricción y en aquellos estados de enfermedad caracterizados por dicha vasoconstricción tales como migraña, síndrome de Horton, enfermedad de Raynaud, vasoespasma con posterioridad de hemorragia de subaracnoides, angina pectoris, infarto coronario, insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas, hipertensión, shock provocado por endotoxinas y ACV (accidentes cerebrovasculares).

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un método de tratamiento de la vasoconstricción, método que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, ó un derivado farmacéuticamente aceptable de éste, a una persona que sufra de tal condición patológica, ó que sea susceptible a ésta.

Preparaciones Farmacéuticas

Los compuestos de la presente invención normalmente podrán ser administrados por vía oral, intravenosa, subcutánea, bucal, rectal, dérmica, nasal, traqueal, bronquial, por inhalación, ó por cualquiera otra ruta parenteral, en la forma de preparaciones farmacéuticas las cuales

comprenden el ingrediente activo ya sea a manera de su base libre, ó de una sal del tipo de las obtenidas por adición de ácidos inorgánicos u orgánicos, no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del tipo de desorden y del paciente a ser tratado, así como también de la ruta de administración, las composiciones pueden administrarse en dosis variables.

Los compuestos de la presente invención pueden también combinarse con otros agentes terapéuticos que sean también útiles en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular, por ejemplo antagonistas de los receptores adrenérgicos β , inhibidores de la ACE, diuréticos, y antagonistas del calcio.

Los expertos en este campo pueden también apreciar que los compuestos de la presente invención pueden tomarse a manera de una dosis única bajo el criterio de "según sea requerido" (v.g., según se necesite o se desee).

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención en comezcla con un auxiliar de formulación, diluyente o vehículo portador farmacéuticamente aceptables.

Las dosis diarias apropiadas de los compuestos de la presente invención para el tratamiento terapéutico de humanos van desde 0,1 - 1 mg/kg de peso corporal en caso de la administración oral y de 0,001 - 0,1 mg/kg por minuto para el caso de la administración parenteral.

Los compuestos de la presente invención pueden también tener la ventaja de que pueden ser - más eficaces, menos tóxicos, una acción más prolongada, producir más pocos efectos secundarios, tener un rango más amplio de actividad, más potentes, más fácilmente absorbidos, y pueden a la vez tener otras propiedades farmacológicas útiles, en comparación con los compuestos conocidos en este campo de la ciencia y la técnica.

Pruebas Biológicas

Prueba A

Ligamiento a los Receptores Y_1/Y_2 del NPY *in vitro*

(a) Preparación de las Membranas que Contienen los Receptores

(i) Receptores Y_1

La porción principal de la corteza del cerebro de rata se utilizó para esta preparación. Las ratas (machos ó hembras de la raza Sprague-Dawley, con pesos entre 150 - 250 g) se sacrificaron usando CO_2 a lo cual siguió su sangrado. Los cerebros se retiraron, y se colocaron en un buffer enfriado con hielo (sacarosa 0,3 M, HEPES 5 mM; pH 7,4).

El material se diluyó en 10 volúmenes de buffer enfriado con hielo, se cortó en piezas más pequeñas, y se homogeneizó primero en un polytrone y luego mediante 10 vueltas a máxima velocidad en un homogeneizador Potter-Elvehjem.

El homogenado se centrifugó a $650 \times g$ a $4^\circ C$ durante 10 minutos. El sobrenadante se centrifugó adicionalmente a $33\,000 \times g$ a $4^\circ C$ durante 19 minutos. Los pellets se lavaron una sola vez en buffer y se repitió el último paso de centrifugación. Los pellets finales se volvieron a disolver en un pequeño volumen (0,3 - 1 mL por gramo de tejido) de buffer suplementado con 10% (v/v) de glicerol. Las alícuotas ($\sim 200 \mu L$) se congelaron rápidamente en MeOH y en hielo seco, y se conservaron a $-80^\circ C$ hasta el momento de su uso.

Se determinó la concentración de proteínas de acuerdo con el método de Bradford (Anal. Biochem. (1976) 72, 248). La preparación de Y_1 contenía aproximadamente 70 - 80% de receptores Y_1 .

(ii) Receptores Y_2

Esta preparación se obtuvo usando el bazo de cerdos provenientes de una piara local (Pharmek Ekonomisk, Forening, Varberg, Sweden). El procedimiento de preparación fue el mismo que el utilizado para los receptores Y_1 . Las membranas resultantes contenían aprox. 80 - 90% de receptores Y_2 .

(b) Ensayo de Ligamiento a Receptores

En un experimento típico, 150 μ g de membranas que contenían receptores Y_1 ó Y_2 se mezclaron con ^3H -NPY y el compuesto de prueba en diferentes concentraciones. Las membranas y los ligandos se diluyeron en el buffer del ensayo (137 mM de NaCl, 2,7 mM de KCl, 2,1 mM de MgCl_2 , 1,8 mM de CaCl_2 , 0,2% (p/v) de albúmina de suero bovino, 20 mM de HEPES; pH 7,4). Las muestras se incubaron durante 60 minutos a 30°C, y la reacción de ligamiento se detuvo mediante una rápida filtración en filtros de fibra de vidrio usando un cosechador de células a fin de separar el ligando ligado y no ligado marcado con el isótopo. La radioactividad acumulada en los filtros se determinó mediante conteo de centelleo en líquido.

El ligamiento no específico (ligamiento no relacionado con el NPY) se estimó en presencia de una alta concentración (0,1 μM) de NPY no radiomarcado. La diferencia entre el ligamiento total (en ausencia de NPY/compuesto de prueba) y el ligamiento no específico se expresó como el ligamiento específico y se utilizó como la máxima respuesta en cada experimento.

Prueba B

Efectos de los Compuestos de Prueba sobre el NPY en Ratas Anestesiadas

Se emplearon ratas machos de la raza Sprague-Dawley (300-450 g) obtenidas en Charles River UK. En primer lugar se anestesiaron las ratas con pentobarbitona sódica 70 mg/kg i.p. La anestesia se mantuvo mediante la infusión continua de esta droga en la arteria de la cola (12-20 mg/kg/hora). Se midió la temperatura corporal mediante una sonda rectal y se mantuvo dicha temperatura por medio de una cobija de calentamiento y una lámpara de calentamiento a 37,5 - 38,0 °C. Las ratas se traqueotomizaron (PE 240) a fin de facilitar la respiración espontánea. Se insertaron catéteres (PE 25) en las venas yugulares izquierda y derecha para efectos de infusiones del NPY y de los compuestos de prueba. Se insertó un catéter en la arteria de la cola (PE 25) para efectos de medir la presión sanguínea (PS) y para realizar una infusión continua de anestesia. Se midió la presión arterial promedio con un transductor (156PC) y la frecuencia cardíaca con base en la señal de presión arterial pulsante con un medidor de la frecuencia. Se diseccionó la arteria renal izquierda y se colocó a una pequeña sonda alrededor de la arteria (Transonic™ 0.7 VB42) con el fin de medir el flujo sanguíneo renal.

Todas las señales se registraron en un dispositivo de registro en papel (Grass™ Polygraf) y se digitalizaron usando un PC estándar. La frecuencia de muestreo fue de 10 muestras por segundo y se calculó el valor promedio y se almacenaron cada 2 segundos. El programa del computador luego calculó los cambios en la presión arterial promedio, la frecuencia cardíaca, y el flujo renal de sangre con base en los valores de control medidos antes de la administración de la droga.

Una vez finalizada la intervención quirúrgica anterior, y después de un período de estabilización de 30 minutos, se administró el NPY (4 µg/kg)

intravenosamente en el transcurso de 20 segundos y a intervalos de 20 minutos a fin de inducir los efectos cardiovasculares. Luego de tener 2 lecturas estables durante la administración del NPY, el compuesto de prueba se administró intravenosamente en tres dosis crecientes (5, 50 y 500 nmol/kg/min) en el transcurso de 20 minutos. Al final de cada intervalo de dosificación, se inyectó el NPY. Se consideró que un compuesto de prueba era activo, cuando éste logrará atenuar el efecto cardiovascular de un tratamiento adicional con NPY, de una manera dosis-dependiente.

La invención se ilustrará en adelante con base en los siguientes Ejemplos.

Ejemplos

Generalidades

La cromatografía de capa fina se realizó en placas de sílica gel Whatman No. 4420 222 usando los siguientes sistemas eluentes:

CHCl₃ : MeOH : hidróxido de amonio conc. (154:36:5) (Sistema A);
CHCl₃ : MeOH : hidróxido de amonio conc. (93:7:1) (Sistema B);
acetato de etilo : hexanos (1:1) (Sistema C); y
CH₂Cl₂ : MeOH : hidróxido de amonio conc. (177:20:3) (Sistema D).

También se utilizó la cromatografía de capa fina también realizada sobre placas Whatman No. 4420 222 de sílica gel platos ó placas Analtech No. 02521 de sílica gel con los siguientes sistemas eluentes:

CHCl₃:EtOH:hidróxido de amonio conc. (93:7:1) (Sistema B);
CH₂Cl₂:CHCl₃:MeOH:hidróxido de amonio conc. (75:40:9:1) (Sistema F); y
CH₂Cl₂:MeOH :hidróxido de amonio conc. (88,5:10:1,5) (Sistema C).

Se realizó LC-MS usando una Plataforma VG, un solo instrumento cuadrupolo y un instrumento VG Quattro II, de triple cuadrupolo, utilizando en ambos casos ionización por electrospray.

La RMN se llevó a cabo en un instrumento Bruker AC 300 ó en un aparato Varian 400 operando a frecuencias para el ^1H de 300 y 400 MHz respectivamente.

Materiales de partida

Ejemplo A

tert-Butil 5-(bromometil)-2-piridinilcarbamato

(a) Etil 6-aminonicotinato

Una suspensión de ácido 6-aminonicotínico (25,0 g, 181 mmol) en etanol (190 mL) se trató con SOCl_2 (15 mL, 206 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante una noche (10 horas), y se agregó más SOCl_2 (16 mL). El reflujo se continuó durante un tiempo adicional de 3 días, tiempo adicional durante el cual se agregó cada día más SOCl_2 (10 mL). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de agregar éter. Después de 24 horas a -20°C la mezcla se filtró. La sal cruda se disolvió en metanol (214 mL) y se agregó una solución de NaOH (40,0 g, 23,5 mmol) en metanol (90 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y se agregó THF (270 mL). La mezcla de reacción se purificó mediante filtración flash (THF/MeOH) y se concentró para producir así 36,2 g (97%) del compuesto del sub-título.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1.40 (t, 3H), 4.35 (q, 2H), 4.60 (br s, 2H), 7,05 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 8.15 (m, 1H).

(b) Etil 6- 6-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]nicotinato

Al etil 6-aminonicotinato (36,0 g, 217,0 mmol; obtenido en el paso (a) anterior) en *t*-BuOH (308 mL) y acetona (103 mL) se agregó DMAP (0,53

g, 4,34 mmol) y di-*tert*-butil dicarbonato (72,0 g, 330 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas a lo cual siguió la adición de más di-*tert*-butil dicarbonato (2,60 g). Después de 10 horas de agitación a temperatura ambiente, se agregó hexano (470 mL). La mezcla de reacción se enfrió (-20°C) durante 2 horas y se filtró. El filtrado se lavó con hexano : diclorometano (3:1). El secado del filtrado *al vacío* permitió el aislamiento de 40,5 g (70%) del compuesto del subtítulo a manera de un sólido.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,40 (t, 3H), 1,50 (s, 18H), 4,40 (q, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,60 (m, 1H).

(c) *tert*-Butil 5-(hidroximetil)-2-piridinilcarbamato

A una solución agitada de etil 6-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]nicotinato (3,50 g, 13,1 mmol; obtenido en el paso (b) anterior) en THF (20 mL), se agregó LiAlH₄ (0,91 g, 24,0 mmol) en THF (20 mL) en el transcurso de un período de 2 horas. La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas, luego se agregó NH₄Cl (sat.) acuoso (cuidadosamente) hasta neutralizar el exceso de hidruro. Después de una filtración y la evaporación del solvente, se obtuvieron 2,00 g (68%) del compuesto del subtítulo crudo.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,52 (s, 9H), 4,62 (s, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,19 (br s, 1H), 8,29 (s, 1H).

(d) *tert*-Butil 5-(bromometil)-2-piridinilcarbamato

A una suspensión agitada de *tert*-butil 5-(hidroximetil)-2-piridinilcarbamato (7,00 g, 31,2 mmol; obtenido en el paso (c) anterior) en CH₂Cl₂ (200 mL) se agregó trifenilfosfina (8,70 g, 33,1 mmol) y tetrabromuro de carbono (17,0 g, 51,2 mmol) a temperatura ambiente. La agitación se continuó durante 5 horas a lo cual siguió la evaporación del solvente. Se agregó acetonitrilo (200 mL) y la mezcla se enfrió (-20°C) durante 2 horas. La mezcla luego se filtró y el residuo cristalino se lavó con acetonitrilo frío (2 x 10 mL). El compuesto del título (5,96 g, 67%) se obtuvo a manera de cristales blancos.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,54 (s, 9H), 4,41 (s, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 9,00 (br s, 1H).

Ejemplo B

tert-Butil 4-formil-2-piridinilcarbamato

(a) N-(4-Metil-2-piridinil)acetamida

Una mezcla de 2-amino-4-metilpiridina (99,0 g, 91,5 mmol) y anhídrido acético (250 mL) se calentó a 70°C durante dos horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron 100 mL de éter. El producto cristalizó a manera de agujas blancas. La filtración y el secado al vacío *al vacío* permitieron la obtención de 130 g (95 %) del compuesto del sub-título.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,20 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 6,85 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 9,30 (br s, 1H).

(b) Acido 2-(acetilamino)isonicotínico

Una mezcla de N-(4-metil-2-piridil)acetamida (40,0 g, 0,26 mol; obtenida en el paso (a) anterior) y agua (400 mL) se calentó a 90°C hasta que la solución fuera homogénea. Se agregó permanganato de potasio (100 g, 0,62 mol) cuidadosamente en pequeñas porciones con buena agitación mecánica en el transcurso de 2 horas. La mezcla de reacción se mantuvo a 90-95°C durante un tiempo adicional de 3 horas antes de filtrar a través de Celite® mientras aún estaba caliente. El filtrado se concentró hasta obtener aprox. 100 mL y se agregó HCl concentrado a fin de ajustar el pH a aprox. un valor de 4. Se enfrió el recipiente de reacción en un baño de hielo y el sólido te blanco se filtró. Los cristales se lavaron con agua enfriada y cloroformo y se secaron *al vacío* con lo cual se obtuvieron 12,0 g (25%) del compuesto del sub-título.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,10 (s, 3H), 7,60 (m, 2H), 8,40 (m, 1H), 8,65 (m, 1H).

(c) Etil 2-aminoisonicotinato

Una suspensión de ácido 2-(acetilamino)isonicotínico (10,8 g, 60,0 mmol; obtenido en el paso (b) anterior) en etanol (150 mL) se trató con BF_3OEt_2 (22 mL, 138 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante una noche, y después de enfriamiento a temperatura ambiente se agregó 10% NaHCO_3 (250 mL). El producto se extrajo con cloroformo (3 x 100 mL), los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (250 mL) y se secaron (MgSO_4). La filtración y concentración permitieron la obtención de 7,46 g (79%) del compuesto del sub-título a manera de cristales amarillo pálido.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,40 (t, 3H), 4,35 (q, 2H), 4,60 (br s, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 8,15 (m, 1H).

(d) Etil 2-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]isonicotinato

Al etil 2-aminoisonicotinato (5,00 g, 30 mmol; obtenido en el Ejemplo (c) anterior) en *t*-BuOH (45 mL) y acetona (15 mL) se agregó DMAP (50 mg, 0,41 mmol) y di-*tert*-butil dicarbonato (16,4 g, 75,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche antes de agregar hexano (60 mL). La mezcla se enfrió en un refrigerador durante 3 horas y el producto se removió por filtración. El secado *al vacío* permitió el aislamiento de 8,71 g (79%) del compuesto del sub-título a manera de un sólido gris claro.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,40 (t, 3H), 1,50 (s, 18H), 4,40 (q, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,60 (m, 1H).

(e) *tert*-Butil 4-(hidroximetil)-2-piridinilcarbamato

El etil 2-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]isonicotinato (35,0 g, 95,5 mmol; obtenido en el Ejemplo (d) anterior) en THF (350 mL) se trató con LiAlH_4 (7,25 g, 191 mmol) y se sometió a reflujo durante 1 hora bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente sobre hielo triturado y el producto se extrajo varias veces con CHCl_3 y

CHCl_3 : MeOH (90:10). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y concentraron *al vacío*. El compuesto del subtítulo (18,5 g, 86%) se aisló de esta manera a modo de un sólido amarillo pálido, el cual se demostró que era puro por análisis RMN ^1H .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,50 (s, 9H), 4,60 (s, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,60 (br s, 1H).

(f) tert-Butil 4-formil-2-piridinilcarbamato

El *tert*-Butil 4-(hidroximetil)-2-piridinilcarbamato (1,91 g, 8,51 mmol, obtenido en el paso (e) anterior) se disolvió en DMSO seco (10 mL) y el recipiente de reacción se sumergió en un baño de agua a 15°C . Se agregó trietilamina (1,72 g, 17,0 mmol), seguida de la adición del complejo piridina-trióxido de azufre (2,41 g, 15,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante un tiempo adicional de 2 horas y se vertió sobre hielo triturado. El producto se extrajo con CHCl_3 (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 50 mL), se secaron (MgSO_4) y se filtraron. La remoción del solvente y la subsecuente cromatografía flash (hexano : EtOAc (80:20)) permitieron la obtención de 1,57 g (83%) del compuesto del título a manera de cristales blancos.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,58 (s, 9H), 7,40 (d, 1H), 8,30 (br s, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,46 (m, 1H), 10,05 (s, 1H).

Ejemplo C

tert-Butil 5-formil-2-piridinilcarbamato

El *tert*-Butil 5-(hidroximetil)-2-piridinilcarbamato (7,00 g, 31,2 mmol; obtenido en el paso (c) del Ejemplo A anterior) se disolvió en DMSO seco (50 mL) y el recipiente de reacción se sumergió en un baño de agua a 15°C . Se agregó trietilamina (13,1 mL, 94,0 mmol), y luego el complejo trióxido de azufre-piridina (15,0 g, 94,0 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante un tiempo adicional de 45 minutos

y se vertió sobre hielo triturado (300 mL). El producto se extrajo con éter (4 x 300 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl acuoso (sat.), se secaron (MgSO_4) y se filtraron. La remoción del solvente y la recristalización a partir de hexano/ CH_2Cl_2 permitió la obtención de 5,40 g (78%) del compuesto del título a manera de cristales blancos.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,58 (s, 9H), 8,20 (s 2H), 8,82 (s, 1H), 9,02 (br s, 1H), 9,98 (s, 1H).

Ejemplo 1

3-(6-Amino-3-piridinil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]-N-(4-hidroxibencil)propanamida

(a) Dietil 2-[(2,2-difenilacetil)amino]malonato

Una mezcla de clorhidrato de dietil aminomalonato (5,0 g, 23 mmol) y diisopropiletilamina (10,3 mL, 59 mmol) en diclorometano (100 mL) se enfrió a 0°C. Se agregó cloruro de difenilacetilo sólido (5,4 g, 23 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h antes de calentarse a temperatura ambiente y extinguirse luego con agua. La mezcla de reacción se lavó con una solución diluida de KHSO_4 , se secó (sulfato de sodio), se filtró y evaporó para producir así el compuesto del sub-título (8,72 g, 96%) a manera de un sólido blanco.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,40-7,23 (m, 10H), 6,63 (d, 1H), 5,18 (d, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,33-4,17 (m, 4H), 1,29 (t, 6H).

(b) Dietil 2-({6-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-piridinil}metil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]malonato

Una mezcla de dietil 2-[(2,2-difenilacetil)amino]malonato (1,6 g, 4,3 mmol; obtenido en el paso (a) anterior) y *tert*-butil 5-(bromometil)-2-piridinilcarbamato (1,6 g, 5,5 mmol; obtenido en el Ejemplo A anterior) en acetonitrilo (65 mL), se trató con DBU (1,9 mL, 12 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 3 h. Se removió el acetonitrilo y el residuo se

tomó en acetato de etilo. Esta solución se lavó con una solución de KHSO_4 diluido y luego con salmuera, se secó (sulfato de sodio), se filtró y luego se concentró *al vacío* para obtener así el compuesto del sub-título (2,4 g, 95%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,13 (br s, 1H), 7,79-7,72 (m, 2H), 7,39-7,24 (m, 10H), 7,08 (dd, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,30-4,19 (m, 4H), 3,58 (s, 2H), 1,56 (s, 9H), 1,30-1,22 (m, 6H).

(c) 3-{6-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-3-piridinil}-N-(2,2-difenilacetil)-alanina

Una solución de dietil 2-({6-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-piridinil}-metil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]malonato (2,4 g, 4,1 mmol; obtenido en el paso (b) anterior) en dioxano : agua (132 mL, 5:1) se trató con hidróxido de potasio (4,6 g, 82 mmol) y luego se calentó a reflujo durante 1 h. El dioxano se removió y el residuo se tomó en acetato de etilo. Esta solución se lavó con solución de KHSO_4 , se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró *al vacío* para obtener así el compuesto del sub-título (1,7 g, 88%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 9,75 (br s, 1H), 7,86-7,77 (m, 2H), 7,4-7,25 (m, 10H) 7,18 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,81 (m, 1H), 3,21-3,10 (m, 2H), 1,53 (s, 9H).

(d) *tert*-Butil 5-{2-[(2,2-difenilacetil)amino]-3-[(4-hidroxibencil)-amino]-3-oxopropil}-2-piridinilcarbamato

Una mezcla de 3-{6-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-piridinil}-N-(2,2-difenilacetil)alanina (435 mg, 0,9 mmol; obtenida en el paso (c) anterior) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (192 mg, 1,0 mmol) en tetrahidrofurano : diclorometano : acetonitrilo (45 mL de 4:2:3) se agitó durante 10 min antes de agregar 4-hidroxibencilamina (123 mg, 1,0 mmol) y diisopropiletilamina (159 mL, 0,9 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, los solventes se

removieron y el residuo se tomó en acetato de etilo/tetrahidrofurano. Esta solución se lavó con una solución de KHSO_4 diluido, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró *al vacío*. La cromatografía en sílica gel, eluyendo con cloroformo : etanol : hidróxido de amonio conc. (186:14:1), produjo el compuesto del subtítulo (234 mg, 44%).

$R_f = 0,5$ (Sistema B)

(e) 3-(6-Amino-3-piridinil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]-N-(4-hidroxi-bencil)propanamida

El *tert*-butil 5-{2-[(2,2-difenilacetil)amino]-3-[(4-hidroxibencil)amino]-3-oxopropil}-2-piridinilcarbamato (234 mg, 0,4 mmol; obtenido en el paso (d) anterior) se disolvió en ácido trifluoroacético/diclorometano (15 mL de 2:1) y se agitó durante 2 h. La evaporación del solvente seguida de cromatografía de columna en sílica gel, eluyendo con cloroformo : etanol : hidróxido de amonio conc. (186:14:1), produjo el compuesto del título (140 mg, 72%) a manera de un sólido blanco.

p.f. = 229-230°C

$R_f = 0,6$ (Sistema A)

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,69 7,06 (m, 2H), 6,98 (d, 2H), 6,71 (d, 4,62 (m, 1H), 4,28-4,15 (m, 2H), 2,93 (s, 1H), 7,31-7,17 (m, 9H), 7,12-2H), 6,44 (d, 1H), 5,00 (s, 1H), (m, 1H), 2,74 (m, 1H).

La cromatografía quiral preparativa se realizó en una columna ChiralpakTM AD a fin de separar los enantiómeros del compuesto del título. El racemato (obtenido en el paso (e) anterior), disuelto en metanol que contenía ácido acético al 2% (7 mg/mL), se inyectó en la columna (250 x 20 mm de DI) y los enantiómeros puros se recolectaron y evaporaron hasta sequedad. La cantidad total de racemato que se resolvió fue de 14 mg. El rendimiento para los dos enantiómeros fue de 6,5 mg para cada uno, con un exceso enantiomérico de > 99 %, según se determinó en una columna ChiralpakTM AD (250 x 4,6 mm de DI) con escala analítica.

La cromatografía preparativa se efectuó en un sistema de HPLC con gradiente Gilson (modelo 306, Villiers-le-Bel, Francia) con un mezclador dinámico (modelo 811C) y un inyector automático Gilson (modelo 231 XL) equipado con un ciclo (loop) de inyección de 10 mL. Los enantiómeros puros se recolectaron usando un colector de fracciones Gilson (modelo 206). La rata de flujo de la fase móvil fue de 10 mL/min. El sistema HPLC analítico comprendía un Cinkotek Rump, Modelo 380 (Germering, Alemania), un automuestreador Kontron 465 Auto Sampler (Milano, Italy) y un Detector JASCO UV-975 de longitud de onda variable (Tokio, Japón). Los datos de la cromatografía se capturaron usando el programa Chromeleon (versión 4,3, Dionex, Germering, Alemania). La rata de flujo de la fase móvil fue de 1,0 mL/min. La fase móvil usada tanto para la cromatografía analítica como para la de escala preparativa consistió en 70% de iso-hexano y 30% de iso-propanol (grado HPLC).

Ejemplo 2

3-(6-Amino-3-piridinil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]-N-(4-metoxibencil)propanamida

(a) *tert*-Butil 5-{2-[(2,2-difenilacetil)amino]-3-[(4-metoxibencil)-amino]-3-oxopropil}-2-piridinilcarbamato

Una mezcla de 3-{6-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-piridinil}-N-(2,2-difenilacetil)alanina (1,2 g, 2,5 mmol; obtenido en el Ejemplo 1, paso (c)) y 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida clorhidrato (0,55 g, 2,8 mmol) en tetrahidrofurano : diclorometano : acetonitrilo (65 mL de 7:2:4) se agitó durante 10 min antes de agregar 4-metoxibencilamina (0,34 mL, 2,6 mmol). La mezcla se agitó durante una noche antes de que los solventes se removieran y el residuo se tomó en acetato de etilo/metanol. Esta solución se lavó con una solución de KHSO₄ diluido, se secó (sulfato de sodio), se filtró y evaporó. La cromatografía en sílica gel, eluyendo con cloroformo : etanol : hidróxido de amonio conc. (186:14:1), produjo el compuesto del subtítulo (700 mg, 45%).

p.f. = 180-188°C

Rf 0,6 (Sistema B)

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,95 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,30-7,18 (m, 8H), 7,12-7,08 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,69 (d, 2H), 4,99 (s, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,23 (dd, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,02 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 1,58 (s, 9H).

(b) 3-(6-Amino-3-piridinil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]-N-(4-metoxi-bencil)propanamida

El *tert*-butil 5-{2-[(2,2-difenilacetil)amino]-3-[(4-metoxibencil)amino]-3-oxopropil}-2-piridinilcarbamato (700 mg, 1,1 mmol; obtenido en el paso (a) anterior) se disolvió en ácido trifluoroacético : diclorometano (60 mL de 2:1) y se agitó durante 1 $\frac{1}{4}$ h. La evaporación del solvente, seguida por la cromatografía de columna en sílica gel, eluyendo con cloroformo : etanol : hidróxido de amonio conc. (186:14:1), produjo el compuesto del título (502 mg, 71%) a manera de un sólido blanco.

p.f. = 211-212°C

Rf 0,3 (Sistema B)

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,69 (d, 1H), 7,30-7,18 (m, 9H), 7,13-7,09 (m, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,44 (d, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,25 (dd, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,93 (m, 1H), 2,75 (m, 1H).

Ejemplo 3

4-(2-Amino-4-piridinil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]-N-(4-hidroxi-bencil)butanamida

(a) Etil 4-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-piridinil}-2-(metoxiimino)-3-butenato

A una solución agitada de bromuro de [(2-metoxiimino-2-etoxicarbonil)etil]-trifenilfosfonio (*Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3361-3364; 4,3 g, 8,9 mmol) en dimetilformamida (40 mL) se agregó carbonato de potasio (2,6 g, 18 mmol) y *tert*-butil 4-formil-2-piridinilcarbamato (2,0 g, 8,9 mmol; obtenido en el Ejemplo B anterior). Después de 6 h, se

removió la dimetilformamida y el residuo se tomó en diclorometano. Esta solución se lavó con agua, se secó (sulfato de sodio), se filtró y evaporó. La cromatografía en sílica gel eluyendo con acetato de etilo : hexano (1:3) produjo el compuesto del subtítulo (2,8 g, 91%).

$R_f = 0,5$ (Sistema C)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,23 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,40 (q, 2H), 4,16 (s, 3H), 1,56 (s, 9H), 1,40 (t, 3H).

(b) Butil 2-amino-4-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-piridinil}-butanoato

El etil 4-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-piridinil}-2-(metoxiimino)-3-butenato (2,8 g, 8,0 mmol; obtenido en el paso (a) anterior) se disolvió en acetato de etilo : etanol (250 mL de 1:1) mediante calentamiento moderado bajo una atmósfera inerte (N_2). Se agregó paladio en carbón (200 mg, al 10%), y el recipiente se evacuó y luego se llenó con hidrógeno a partir de un balón. Después de una agitación durante 3 h, el catalizador se removió vía filtración y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel, eluyendo con cloroformo : etanol : hidróxido de amonio conc. (186:14:1), para obtener así el compuesto del sub-título (2,2 g, 83%).

$R_f = 0,5$ (Sistema B)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,15 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (br s, 1H), 6,83 (d, 2H), 4,20 (q, 2H), 3,43 (m, 1H), 2,65-2,85 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,51 (s, 11H), 1,28 (t, 3H).

(c) Etil 4-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-piridinil}-2-[(2,2-difenilacetil)amino]butanoato

Una mezcla del etil 2-amino-4-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-piridinil}butanoato (2,2 g, 6,8 mmol; obtenido en el paso (b) anterior) y -diisopropiletilamina (1,4 mL, 8,2 mmol) en diclorometano (40 mL) se enfrió a 0°C . Se agregó cloruro de difenilacetilo sólido (1,5 g, 6,8 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 h antes de calentarse calentada a

temperatura ambiente y de su extinción con agua. La mezcla de reacción se lavó con una solución diluida de KHSO_4 , se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró *al vacío* para obtener así el compuesto del sub-título (3,1 g, 88%).

$R_f = 0,7$ (acetato de etilo)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,10 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,40-7,21 (m, 10H), 6,69 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,18 (q, 2H), 2,62-2,45 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,54 (s, 9H), 1,28 (t, 3H).

(d) Acido 4-{2-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-4-piridinil}-2-[(2,2-difenilacetil)amino]butanoico

Una solución de etil 4-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-piridinil}-2-[(2,2-difenilacetil)amino]butanoato (3,1 g, 6,0 mmol; obtenido en el paso (c) anterior) en dioxano : agua (120 mL de 5:1) se trató con hidróxido de potasio (3,3 g, 59 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h antes de remover el dioxano y el residuo se tomó en acetato de etilo. Esta solución se lavó con solución de KHSO_4 , se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró *al vacío* para obtener así el compuesto del sub-título (2,9 g, 98%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 9,91 (br s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,40-7,22 (m, 10H), 6,71-6,63 (m, 2H), 5,05 (s, 1H), 4,60 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,58-2,42 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,54 (s, 9H).

(e) *tert*-Butil 4-{3-[(2,2-difenilacetil)amino]-4-[(4-hidroxibencil)-amino]-4-oxobutil}-2-piridinilcarbamato

Una solución de ácido 4-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-piridinil}-2-[(2,2-difenilacetil)amino]butanoico (500 mg, 1,0 mmol; obtenido en el paso (d) anterior) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (215 mg, 1,1 mmol) en tetrahidrofurano : diclorometano acetonitrilo (26 mL de 6:2:5) se agitó durante 10 min antes de agregar 4-hidroxibencilamina (126 mg, 1,0 mmol). La mezcla se agitó durante una noche, los solventes se removieron y el residuo se tomó en acetato de

etilo. Esta solución se lavó con una solución de KHSO_4 diluido, se secó (sodio sulfato), se filtró y concentró *al vacío*. La cromatografía en sílica gel eluyendo, con cloroformo : etanol : hidróxido de amonio conc. (186:14:1) produjo el compuesto del subtítulo (394 mg, 65%).

$R_f = 0,5$ (Sistema B)

(f) 4-(2-Amino-4-piridinil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]-N-(4-hidroxi-bencil)butanamida

El *tert*-butil 4-{3-[(2,2-difenilacetil)amino]-4-[(4-hidroxibencil)amino]-4-oxobutil}-2-piridinilcarbamato (394 mg, 0,6 mmol; obtenido en el paso (e) anterior) se disolvió en ácido trifluoroacético : diclorometano (15 mL de 2:1) y se agitó durante 1 h. La evaporación del solvente seguida por la cromatografía de columna en sílica gel, eluyendo con cloroformo : metanol : hidróxido de amonio conc. (177:20:3), produjo el compuesto del título (295 mg, 90%) a manera de un sólido blanco.

p.f. = 95-100°C

$R_f = 0,4$ (Sistema D)

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,71 (d, 1H), 7,37-7,21 (m, 10H), 7,08 (d, 2H), 6,72 (d, 2H), 6,32-6,28 (m, 2H), 5,09 (s, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,30-4,19 (m 2H), 2,51-2,32 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,94 (m, 1H).

Ejemplo 4

4-(2-Amino-4-piridinil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]-N-(4-metoxibencil)butanamida

(a) *tert*-Butil 4-{3-[(2,2-difenilacetil)amino]-4-[(4-metoxibencil)-amino]-4-oxobutil}-2-piridinilcarbamato

Una solución de ácido 4-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-piridinil}-2-[(2,2-difenilacetil)amino]butanoico (1,5 g, 3,0 mmol; obtenido en el paso (d) del Ejemplo 3 anterior) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,64 g, 3,3 mmol) en tetrahidrofurano : diclorometano (45 mL de 7:2) se agitó durante 5 minutos antes de agregar 4-metoxibencilamina (0,4 mL, 3,0 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h

antes de remover los solventes y el residuo se tomó en acetato de etilo. Esta solución se lavó con una solución de KHSO_4 diluido, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró *al vacío*. La cromatografía en sílica gel, eluyendo con cloroformo : etanol : hidróxido de amonio conc. (465:20:2), produjo el compuesto del subtítulo (1,17 g, 63 %).

p.f. 192-197°C

$R_f = 0,6$ (Sistema B)

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8,02 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,34-7,20 (m, 10H), 7,16 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,32-4,22 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,63-2,47 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,53 (s, 9H).

(b) 4-(2-Amino-4-piridinil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]-N-(4-metoxibencil)butanamida

El *tert*-butil 4-{3-[(2,2-difenilacetil)amino]-4-[(4-metoxibencil)amino]-4-oxobutil}-2-piridinilcarbamato (1,0 g, 1,6 mmol; obtenido en el paso (a) anterior) se disolvió en ácido trifluoroacético : diclorometano (45 ml de 2:1) y se agitó durante 2 h. La evaporación del solvente seguida por la cromatografía de columna en sílica gel, eluyendo con cloroformo : metanol : hidróxido de amonio conc. (186:14:1), produjo el compuesto del título (425 mg, 47%) a manera de un sólido blanco.

p.f. = 184-187°C

$R_f = 0,4$ (Sistema B)

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,71 (d, 1H), 7,37-7,21 (m, 10H), 7,16 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,32-6,28 (m, 2H), 5,09 (s, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,33-4,22 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,51-2,33 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,93 (m, 1H).

Ejemplo 5

4-(6-Amino-3-piridinil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]-N-(4-metoxibencil)butanamida

(a) Etil 4-{6-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-piridinil}-2-(metoxiimino)-3-butenato

A una solución agitada de bromuro de [(2-metoxiimino-2-etoxicarbonil)etil]-trifenilfosfonio (*Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3361-3364; 4,3 g, 8,9 mmol) en dimetilformamida (40 mL) se agregó carbonato de potasio (2,6 g, 18 mmol) y *tert*-butil 5-formil-2-piridinilcarbamato (2,0 g, 8,9 mmol; obtenido en el Ejemplo C anterior). Después de 6 h, la dimetilformamida se removió y el residuo se tomó en diclorometano. Esta solución se lavó con agua, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró *al vacío*. La cromatografía en sílica gel, eluyendo con acetato de etilo : hexano (1:3), produjo el compuesto del subtítulo (2,8 g, 91%).

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,38 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 4,40 (q, 2H), 4,15 (s, 3H), 1,55 (s, 9H), 1,41 (t, 3H).

(b) Etil 2-amino-4-{6-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-piridinil}-butanoato

El etil 4-{6-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-piridinil}-2-(metoxiimino)-3-butenato (2,8 g, 8,0 mmol; obtenido en el paso (a) anterior) se disolvió en acetato de etilo : etanol (200 mL de 5:3) mediante calentamiento moderado bajo una atmósfera inerte (N₂). Se agregó paladio sobre carbón (200 mg de 10%) y el recipiente se evacuó y luego se llenó con hidrógeno a partir de un balón. Después de una agitación durante 7 h, el catalizador se removió vía filtración y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel, eluyendo con cloroformo : etanol : hidróxido de amonio conc. (186:14:1) para obtener así el compuesto del sub-título (1,7 g, 66%).

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,09 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 4,17 (q, 2H), 3,42 (m, 1H), 2,68 (t, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,29 (t, 3H).

(c) Etil 4-{6-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-piridinil}-2-[(2,2-difenilacetil)amino]butanoato

Una mezcla de etil 2-amino-4-{6-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-piridinil}butanoato (1,7 g, 5,2 mmol; obtenido en el paso (b) anterior) y diisopropiletilamina (1,1 mL, 6,3 mmol) en diclorometano (30 mL) se enfrió a 0°C. Se agregó cloruro de difenilacetilo sólido (1,2 g, 5,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h antes de calentarla a temperatura ambiente. La agitación se continuó durante una noche antes de extinguir la mezcla de reacción con agua, se lavó con una solución de KHSO₄ diluido, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró *al vacío* para obtener así el compuesto del sub-título (2,6 g, 95%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,96 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,54 (br s, 1H), 7,40-7,22 (m, 11H), 6,20 (d, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,17 (q, 2H), 2,57-2,38 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,28 (t, 3H).

(d) Acido 4-{6-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-3-piridinil}-2-[(2,2-difenilacetil)amino]butanoico

Una solución del etil 4-{6-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-piridinil}-2-[(2,2-difenilacetil)amino]butanoato (2,5 g, 4,8 mmol; obtenido en el paso (c) anterior) en dioxano : agua (120 mL de 5:1) se trató con hidróxido de potasio (2,7 g, 48 mmol). La mezcla luego se calentó a reflujo durante 45 minutos antes de remover el dioxano y el residuo se tomó en acetato de etilo. Se agregó agua y una solución de KHSO₄ diluido, lo cual provocó la precipitación del producto en la solución. La recolección del sólido por filtración produjo el compuesto del subtítulo (1,6 g, 66%) a manera de un sólido blanco.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 9,69 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,45-7,29 (m, 10H), 7,02 (br s, 1H), 6,50 (d, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,58 (m, 1H), 2,75-2,55 (m, 2H), 2,42-2,29 (m, 2H), 1,53 (s, 9H).

(e) *tert*-Butil 5-{3-[(2,2-difenilacetil)amino]-4-[(4-metoxibencil)-amino]-4-oxobutil}-2-piridinilcarbamato

Una mezcla de ácido 4-{6-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-piridinil}-2-[(2,2-difenil-acetil)amino]butanoico (1,5 g, 3,0 mmol; obtenido en el paso (d) anterior) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,68 g, 3,5 mmol) en tetrahidrofurano : diclorometano (60 mL de 7:5) se agitó durante 10 min antes de agregar 4-metoxibencilamina (0,4 mL, 3,0 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h antes de remover los solventes y el residuo se tomó en acetato de etilo. Esta solución se lavó con solución de KHSO_4 diluido, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró parcialmente hasta que el producto cristalizara a partir de la solución. La recolección de los sólidos por filtración produjo el compuesto del subtítulo (0,9 g, 48%).

p.f. = 180-183°C

R_f = 0,5 (Sistema B)

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,91 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,38-7,20 (m, 10H), 7,16 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 5,09 (s, 1H), 4,39- 4,20 (m, 3H) 3,78 (s, 3H), 2,60-2,40 (m, 2H), 2,10-1,86 (m, 2H).

(f) 4-(6-Amino-3-piridinil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]-N-(4-metoxibencil)butanamida

El *tert*-Butil 5-{3-[(2,2-difenilacetil)amino]-4-[(4-metoxibencil)-amino]-4-oxobutil}-2-piridinilcarbamato (0,9 g, 1,5 mmol; obtenido en el paso (e) anterior) se disolvió en ácido trifluoroacético : diclorometano (45 mL de 2:1) y se agitó durante 2 h. La evaporación del solvente a lo cual siguió la cromatografía de columna en sílica gel, eluyendo con cloroformo : metanol : hidróxido de amonio conc. (186:14:1), produjo el compuesto del título (631 mg, 82%) a manera de un sólido blanco.

p.f. = 176-178°C

R_f = 0,3 (Sistema B)

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,49 (d, 1H), 7,39-7,11 (m, 13H), 6,82 (d, 2H), 6,48 (d, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,38-4,21 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,49-2,29 (m 2H), 2,04-1,80 (m, 2H).

Ejemplo 6

3-(6-Amino-3-piridinil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]-N-(4-metoxibencil)- N-metilpropanamida

(a) *tert*-Butil 5-{2-[(2,2-difenilacetil)amino]-3-[(4-metoxibencil)-(metil)amino]-3-oxopropil}-2-piridinilcarbamato

La 3-{6-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-piridinil}-*N*-(2,2-difenilacetil)-alanina (300 mg; 0,6 mmol; ver Ejemplo 1(c) anterior) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (192 mg; 0,6 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano: diclorometano : acetonitrilo (8 mL:2,5 mL:10 mL) y se agitó durante 10 min antes de agregar la *N*-metil-4-metoxibencilamina (123 mg; 1,0 mmol). La mezcla se agitó 48 h a temperatura ambiente, los solventes se removieron y el residuo se tomó en acetato de etilo, se lavó con solución de KHSO₄ diluido, se secó con sulfato de sodio, se filtró y evaporó. La cromatografía en sílica gel eluyendo con 93:7:0,5 cloroformo:etanol:hidróxido de amonio conc. produjo el compuesto del subtítulo (302 mg; 78%).

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 7,75 y 7,62 (d, 1H), 7,25 (m, 9H), 7,12 y 7,08 (m, 2H), 6,99 (d, 2H), 6,81 (m, 2H), 6,46 y 6,41 (d, 1H), 5,13 (m, 1H), 5,01 y 4,98 (s, 1H), 4,62-4,37 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,98-2,68 (m, 2H), 2,89 y 2,85 (s, 3H).

(b) 3-(6-Amino-3-piridinil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]-N-(4-metoxibencil)-N-metilpropanamida

El *tert*-butil 5-{2-[(2,2-difenilacetil)amino]-3-[(4-metoxibencil)(metil)amino]-3-oxopropil}-2-piridinilcarbamato (302 mg; 0,5 mmol; obtenido en el paso (a) anterior) se disolvió en ácido trifluoroacético:diclorometano (6 mL : 5 mL) y se agitó durante 3,75 h. La evaporación del solvente seguida de la cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 93:7:0,5 cloroform:etanol: hidróxido de amonio conc. produjo el compuesto del título (201 mg; 80%) a manera de un sólido blanco.

p.f. = 63-67°C

$R_f = 0,4$ (Sistema B)

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8,07 y 7,91 (d, 1H), 7,69 y 7,63 (d, 1H), 7,55 y 7,39 (dd, 1H), 7,24 (m, 8H), 7,10 y 7,05 (m, 2H), 6,99 (m, 2H), 6,80 (m, 2H), 5,19 (m, 1H), 5,00 y 4,98 (s, 1H), 4,65-4,49 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,09-2,79 (m, 2H), 2,88 y 2,86 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

Ejemplo 7

4-(2-Amino-4-piridinil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]-N-[(1R)-1-(4-hidroxifenil)etil]butanamida

(a) tert-Butil 4-(3-[(2,2-difenilacetil)amino]-4-{[(1R)-1-(4-hidroxifenil)etil]amino}-4-oxobutil)-2-piridinilcarbamato

Una solución de ácido 4-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-piridinil}-2-[(2,2-difenilacetil)amino]butanoico (332 mg; 0,7 mmol; ver Ejemplo 3(d) anterior) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (143 mg; 0,7 mmol) en tetrahidrofurano:diclorometano:acetonitrilo (12 mL:4 mL:10 mL) se agitó durante 10 min antes de agregar (*R*)-1-[4-hidroxifenetil]amina (93 mg; 0,7 mmol). La mezcla se agitó durante 48 h, luego los solventes se removieron y el residuo se tomó en acetato de etilo, se lavó con solución de KHSO_4 diluido, se secó con sulfato de sodio, se filtró y evaporó. La cromatografía en sílica gel eluyendo con 93:7:0,5 cloroformo: etanol: hidróxido de amonio conc. produjo el compuesto del subtítulo (187 mg; 45%).

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8,03 y 8,00 (d, 1H), 7,70 y 7,65 (s, 1H), 7,27 (m, 10H), 7,08 y 7,11 (d, 2H), 6,78-6,62 (m, 3H), 5,10 y 5,06 (s, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,17-1,86 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1.39 (d, 3H).

(b) 4-(2-Amino-4-piridinil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]-N-[(1R)-1-(4-hidroxifenil)etil]butanamida

El *tert*-butil 4-(3-[(2,2-difenilacetil)amino]-4-{[(1R)-1-(4-hidroxifenil)etil]amino}-4-oxobutil)-2-piridinilcarbamato (185 mg; 0,3 mmol; obtenido en el paso (a) anterior) se disolvió en ácido

trifluoroacético:diclorometano (20 mL:15mL) y se agitó durante 1,5 h. La evaporación del solvente seguida por la cromatografía de columna en silica gel eluyendo con 88,5:10:1,5 diclorometano: metanol: hidróxido de amonio conc. produjo el compuesto del título (112 mg; 72%) a manera de un sólido blanco.

p.f. = 209-210⁰C

R_f = 0,4 (Sistema D)

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 7,72 y 7,70 (d, 1H), 7,29 (m, 10H), 7,11 y 7,08 (d, 2H), 6,72 y 6,69 (d, 2H), 6,37 y 6,26 (d, 1H), 6,33 y 6,22 (s, 1H), 5,10 y 5,06 (s, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,10-1,79 (m, 2H), 1,38 y 1,37 (d, 3H)

Ejemplo 8

4-(2-Amino-4-piridinil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]-N-(4-hidroxibencil)-N-metilbutanamida, clorhidrato

(a) 4-Hidroxibencilformamida

Se disolvieron el 4-(aminometil)fenol (5,0 g; 40,6 mmol) y formato de metilo (3,25mL; 52,8 mmol) en THF (150 mL) y se calentó a reflujo durante una noche. Se agregó una porción adicional de formato de metilo (5 mL; 81,2 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo vacío para obtener así el compuesto del sub-título (6,83 g; 111%) a manera de un sólido amarillo.

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,10 (s, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 4,29 (s, 2H).

(b) 4-{[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi}bencilformamida

La 4-hidroxibencilformamida (6,8; 40,6 mmol; obtenida en el paso (a) anterior), el cloruro de *tert*butildimetilsililo (7,5 g; 49,5 mmol), 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (100 mg; 0,81 mmol) e imidazol (3,0 g, 44,1 mmol) se disolvieron en DMF y se agitaron durante 3 h. La mezcla se diluyó con dietil éter y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo

con éter. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo vacío. La cromatografía en sílica gel eluyendo con un gradiente de 4:1 de hexanos:acetato de etilo hasta 1:2 hexanos:acetato de etilo produjo el compuesto del subtítulo (5,36 g; 50%) a manera de un aceite incoloro.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,25 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,70 (m, 2H), 4,42 (d, 2H), 0,98 (s, 9H), 0,20 (s, 6H).

(c) (4-{[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-*N*-metilmetanamina

La 4-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}bencilformamida (2,5 g; 9,4 mmol; obtenida en el paso (b) anterior) se disolvió en THF (50 mL) y se enfrió a 0°C. Se agregó hidruro de litio y aluminio (0,36 g, 9,5 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla se agitó a 0°C durante 45 min y luego se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se dejó en reposo durante una noche a temperatura ambiente. El análisis por TLC de la mezcla indicó una conversión de aprox. 80%. Se agregó una porción adicional de hidruro de litio y aluminio (200 mg; 5,4 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y cuidadosamente se trató con agua (600 mL), luego con NaOH acuoso (600 mL; 3 N) y finalmente con agua (1,8 mL). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo vacío para producir así el compuesto del subtítulo (2,1 g; 89%) a manera de un aceite incoloro.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,18 (m, 2H), 6,80 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 0,98 (s, 9H), 0,19 (s, 6H).

(d) *tert*-Butil 4-{4-[(4-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}bencil)(metil)amino]-3-[(2,2-difenilacetil)amino]-4-oxobutil}2-piridinilcarbamato

El ácido 4-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-piridinil}-2-[(2,2-difenilacetil)-amino]butanoico (250 mg; 0,51 mmol; ver Ejemplo 3(d) anterior) se disolvió en THF (3mL) y se enfrió a 0°C. Se agregó 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato (147 mg; 0,767 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (41 mg; 0,30 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 5 min. Se agregó (4-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-*N*-

metilmetanamina (154 mg; 0,61 mmol; obtenido en el paso (c) anterior) y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con agua y acetato de etilo y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con KHSO₄ 2 N acuoso, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo vacío. La cromatografía en sílica gel eluyendo con un gradiente de 3:5 hexano:diclorometano hasta 1:5:0,2 hexano:diclorometano: CMA (CMA = 80:18:2 clorofomo: metanol: hidróxido de amonio conc.) produjo el compuesto del subtítulo (240 mg; 65 %) a manera de una espuma amarilla.

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,65 (m, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,40-7,10 (m, 10H), 7,08 (m, 2H), 6,65 (m, 2H), 5,08 (s, 1H), 4,60-4,30 (m, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,60-2,40 (m, 2H), 2,30-1,90 (m, 2H), 1,58 (s, 1H), 1,00 (s, 9H), 0,19 (s, 6H).

(e) 4-(2-Amino-4-piridinil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]-N-(4-hidroxi-bencil)-N-metilbutanamida

El *tert*-butil 4-{4-[(4-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}bencil)(metil)amino]-3-[(2,2-difenilacetil)amino]-4-oxobutil}-2-piridinilcarbamato (503 mg; 0,696 mmol; obtenido en el paso (d) anterior) se disolvió en metanol (2 mL) y diclorometano (2 mL). Se agregó ácido trifluoroacético (5,0 mL; 64 mmol) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró bajo vacío. El producto crudo (480 mg) se volvió a disolver en diclorometano (2 mL) y ácido trifluoroacético (5 mL; 64 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h, y luego se concentró bajo vacío para obtener así el compuesto del sub-título (230 mg, 67%) a manera de un sólido blanco.

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 7,62 (d, 1H), 7,48-7,20 (m, 11H), 7,05-6,95 (m, 2H), 6,75-6,65 (m, 1H), 6,35-6,20 (m, 2H), 5,1 (s, 1H), 4,85-4,75 (m, 1H), 4,55-4,25 (m, 2H), 2,9 (s, 3H), 2,70 (s, 1H), 2,6-2,2 (m, 2H), 2,10-1,80 (m, 2H).

(f) 4-(2-Amino-4-piridinil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]-N-(4-hidroxi-bencil)-N-metilbutanamida, clorhidrato

La 4-(2-amino-4-piridinil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]-N-(4-hidroxi-bencil)-N-metilbutanamida (218 mg; 0,43 mmol; obtenido en el paso (e) anterior) se suspendió en dietil éter (10 mL), luego se agregó diclorometano (aprox. 7 mL) hasta lograr que la suspensión fuera homogénea. Se agregó ácido clorhídrico en dietil éter (0,21 mL; 2 M; 0,42 mmol) a fin de precipitar el compuesto del título. El solvente se removió bajo vacío y el residuo se trituró con dietil éter. Se recolectó el sólido por filtración para obtener así el compuesto del título (205 mg; 88%) a manera de un sólido blancuzco. P.f. = 110-160°C con descomposición.

$R_f = 0,48$ (Sistema F)

FAB MS (m/z) = 509

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,68 (d, 1H), 7,40-7,15 (m, 12H), 7,10-6,90 (m, 1H), 6,75-6,5 (m, 3H), 5,09 (s, 1H), 4,60-4,40 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,72 (s, 1H), 2,70-2,40 (m, 2H), 2,20-1,90 (m, 2H).

Ejemplo 9

3-(6-Amino-3-piridinil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]-N-[(1R)-1-(4-hidroxifenil)etil]propanamida

(a) Dietil 2-{[(benciloxi)carbonil]amino}-2-({6-[bis(*tert*-butoxi)carbonil]amino}-3-piridinil)metil)malonato

SE disolvieron el di(*tert*-butil)-5-(bromometil)-2-piridinilcarbonimidoato (véase, patente europea EP 672658; 25 g; 64,6 mmol) y el 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (19,3 mL; 128 mmol) en acetonitrilo (700 mL). Se agregó dietil 2-{[(benciloxi)carbonil]amino}malonato (véase, Jacob et al, Synthesis, (1993) 6, 611; 20,9 g; 67,6 mmol), y la mezcla se agitó durante una noche. El solvente se removió bajo vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con KHSO_4 2 M. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se

lavarón con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron bajo vacío. La cromatografía en sílica gel eluyendo con un gradiente de 5:1,5 hexanos:acetato de etilo hasta 1:1 hexanos:acetato de etilo produjo el compuesto del subtítulo (20,4 g; 51%) a manera de un aceite incoloro.

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8,1 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,40-7,30 (m, 5H), 7,18 (d, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,30-4,18 (m, 4H), 3,63 (s, 2H), 1,38 (s, 18H), 1,23 (t, 6H).

(b) N-[(Benciloxi)carbonil]-2-({6-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-piridinil}metil)-3-etoxi-3-oxoalanina

El dietil 2-{[(benciloxi)carbonil]amino}-2-({6-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-piridinil}metil)malonato (20,4 g; 33,1 mmol; obtenido en el paso (a) anterior) se disolvió en etanol absoluto (250 mL) y agua (25 mL). A esta solución, se agregó lentamente NaOH 3 M (11,0 mL, 33,0 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró bajo vacío para producir así un aceite espeso y una mezcla acuosa. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se agregó KHSO_4 2 N hasta que el material resultante fuera ácido. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para producir así el compuesto del subtítulo (17,5 g; 90%) a manera de un aceite amarillo espeso.

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8,12 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,40-7,25 (m, 5H), 7,15 (d, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,20 (q, 2H), 3,58 (s, 2H), 1,38 (s, 18H), 1,20 (t, 3H).

(c) Etil 2-{[(benciloxi)carbonil]amino}-3-{6-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-piridinil}propanoato

La N-[(benciloxi)carbonil]-2-({6-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-piridinil}metil)-3-etoxi-3-oxoalanina (17,3 g; 29,4 mmol; obtenida en el

paso (b) anterior) se disolvió en 1,4-dioxano. La mezcla se calentó a reflujo durante 10 h. El solvente se removió bajo vacío. La cromatografía en sílica gel eluyendo con un gradiente de hexanos de 1:1 hexanos:acetato de etilo produjo el compuesto del subtítulo (15,8 g; 98%) a manera de un aceite incoloro.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,23 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,42-7,30 (m, SH), 7,15 (d, 1H), 5,12 (br, s, 2H), 4,65 (m, 1H), 4,12 (q, 2H), 3,28-3,08 (m, 2H), 1,43 (s, 18H), 1,25 (t, 3H).

(d) Etil 2-amino-3-{6-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-piridinil}-propanoato

El etil 2-{[(benciloxi)carbonil]amino}-3-{6-[bis(*tert*-butoxicarbonil)-amino]-3-piridinil}propanoato (13,4 g; 25,1 mmol; obtenido en el paso (c) anterior) se disolvió en etanol absoluto (100 mL) y se purgó con argón. Se agregó Pd/C (10% en seco; 100 mg) y se burbujeó hidrógeno gaseoso a través de la solución durante 1,5 h. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante una noche. La mezcla se filtró a través de un pad de celulosa, y el filtrado se concentró bajo vacío. El residuo crudo se cristalizó a partir de acetato de etilo para obtener así el compuesto del sub-título (8,89 g; 86%) a manera de un sólido blancuzco.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,30 (d, 1H), 7,8 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 4,13 (q, 2H), 3,75 (t, 1H), 3,03 (d, 2H), 1,40 (s, 18H), 1,23 (t, 3H).

(e) Etil 3-{6-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-piridinil}-2-[(2,2-difenilacetil)amino]propanoato

El etil 2-amino-3-{6-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-piridinil}-propanoato (1,25 g; 3,05 mmol; obtenido en el paso (d) anterior) y diisopropiletilamina (800 μL) se disolvieron en diclorometano (10 mL) y se enfriaron a 0°C. Se agregó cloruro de difenilacetilo (740 mg; 3,05 mmol), y la mezcla se dejó que se calentará a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con bicarbonato de sodio saturado. La capa acuosa se

extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para obtener así el compuesto del sub-título (1,62 g; 88%) a manera de una espuma blancuzca.

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8,60 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,40-7,15 (m, 11H), 5,02 (s, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,15 (q, 2H), 3,40-3,00 (m, 2H), 1,40 (s, 18H), 1,20 (t, 3H).

(f) 3-{6-[Bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-piridinil}-N-(2,2-difenil-acetil)alanina

El etil 3-{6-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-piridinil}-2-[(2,2-difenil-acetil)amino]propanoato (1,6 g; 2,65 mmol; obtenido en el paso (e) anterior) se disolvió en THF (10 mL) y agua (2 mL). Se agregó hidróxido de sodio (106 mg; 2,65 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla se diluyó con diclorometano y KHSO_4 2 N. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo vacío para obtener así el compuesto del sub-título (1,42 g; 93%) a manera de una espuma blanca.

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8,40 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,35-7,10 (m, 11H), 5,03 (s, 1H), 3,30-3,00 (m, 2H), 1,40 (s, 18H)

(g) Di(*tert*-butil) 5-(2-[(2,2-difenilacetil)amino]-3-{[(1*R*)-1-(4-hidroxifenil)etil]amino}3-oxopropil)-2-piridinildicarbonimidoato

Se disolvió la 3-{6-[Bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-piridinil}-N-(2,2-difenilacetil)alanina (1,04 g; 1,81 mmol; obtenida en el paso (f) anterior) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (381 mg; 1,99 mmol) en tetrahidrofurano: diclorometano: acetonitrilo (40 mL : 20 mL : 30 mL) y se agitó durante 30 min antes de agregar (*R*)-1-[4-hidroxifenetil]amina (273 mg; 1,99 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, y luego los solventes se

removieron bajo vacío. El residuo se tomó en acetato de etilo:metanol, se lavó con solución de KHSO_4 diluido, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y evaporó. El material crudo se suspendió en diclorometano:metanol:hidróxido de amonio conc. 88,5:10:1,5, se filtró y se concentró. La cromatografía en sílica gel eluyendo con 88,5:10:1,5 diclorometano:metanol:hidróxido de amonio conc. produjo el compuesto parcialmente puro. Una nueva purificación en sílica gel eluyendo con 95:5 diclorometano:metanol produjo el compuesto del subtítulo (572 mg; 45%).

$R_f = 0,6$ (Sistema C)

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8,30 y 8,20 (d, 1H), 7,69 y 7,48 (dd, 1H), 7,31-7,15 (m, 11H), 7,06 (m, 2H), 6,70 (m, 2H), 5,02 y 4,98 (s, 1H), 4,85 (q, 1H), 4,70 (dd, 1H), 3,12 y 2,92 (m, 2H), 1,35 (m, 21H)

(h) 3-(6-Amino-3-piridinil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]-N-[(1R)-1-(4-hidroxifenil)etil]propanamida

El di(*tert*-butil) 5-(2-[(2,2-difenilacetil)amino]-3-{[(1R)-1-(4-hidroxifenil)etil]amino}-3-oxopropil)-2-piridinildicarbonimidoato (572 mg; 0,82 mmol; obtenido en el paso (g) anterior) se disolvió en ácido trifluoroacético:diclorometano (20 mL:10 mL) y se agitó durante 1 h. La evaporación del solvente seguida por la cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con diclorometano:metanol:hidróxido de amonio conc. 88,5:10:1,5 produjo el compuesto del título (344 mg; 84%) a manera de un sólido blanco.

p.f. = 120-125°C

$R_f = 0,6$ (Sistema C)

API-MS $m/z = 493[\text{M} - \text{H}]^-$

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,71 y 7,64 (d, 1H), 7,31-7,03 (m, 12H), 6,96 (d, 1H), 6,70 (m, 2H), 6,46 y 6,38 (d, 1H), 5,00 y 4,96 (s, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 2,88 y 2,71 (m, 2H), 1,35 y 1,29 (d, 3H).

Ejemplo 10

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 1 a 9 se sometieron a prueba en la Prueba A anterior y se encontró que todos exhibían un valor CI_{50} menor de 5 μ M (receptores Y_1).

Ejemplo 11

Los compuestos se prepararon utilizando síntesis paralela sobre soporte sólido que utiliza un aparato QuestTM 210 (Argonaut Technologies), equipado con 20 recipientes de reacción (orificios).

(a) Se fijó a un soporte sólido el trifluoroacetato de alil 4-(2-amino-4-piridinil)-2-{[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]amino}butanoato en la forma siguiente: 6 g de la resina cloruro de tritilo (para cargar 1,24 mmol/g de resina, 7,44 mmol) se trató con DMF durante 15 minutos con lo cual se produjo un hinchamiento. El DMF se removió mediante filtración. El alil 4-(2-amino-4-piridinil)-2-{[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]amino}butanoato (10,63 g; 18,6 mmol) se disolvió en DMF (30 mL), DIPEA (2,4 g; 18,6 mmol) y DMF se agregaron a la resina (30 mL). La mezcla de reacción se agitó mediante el paso de una corriente de gas nitrógeno a través de la solución y se dejó a temperatura ambiente durante una noche. El solvente y el exceso de reactivos se removieron mediante filtración y la resina se lavó con DMF, MeOH, CH_2Cl_2 (3 veces con cada solvente) y finalmente con MeOH. La carga de alil 4-(2-amino-4-piridinil)-2-{[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]amino}butanoato sobre la resina se determinó que era de 0,73 mmol (según el incremento en peso después del secado).

La cantidad de compuesto 2-amino-4-piridinil ligado a la resina usado en cada recipiente (orificio) fue de 90 mg (equivalente a 0,0657 mmol/recipiente)

(b) Se removió el grupo (9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil (Fmoc) a partir del derivado 2-amino-4-piridinil fijado, de la manera siguiente:

1. La resina proveniente del paso (a) anterior se dejó hinchar en DMF durante 15 minutos y luego el DMF se filtró.
 2. Se agregó a la resina 1 mL de piperidina al 20% en DMF y la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente.
 3. Luego se filtró el reactante y el solvente y la resina se lavó 3 veces con DMF.
 4. Los pasos 2 y 3 se repitieron 3 veces.
 5. Después de la adición final de DMF:piperidina, la resina se lavó con DMF, MeOH, CH_2Cl_2 (3 veces con cada solvente) y finalmente con MeOH.
- (c) Se acopló el derivado 2-amino-4-piridinil a ácidos difenilacéticos (v.g. compuestos de fórmula V previamente definidos en los cuales L^1 es OH) de la manera siguiente:
1. La resina proveniente del paso (b) anterior se dejó hinchar en DMF durante 15 minutos y luego el DMF se filtró.
 2. Se agregaron al recipiente de reacción DMF (0,9 mL), HATU (4 eq.), DIPEA (10 eq.) y el ácido difenilacético apropiado (5 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche.
 3. Se removieron los reactantes y el solvente mediante filtración y la resina se lavó (3 veces con cada solvente) con DMF, MeOH, CH_2Cl_2 y finalmente con MeOH.
- (d) Los alil ésteres se convirtieron en los correspondientes ácidos carboxílicos de la manera siguiente:

1. La resina proveniente del paso (c) anterior se dejó hinchar en THF seco durante 15 minutos y luego el THF se filtró.
2. Se agregaron al recipiente de reacción THF (0,9 mL), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,1 eq) y morfolina (10 eq) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas.
3. Se removieron mediante filtración los reactantes y el solvente y la resina se lavó (3 veces con cada solvente) con THF, MeOH, CH_2Cl_2 y finalmente con MeOH.

(e) Los ácidos carboxílicos resultantes se acoplaron a las bencilaminas (v.g. compuestos de fórmula VII previamente definida) de la manera siguiente:

1. La resina proveniente del paso (d) anterior se dejó hinchar en DMF durante 15 minutos y luego el DMF se filtró.
2. Se agregaron al recipiente de reacción DMF (0,9 mL), HOBt (2 eq.), DIC (2 eq.) y la correspondiente amina (2 eq.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche.
3. Se removieron por filtración los reactantes y el solvente y la resina se lavó (3 veces con cada solvente) con DMF, MeOH, CH_2Cl_2 y finalmente con MeOH.

(f) El producto se clivó (se escindió) a partir de la resina de la manera siguiente:

1. La resina proveniente del paso (e) anterior se dejó hinchar en CH_2Cl_2 durante 15 minutos y luego se filtró el CH_2Cl_2 .
2. Se agregó TFA: CH_2Cl_2 (0,9 mL; 1:1 en volumen) y la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente.

3. El producto y solvente se filtraron en un recipiente y la resina se lavó dos veces con CH_2Cl_2 . El solvente se removió en una centrifuga al vacío para obtener así los productos finales en la forma de las correspondientes sales trifluoroacetato, las cuales, en caso necesario, se purificaron mediante cromatografía HPLC.

Esencialmente se utilizaron los mismos protocolos de síntesis descritos anteriormente para preparar los compuestos que comprenden un grupo 6-amino-3-piridinil, en lugar de un grupo 2-amino-4-piridinil, y utilizando alil 3-(6-amino-3-piridinil)-2-[[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]amino]-propanoato, sal trifluoroacetato, en lugar del , trifluoroacetato de alil 4-(2-amino-4-piridinil)-2-[[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]amino]-butanoato.

Los compuestos listados a continuación se prepararon en concordancia con los protocolos anteriores:

N-(4-[[(aminocarbonil)amino]metil]bencil)-3-[(2,2-difenilacetil)amino]-propanamida ($m/z = 537 (M + H)^+$);

N-(4-[[(aminocarbonil)amino]metil]bencil)-3-(6-amino-3-piridinil)-2-[[2,2-bis(4-clorofenil)acetil]amino]propanamida ($m/z = 553 (M + H)^+$)

N-(4-[[(aminocarbonil)amino]metil]bencil)-3-(6-amino-3-piridinil)-2-[[2,2-bis(4-metoxifenil)acetil]amino]propanamida ($m/z = 597 (M + H)^+$)

N-(4-[[(aminocarbonil)amino]metil]bencil)-3-(6-amino-3-piridinil)-2-[[2,2-bis(4-hidroxifenil)acetil]amino]propanamida;

N-(4-[[(aminocarbonil)amino]metil]bencil)-3-(6-amino-3-piridinil)-2-[[2-(4-hidroxifenil)-2-fenilacetil]amino]propanamida;

3-(6-amino-3-piridinil)-*N*-[4-({[(dimetilamino)carbonil]amino}metil)-bencil]-2-[(2,2-difenilacetil)amino]propanamida ($m/z = 551 (M + H)^+$);

3-(6-amino-3-piridinil)-2-{[2,2-bis(4-clorofenil)acetil]amino}-*N*-[4-({[(dimetil-amino)carbonil]amino}metil)bencil]propanamida;

3-(6-amino-3-piridinil)-2-{[2,2-bis(4-metoxifenil)acetil]amino}-*N*-[4-({[(dimetil-amino)carbonil]amino}metil)bencil]propanamida;

3-(6-amino-3-piridinil)-2-{[2,2-bis(4-hidroxifenil)acetil]amino}-*N*-[4-({[(dimetil-amino)carbonil]amino}metil)bencil]propanamida;

3-(6-amino-3-piridinil)-*N*-[4-({[(dimetilamino)carbonil]amino}metil)-bencil]-2-{[2-(4-hidroxifenil)-2-fenilacetil]amino}propanamida;

N-[4-(2-amino-2-oxoetil)bencil]-3-(6-amino-3-piridinil)-2-[(2,2-difenilacetil)-amino]propanamida ($m/z = 522 (M + H)^+$);

N-[4-(2-amino-2-oxoetil)bencil]-3-(6-amino-3-piridinil)-2-{[2,2-bis(4-cloro-fenil)acetil]amino}propanamida ($m/z = 590 (M + H)^+$);

N-[4-(2-amino-2-oxoetil)bencil]-3-(6-amino-3-piridinil)-2-{[2,2-bis(4-metoxi-fenil)acetil]amino}propanamida ($m/z = 582 (M + H)^+$);

N-[4-(2-amino-2-oxoetil)bencil]-3-(6-amino-3-piridinil)-2-{[2,2-bis(4-hidroxi-fenil)acetil]amino}propanamida;

N-[4-(2-amino-2-oxoetil)bencil]-3-(6-amino-3-piridinil)-2-{[2-(4-hidroxifenil)-2-fenilacetil]amino}propanamida ($m/z = 538 (M + H)^+$);

3-(6-amino-3-piridinil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]-*N*-[4-(2-hidroxi-etil)bencil]-propanamida ($m/z = 509 (M + H)^+$);

3-(6-amino-3-piridinil)-2-{[2,2-bis(4-clorofenil)acetil]amino}-*N*-[4-(2-hidroxi-*etil*)-bencil]propanamida ($m/z = 577 (M + H)^+$);

3-(6-amino-3-piridinil)-2-{[2,2-bis(4-metoxifenil)acetil]amino}-*N*-[4-(2-hidroxi-*etil*)-bencil]propanamida ($m/z = 569 (M + H)^+$);

3-(6-amino-3-piridinil)-2-{[2,2-bis(4-hidroxi-*etil*)-bencil]propanamida ($m/z = 541 (M + H)^+$);

3-(6-amino-3-piridinil)-*N*-[4-(2-hidroxi-*etil*)-bencil]-2-{[2-(4-hidroxi-*etil*)-2-fenil-acetil]amino}propanamida;

3-(6-amino-3-piridinil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]-*N*-[4-hidroxi-*etil*)-bencil]-propanamida ($m/z = 495 (M + H)^+$);

3-(6-amino-3-piridinil)-2-{[2,2-bis(4-clorofenil)acetil]amino}-*N*-[4-hidroxi-*etil*)-bencil]propanamida ($m/z = 563 (M + H)^+$);

3-(6-amino-3-piridinil)-2-{[2,2-bis(4-metoxifenil)acetil]amino}-*N*-[4-(hidroxi-*etil*)-bencil]propanamida ($m/z = 555 (M + H)^+$);

3-(6-amino-3-piridinil)-2-{[2,2-bis(4-hidroxi-*etil*)-bencil]propanamida ($m/z = 527 (M + H)^+$);

3-(6-amino-3-piridinil)-*N*-[4-(hidroxi-*etil*)-bencil]-2-{[2-(4-hidroxi-*etil*)-2-fenil-acetil]amino}propanamida;

3-(6-amino-3-piridinil)-2-{[2,2-bis(4-clorofenil)acetil]amino}-*N*-(4-hidroxi-bencil)propanamida;

3-(6-amino-3-piridinil)-2-{[2,2-bis(4-metoxifenil)acetil]amino}-*N*-(4-hidroxi-bencil)propanamida;

3-(6-amino-3-piridinil)-2-{[2,2-bis(4-hidroxifenil)acetil]amino}-*N*-(4-hidroxi-bencil)propanamida;

3-(6-amino-3-piridinil)-*N*-(4-hidroxibencil)-2-{[2-(4-hidroxifenil)-2-fenilacetil]-amino}propanamida;

3-(6-amino-3-piridinil)-*N*-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]-propanamida ($m/z = 509 (M + H)^+$);

3-(6-amino-3-piridinil)-*N*-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-2-{[2,2-bis(4-clorofenil)-acetil]amino}propanamida ($m/z = 577 (M + H)^+$);

3-(6-amino-3-piridinil)-*N*-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-2-{[2,2-bis(4-metoxifenil)-acetil]amino}propanamida ($m/z = 569 (M + H)^+$);

3-(6-amino-3-piridinil)-*N*-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-2-{[2,2-bis(4-hidroxifenil)-acetil]amino}propanamida ($m/z = 541 (M + H)^+$);

3-(6-amino-3-piridinil)-*N*-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-2-{[2-(4-hidroxifenil)-2-fenilacetil]amino}propanamida;

N-(4-{[(aminocarbonil)amino]metil}bencil)-4-(2-amino-4-piridinil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]butanamida ($m/z = 551 (M + H)^+$);

N-(4-{[(aminocarbonil)amino]metil}bencil)-4-(2-amino-4-piridinil)-2-{[2,2-bis(4-clorofenil)acetil]amino}butanamida ($m/z = 619 (M + H)^+$);

N-(4-{[(aminocarbonil)amino]metil}bencil)-4-(2-amino-4-piridinil)-2-{[2,2-bis(4-metoxifenil)acetil]amino}butanamida ($m/z = 611 (M + H)^+$);

N-(4-{[(aminocarbonil)amino]metil}bencil)-4-(2-amino-4-piridinil)-2-{[2,2-bis(4-hidroxifenil)acetil]amino}butanamida;

N-(4-{[(aminocarbonil)amino]metil}bencil)-4-(2-amino-4-piridinil)-2-{[2-(4-hidroxifenil)-2-fenilacetil]amino}butanamida;

4-(2-amino-4-piridinil)-*N*-[4-({[(dimetilamino)carbonil]amino}metil)-bencil]-2-[(2,2-difenilacetil)amino]butanamida;

4-(2-amino-4-piridinil)-2-{[2,2-bis(4-clorofenil)acetil]amino}-*N*-[4-({[(dimetil-amino)carbonil]amino}metil)bencil]butanamida;

4-(2-amino-4-piridinil)-2-{[2,2-bis(4-metoxifenil)acetil]amino}-*N*-[4-({[(dimetil-amino)carbonil]amino}metil)bencil]butanamida;

4-(2-amino-4-piridinil)-2-{[2,2-bis(4-hidroxifenil)acetil]amino}-*N*-[4-({[(dimetil-amino)carbonil]amino}metil)bencil]butanamida;

4-(2-amino-4-piridinil)-*N*-[4-({[(dimetilamino)carbonil]amino}metil)-bencil]-2-{[2-(4-hidroxifenil)-2-fenilacetil]amino}butanamida;

N-[4-(2-amino-2-oxoetil)bencil]-4-(2-amino-4-piridinil)-2-[(2,2-difenilacetil)-amino]butanamida ($m/z = 536 (M + H)^+$);

N-[4-(2-amino-2-oxoetil)bencil]-4-(2-amino-4-piridinil)-2-{[2,2-bis(4-clorofenil)-acetil]amino}butanamida ($m/z = 604 (M + H)^+$);

N-[4-(2-amino-2-oxoetil)bencil]-4-(2-amino-4-piridinil)-2-{[2,2-bis(4-metoxifenil)-acetil]amino}butanamida ($m/z = 596 (M + H)^+$);

N-[4-(2-amino-2-oxoetil)bencil]-4-(2-amino-4-piridinil)-2-{[2,2-bis(4-hidroxi-fenil)acetil]amino}butanamida;

N-[4-(2-amino-2-oxoetil)bencil]-4-(2-amino-4-piridinil)-2-{[2-(4-hidroxifenil)-2-fenilacetil]amino}butanamida;

4-(2-amino-4-piridinil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]-*N*-[4-(2-hidroxi-*etil*)bencil]-butanamida ($m/z = 523 (M+H)^+$);

4-(2-amino-4-piridinil)-2-{[2,2-bis(4-clorofenil)acetil]amino}-*N*-[4-(2-hidroxi-*etil*)bencil]butanamida ($m/z = 591 (M+H)^+$);

4-(2-amino-4-piridinil)-2-{[2,2-bis(4-metoxifenil)acetil]amino}-*N*-[4-(2-hidroxi-*etil*)bencil]butanamida ($m/z = 583 (M + H)^+$);

4-(2-amino-4-piridinil)-2-{[2,2-bis(4-hidroxifenil)acetil]amino}-*N*-[4-(2-hidroxi-*etil*)bencil]butanamida ($m/z = 555 (M + H)^+$);

4-(2-amino-4-piridinil)-*N*-[4-(2-hidroxi-*etil*)bencil]-2-{[2-(4-hidroxifenil)-2-fenil-*cetil*]amino}butanamida ($m/z = 539 (M + H)^+$);

4-(2-amino-4-piridinil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]-*N*-[4-(hidroximetil)bencil]-butanamida ($m/z = 509 (M + H)^+$);

4-(2-amino-4-piridinil)-2-{[2,2-bis(4-clorofenil)acetil]amino}-*N*-[4-(hidroximetil)-bencil]butanamida ($m/z = 577 (M + H)^+$);

4-(2-amino-4-piridinil)-2-{[2,2-bis(4-metoxifenil)acetil]amino}-*N*-[4-(hidroximetil)bencil]butanamida ($m/z = 569 (M + H)^+$);

4-(2-amino-4-piridinil)-2-{[2,2-bis(4-hidroxifenil)acetil]amino}-*N*-[4-(hidroximetil)bencil]butanamida ($m/z = 541 (M + H)^+$);

4-(2-amino-4-piridinil)-*N*-[4-(hidroximetil)bencil]-2-{[2-(4-hidroxifenil)-2-fenil-*acetil*]amino}butanamida ($m/z = 525 (M + H)^+$);

4-(2-amino-4-piridinil)-2-{[2,2-bis(4-clorofenil)acetil]amino}-*N*-(4-hidroxibencil)-butanainida;

4-(2-amino-4-piridinil)-2-{[2,2-bis(4-metoxifenil)acetil]amino}-*N*-(4-hidroxi-bencil)butanamida;

4-(2-amino-4-piridinil)-2-{[2,2-bis(4-hidroxifenil)acetil]amino}-*N*-(4-hidroxi-bencil)butanamida;

4-(2-amino-4-piridinil)-*N*-(4-hidroxibencil)-2-{[2-(4-hidroxifenil)-2-fenil-acetil]-amino}butanamida;

4-(2-amino-4-piridinil)-*N*-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]-butanamida ($m/z = 523 (M + H)^+$);

4-(2-amino-4-piridinil)-*N*-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-2-{[2,2-bis(4-clorofenil)-acetil]amino}butanamida ($m/z = 591 (M + H)^+$);

4-(2-amino-4-piridinil)-*N*-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-2-{[2,2-bis(4-metoxifenil)-acetil]amino}butanamida ($m/z = 583 (M + H)^+$);

4-(2-amino-4-piridinil)-*N*-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-2-{[2,2-bis(4-hidroxifenil)-acetil]amino}butanamida ($m/z = 555 (M + H)^+$);

4-(2-amino-4-piridinil)-*N*-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-2-{[2-(4-hidroxifenil)-2-fenilacetil]amino}butanamida ($m/z = 539 (M + H)^+$);

3-(6-amino-3-piridinil)-2-{[2,2-bis(4-clorofenil)acetil]amino}-*N*-(4-{2-[(2-hidroxi-etil)amino]-2-oxoetil}bencil)propanamida ($m/z = 634 (M + H)^+$);

3-(6-amino-3-piridinil)-2-{[2,2-bis(4-hidroxifenil)acetil]amino}-*N*-(4-{2-[(2-hidroxi-etil)amino]-2-oxoetil}bencil)propanamida ($m/z = 598 (M + H)^+$);

3-(6-amino-3-piridinil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]-*N*-[4-(trifluorometil)bencil]-propanamida ($m/z = 533 (M + H)^+$);

3-(6-amino-3-piridinil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]-*N*-(4-metilbencil)propanamida ($m/z = 479 (M+H)^+$);

3-(6-amino-3-piridinil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]-*N*-(4-fluorobencil)propanamida ($m/z = 483 (M+H)^+$);

3-(6-amino-3-piridinil)-2-{[2,2-bis(4-clorofenil)acetil]amino}-*N*-(4-metilbencil)-propanamida ($m/z = 547 (M+H)^+$);

3-(6-amino-3-piridinil)-2-{[2,2-bis(4-clorofenil)acetil]amino}-*N*-(4-fluorobencil)-propanamida ($m/z = 551 (M+H)^+$);

3-(6-amino-3-piridinil)-2-{[2-(4-hidroxifenil)-2-fenilacetil]amino}-*N*-[4-(trifluoro-metil)bencil]propanamida ($m/z = 549 (M + H)^+$);

3-(6-amino-3-piridinil)-2-{[2-(4-hidroxifenil)-2-fenilacetil]amino}-*N*-(4-metil-bencil)propanamida ($m/z = 495 (M + H)^+$);

3-(6-amino-3-piridinil)-*N*-(4-fluorobencil)-2-{[2-(4-hidroxifenil)-2-fenilacetil]amino}propanamida ($m/z = 499 (M + H)^+$);

3-(6-amino-3-piridinil)-2-{[2,2-bis(4-metoxifenil)acetil]amino}-*N*-(4-metilbencil)propanamida ($m/z = 539 (M+H)^+$);

3-(6-amino-3-piridinil)-2-{[2,2-bis(4-metoxifenil)acetil]amino}-*N*-(4-fluorobencil)propanamida ($mz = 543 (M + H)^+$);

4-(2-amino-4-piridinil)-*N*-(4-{2-[(2-hidroxietyl)amino]-2-oxoetil}bencil)-2-{[2-(4-hidroxifenil)-2-fenilacetil]amino}butanamida ($m/z = 596 (M+H)^+$);

N-(4-aminobencil)-4-(2-amino-4-piridinil)-2-{[2-(4-hidroxifenil)-2-fenilacetil]-amino}butanamida ($m/z = 510 (M+H)^+$);

4-(2-amino-4-piridinil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]-*N*-(4-metilbencil)butanamida ($m/z = 493 (M + H)^+$);

4-(2-amino-4-piridinil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]-*N*-(4-fluorobencil)butanamida ($m/z = 497 (M+H)^+$);

4-(2-amino-4-piridinil)-2-{[2,2-bis(4-clorofenil)acetil]amino}-*N*-(4-metilbencil)-butanamida ($m/z = 561 (M + H)^+$);

4-(2-amino-4-piridinil)-2-{[2,2-bis(4-clorofenil)acetil]amino}-*N*-(4-fluorobencil)-butanamida ($m/z = 565 (M + H)^+$); y

3-(6-amino-3-piridinil)-*N*-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-2-{[2-(4-metoxifenil)-2-fenilacetil]amino}propanamida ($m/z = 539 (M+H)^+$).

Ejemplo 12

Los compuestos listados a continuación se prepararon utilizando la síntesis en fase sólida en concordancia con el siguiente procedimiento:

(a) El ácido ligado a la resina, preparado en concordancia con el procedimiento descrito en el Ejemplo 11 anterior, utilizando el ácido 2,2-difenilacético como el ácido carboxílico, se acopló al clorhidrato de 2-(trimetilsilil)etil 4-(aminometil)bencil-carbamato, con el propósito de producir un compuesto de formula I previamente definida en el cual R^1 , R^2 , R^3 , R^5 y R^6 todos son H, n es 1, Ar^1 es un grupo 4-aminofenil protegido con (triethylsilyl)etoxicarbonil (Teoc) y R^4 es 6-amino-3-piridinil (anclado en el grupo amino), de la manera siguiente: El ácido ligado a la resina (5,28 g de resina corresponden a 3,75 mmol de ácido) se dejó hinchar en DMF y el DMF se filtró. Se agregaron a la resina DIPEA (1,258 mL; 7,5 mmol), clorhidrato de 2-(trimetilsilil)etilaminometil)bencilcarbamato (2,38 g; 7,5 mmol) disuelto en 26 mL de DMF, y HOBt (1,01 g, 7,5 mmol) y DIC (0,947 g, 7,5 mmol) disuelto en 26 mL de DMF, la reacción se dejó a temperatura ambiente

durante 2 días. Se filtró el exceso de solventes y reactantes y la resina se lavó (3 veces con cada solvente) con DMF, MeOH, CH_2Cl_2 y finalmente con MeOH.

(b) Se removió el grupo Teoc del derivado anclado 4-aminometilbencil de la manera siguiente. La resina proveniente del paso (a) anterior se dejó hinchar en THF y el THF se filtró. Se agregó THF (34 mL) y fluoruro de tetrabutilamonio (18,8 mL de una solución 1M en THF) y se dejó la reacción a temperatura ambiente durante una noche. El exceso de reactante y solvente se filtró y la resina se lavó (3 veces con cada solvente) con THF, THF:agua (4:1), MeOH, CH_2Cl_2 y finalmente con MeOH.

La síntesis paralela se llevo a cabo utilizando un bloque FlexChemTM Synthesis/Filtration Robins Scientific. La cantidad de bencilamina ligada a la resina utilizada en cada recipiente (orificio) fue de 23 mg (equivalente a 0,0173 mmol/recipiente).

(c) La bencilamina ligada a la resina, proveniente del paso (b) anterior, se hizo reaccionar con un isocianato apropiado de la manera siguiente:

1. Se dejó hinchar la resina en CH_2Cl_2 durante 30 minutos y el CH_2Cl_2 se filtró.
2. Se agregó a la resina una solución 1,45 M del isocianato apropiado (0,25 mL, 2 eq.) en CH_2Cl_2 y la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente.
3. El exceso de reactante y solvente se removieron y la resina se lavó con CH_2Cl_2 y DMF.

(d) El producto se clivó (se escindió) a partir de la resina de la manera siguiente. A la resina presente en cada orificio proveniente del paso (c) anterior se agregó CH_2Cl_2 :TFA (1:1; 0,4 mL) y la reacción se agitó

durante 1,5 horas a temperatura ambiente. La remoción de la resina, mediante lavado de la misma con una porción adicional de CH_2Cl_2 :TFA (1:1) 2 x 0,2 mL, seguida por la evaporación del solvente y el exceso de TFA, permitió la obtención de los productos finales listados a continuación a manera de sus correspondientes sales TFA:

Se prepararon los siguientes compuestos:

3-(6-amino-3-piridinil)-*N*-(4-([(anilino)carbonil]amino)metil)bencil]-2-[(2,2-difenilacetil)amino]propanamida ($m/z = 613 (M + H)^+$);

3-(6-amino-3-piridinil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]-*N*-[4-([(etil-amino)carbonil]-amino)metil)bencil]propanamida ($m/z = 565 (M + H)^+$);

3-(6-amino-3-piridinil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]-*N*-[4-([(metil-amino)carbonil]-amino)metil)bencil]propanamida ($m/z = 551 (M + H)^+$);

3-(6-amino-3-piridinil)-*N*-[4-([(bencilamino)carbonil]amino)metil)bencil]-2-[(2,2-difenilacetil)amino]propanamida ($m/z = 627 (M + H)^+$);

3-(6-amino-3-piridinil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]-*N*-[4-([(tetrahydro-2H-piran-2-ilamino)carbonil]amino)metil)bencil]propanamida ($m/z = 621 (M+H)^+$);

3-(6-amino-3-piridinil)-*N*-[4-([(tert-butilamino)carbonil]amino)metil)bencil]-2-[(2,2-difenilacetil)amino]propanamida ($m/z = 593 (M + H)^+$);

3-(6-amino-3-piridinil)-*N*-[4-([(ciclohexilamino)carbonil]amino)metil)bencil]-2-[(2,2-difenilacetil)amino]propanamida ($m/z = 619 (M+H)^+$); y

N-[4-([(alilamino)carbonil]amino)metil)bencil]-3-(6-amino-3-piridinil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]propanamida ($m/z = 577 (M+H)^+$).

Ejemplo 13

Los compuestos listados a continuación se prepararon mediante síntesis de fase sólida utilizando la misma bencilamina ligada a la resina tal como se describió en el Ejemplo 12(b) anterior utilizando un equipo VacMasterTM. La cantidad de resina en cada orificio de reacción fue de 30 mg (correspondiente a 0,0226 mmol/orificio).

(a) La bencilamina ligada a la resina se hizo reaccionar con un cloroformiato apropiado (con el fin de obtener carbamatos) de la manera siguiente:

1. Se dejó hinchar la resina en CH_2Cl_2 y el CH_2Cl_2 se filtró.
2. Se agregó a cada orificio una solución del cloroformiato apropiado (0,113 mmol; 5 eq.) y N-metil morfolina (0,0248 mmol; 1,1 eq.) en CH_2Cl_2 y la reacción se dejó a temperatura ambiente durante 1 h 45 minutos.
3. Se filtró el exceso de solvente y reactantes y la resina se lavó (3 veces con cada solvente) con CH_2Cl_2 , MeOH, CH_2Cl_2 y finalmente con MeOH.
4. Los pasos 2 y 3 anteriores se repitieron una sola vez.

(b) Se clivaron los productos a partir de la resina de la manera siguiente: A cada recipiente (orificio) se agregó CH_2Cl_2 :TFA (1:1) y la reacción se dejó proseguir durante 45 minutos. La solución se filtró, se recolectó y se liofilizó para obtener los productos finales listados a continuación a manera de sus correspondientes sales TFA:

Se prepararon los siguientes compuestos:

Alil 4-[(3-(6-amino-3-piridinil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]-propanoil)amino)-metil]bencilcarbamato ($m/z = 578 (M + H)^+$);

Metil 4-[(3-(6-amino-3-piridinil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]-propanoil)amino)-metil]bencilcarbamato ($m/z = 552 (M + H)^+$);

Bencil 4-[(3-(6-amino-3-piridinil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]-propanoil)amino)-metil]bencilcarbamato ($m/z = 628 (M + H)^+$);

Fenil 4-[(3-(6-amino-3-piridinil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]-propanoil)amino)-metil]bencilcarbamato ($m/z = 614 (M + H)^+$);

iso-Butil 4-[(3-(6-amino-3-piridinil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]-propanoil)amino)metil]bencilcarbamato ($m/z = 594 (M + H)^+$);

Propil 4-[(3-(6-amino-3-piridinil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]-propanoil)amino)-metil]bencilcarbamato ($m/z = 580 (M + H)^+$);

Ciclopentil 4-[(3-(6-amino-3-piridinil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]propanoil)amino)metil]bencilcarbamato ($m/z = 606 (M+H)^+$); y

2-Propinil 4-[(3-(6-amino-3-piridinil)-2-[(2,2-difenilacetil)amino]-propanoil)amino)metil]bencilcarbamato ($m/z = 576 (M + H)^+$).

Los compuestos listados en los Ejemplos 11 a 13, se sometieron a prueba en la Prueba A anterior, y exhibieron un valor CI_{50} menor de 5 μM (receptores Y_1).

Ejemplo 14

3-(6-Amino-3-piridinil)-N-(4-fluorobencil)-2-{[2-(3-metoxifenil)-2-fenilacetil]amino}propanamida, trifluoroacetato

(a) Dietil 2-[[benciloxi]carbonil]amino}-2-({6-[(*tert*-butoxicarbonil)-amino]-3-piridinil}metil)malonato

Una mezcla de dietil 2-[[benciloxi]carbonil]amino}malonato (3,28 g; 10,6 mmol; ver Jacob et al, *Synthesis*, (1993) 6, 611) y *tert*-butil 5-(bromometil)-2-piridinilcarbamato (3,2 g; 11,14 mmol) se trató con DBU (3,87 g; 25,4 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 2,5 horas. Se removió el acetonitrilo y el residuo se tomó en EtOAc:agua (250 mL, 4:1). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con KHSO₄ 0,2 M (2 x 25 mL), agua (25 mL), salmuera (25 mL) y se secó (MgSO₄). La filtración, seguida por una evaporación produjo el compuesto del subtítulo (4,92 g; 89,6 %).

LC-MS $m/z = 516 (M + H)^+$

(b) N-[(Benciloxi)carbonil]-3-{6-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-piridinil}alanina

Se disolvió el dietil 2-[[benciloxi]carbonil]amino}-2-({6-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-piridinil}metil)malonato (4,9 g; 9,5 mmol; proveniente del paso (a) anterior) sometiéndolo a reflujo en dioxano (110 mL), y se agregó NaOH (0,798 g; 19,95 mmol), disuelto en agua (22 mL). Después de 1 h y 25 minutos a reflujo, se agregó NaOH (0,798; 19,95 mmol) y se continuó el reflujo durante 45 minutos adicionales. La reacción se dejó enfriar y el dioxano se removió. Se acidificó la fase acuosa remanente con KHSO₄ 1 M y se extrajo con EtOAc (1 x 100 y 1 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL) y se secaron (MgSO₄). La filtración seguida por una evaporación del solvente produjo el compuesto del subtítulo (3,58 g; 90,7%).

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ 9,6-10,4 (dos bs, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,85 (bs, 1H), 7,61 (bd, 1H), 7,3-7,42 (m, 5H), 5,69 (d, 1H, NH), 5,1-5,2 (m, 2H), 4,54-4,61 (m, 1H), 3,21 (d, 2 H), 1,51 (s, 9H).

(c) 3-{6-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-3-piridinil}alanina

Se disolvió en metanol (80 mL) y agua (2 mL) *N*-[(benciloxi)carbonil]-3-{6-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-piridinil}alanina (3,56 g; 8,57 mmol; proveniente del paso (b) anterior) y la mezcla se hidrogenó sobre 5% de paladio en carbón activado (3,6 g; la pasta al 50% corresponde a 10 mol% de catalizador) a presión atmosférica por 1 hora, durante dicho tiempo el producto había cristalizado. Se agregó agua (200 mL) y la mezcla pastosa se alcalinizó con NaOH 2 M con el fin de disolver el producto. Luego se removió el catalizador mediante filtración y la solución resultante se concentró al vacío. La fase acuosa remanente alcalina se neutralizó con HCl 1 M y se liofilizó para producir el compuesto del subtítulo (2,4 g; 99,6 %) a manera de un polvo blanco.

RMN ^1H (400 MHz; D_2O): δ 8,17 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 4,01 (t, 1H), 3,14-3,30 (m, 2H), 1,56 (s, 9H)

(d) *N*-[(Aliloxi)carbonil]-3-{6-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-piridinil}alanina

Se enfrió en un baño de hielo una solución de 3-{6-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-piridinil}alanina (2,4 g; 8,53 mmol; proveniente del paso (c) anterior) en agua (39 mL), NaOH 2 M (11 mL) y THF (50 mL), y se agregó ácido alil carbonoclorhídrico (1,134 g; 9,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. El THF se removió y la fase acuosa alcalina se lavó dos veces con dietil éter (15 mL) y se acidificó mediante la adición de HCl al 20%. La fase acuosa acidificada se extrajo con EtOAc (1 x 100 + 1 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 mL), salmuera (20 mL) y se secaron (MgSO_4). La filtración seguida de una evaporación del solvente produjo el compuesto del subtítulo (2,24 g; 72 %).

RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3): δ 11-12 (bs, 1H), 9,4-9,8 (bs, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 5,91-6,03 (m, 1H), 5,66 (d, 1H, NH), 5,36 (dd, 1H), 5,27 (dd, 1H), 4,55-4,70 (m, 3H), 3,16-3,26 (m, 2H), 1,52 (s, 9H)

(e) Alil 1-({6-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-piridinil}metil)-2-[(4-fluorobencil)-amino]-2-oxoetilcarbamato

Se disolvió en CH₃CN (50 mL) *N*-[(Aliloxi)carbonil]-3-{6-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-piridinil}alanina (2,24 g; 6,14 mmol; proveniente del paso (d) anterior) y se agregó (4-fluorofenil)metanamina (0,845 g; 6,75 mmol) (con lo cual se formó un precipitado) seguido por DIPEA (3,17 g, 24,5 mmol). La mezcla pastosa se enfrió en un baño de hielo y se agregó TBTU (2,47 g; 7,69 mmol) y la reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. Se agregó DMF (20 mL) y la mezcla pastosa se agitó durante otros 45 minutos. Se evaporó el solvente y se agregó al residuo agua:MeOH (50 mL; 1:1) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El precipitado se filtró y se lavó con 1 x 40 mL de agua:MeOH (40 mL; 1:1) y THF (30 mL). Luego la torta de filtración se disolvió en THF, y el THF se removió *al vacío* para producir el compuesto del subtítulo (1,87 g; 64%).

LC-MS $m/z = 473 (M+H)^+$

(f) *tert*-Butil 5-{2-amino-3-[(4-fluorobencil)amino]-3-oxopropil}-2-piridinilcarbamato

A una mezcla pastosa de alil 1-({6-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-piridinil}metil)-2-[(4-fluorobencil)amino]-2-oxoetilcarbamato (1,85 g; 3,92 mmol; proveniente del paso (e) anterior) en THF (50 mL) se agregó trifenilfosfina (0,411g; 1,57 mmol) y tris(dibencilidino-acetona)-dipaladio(0) (0,179 g; 0,196 mmol) y el recipiente se inundó con nitrógeno. Se agregó dimetil malonato (3,62 g; 27,44 mmol) y la mezcla pastosa se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente después de lo cual la mezcla pastosa se disolvió. Se removió el THF y el residuo se tomó en EtOAc (75 mL). La fase EtOAc se lavó con agua (15 mL) y se extrajo con HCl 0,5 M (2 x 20 mL). Las fases acuosa/ácida combinadas se lavaron con dietil éter (10 mL), se alcalinizaron con NaOH 3,75 M y se extrajeron con EtOAc (1x 50 mL + 1 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 1 x 10 mL de salmuera y se secaron. La filtración y evaporación produjo 1,344 g del producto crudo el cual se

purificó mediante HPLC preparativa utilizando un gradiente de 0,1 M $\text{NH}_4\text{OAc}:\text{CH}_3\text{CN}$ (95:5 a 0:100) con lo cual se obtuvo el compuesto del subtítulo.

LC-MS $m/z = 389$ ($M + H$)⁺.

(g) *tert*-Butil 5-(3-[(4-fluorobencil)amino]-2-{[2-(3-metoxifenil)-2-fenilacetil]-amino}-3-oxopropil)-2-piridinilcarbamato

A una mezcla pastosa de *tert*-butil 5-{2-amino-3-[(4-fluorobencil)amino]-3-oxopropil}-2-piridinilcarbamato (0,1 g; 0,257 mmol; proveniente del paso (f) anterior), se agrego ácido 2-(3-metoxifenil)-2-fenilacético (0,0624 g; 0,257 mmol) y DIPEA (0,133 g; 1,029 mmol) en acetonitrilo (1,5 mL). Se agregó TBTU (0,105 g; 0,327 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se formó un precipitado blanco el cual se filtró, se lavó con acetonitrilo, agua y se secó para producir el compuesto del subtítulo (0,136 g, 86%).

(h) 3-(6-Amino-3-piridinil)-*N*-(4-fluorobencil)-2-{[2-(3-metoxifenil)-2-fenilacetil]-amino}propanamida, sal trifluoroacetato

Se disolvió en $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{TFA}$ (3:1; 4 mL) el *tert*-Butil 5-(3-[(4-fluorobencil)amino]-2-{[2-(3-metoxifenil)-2-fenilacetil]amino}-3-oxopropil)-2-piridinilcarbamato (0,131 g; 0,214 mmol; proveniente del paso (g) anterior) y la solución se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se removió el solvente y el residuo se trituroó con MeOH:agua con lo cual se obtuvo el compuesto del título (0,113 g; 84 %).

LC-MS $m/z = 513$ ($M+H$)⁺

Ejemplo 15

3-(6-Amino-3-piridinil)-2-{[2-(3-clorofenil)-2-fenilacetil]amino}-*N*-(4-fluorobencil)propanamida

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en

el Ejemplo 14 anterior, pero utilizando el ácido 2-(3-clorofenil)-2-fenilacético en lugar del ácido 2-(3-metoxifenil)-2-fenilacético en el paso (g).

LC-MS $m/z = 517 (M+H)^+$

Ejemplo 16

3-(6-Amino-3-piridinil)-2-{[2-(4-clorofenil)-2-(4-metoxifenil)-
acetil]amino}-N-(4-fluorobencil)propanamida

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 14 anterior, pero utilizando el ácido 2-(4-clorofenil)-2-(4-metoxifenil)acético en lugar del ácido 2-(3-metoxifenil)-2-fenilacético el paso (g).

LC-MS $m/z = 547 (M+H)^+$

Los compuestos listados en los Ejemplos 14 a 16, se sometieron a prueba en la Prueba A anterior, y exhibieron un valor CI_{50} menor de 5 μM (receptores Y_1).

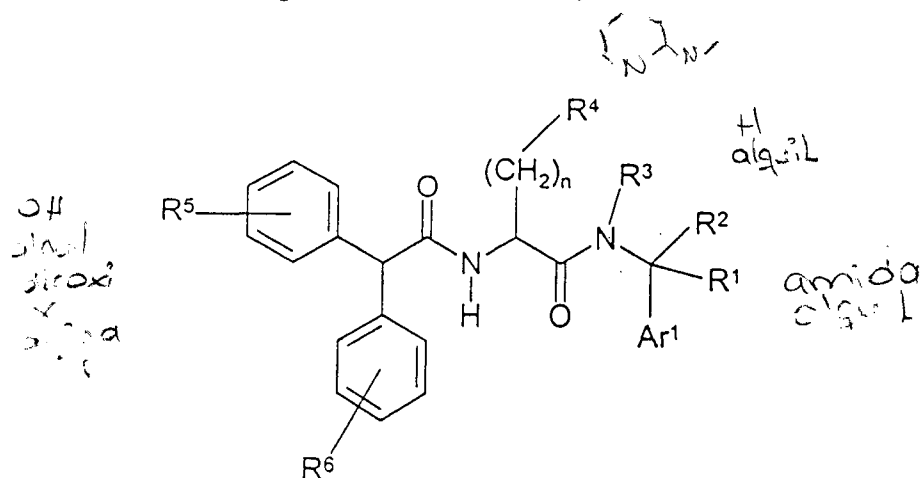
Abreviaturas

ACE	=	enzima convertidora de la angiotensina
At	=	7-azabenzotriazol
Bt	=	benzotriazol
<i>t</i> -BuOH	=	<i>tert</i> -butanol
br	=	banda ancha (en relación a la RMN)
d	=	doblete (en relación a la RMN)
DBU	=	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	=	diciclohexilcarbodiimida
dd	=	doblete de dobletes (en relación a la RMN)
DIC	=	diisopropilcarbodiimida

DIPEA	=	diisopropiletilamina
DMAP	=	4-dimetilaminopiridina
DMF	=	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	=	dimetilsulfóxido
EDC	=	1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida
Et	=	etil
EtOAc	=	acetato de etilo
h	=	hora(s)
Fmoc	=	9-fluorenilmetoxycarbonil
HATU	=	<i>N</i> -{(dimetilamino)(1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]piridina-1-il)-metilen}- <i>N</i> -metilmetanaminio, hexafluorofosfato, <i>N</i> -óxido
HCl	=	ácido clorhídrico
HEPES	=	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinoctanosulfónico
HOBt	=	1-hidroxibenzotriazol
HPLC	=	cromatografía líquida de alta resolución
m	=	multiplete (en relación a la RMN)
Me	=	metil
MeOH	=	metanol
p.f.	=	punto de fusión
NPY	=	neuropéptido Y
PE	=	polietileno
F	=	fenil
Pi	=	piridil
q	=	cuarteto (en relación a la RMN)
ta	=	temperatura ambiente
s	=	singlete (en relación a la RMN)
Su	=	succinimida
t	=	triplete (en relación a la RMN)
TBTU	=	O-(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio, tetrafluoroborato
Teoc	=	2-(trimetilsilil)etoxycarbonil
TFA	=	ácido trifluoroacético
THF	=	tetrahidrofurano
TLC	=	cromatografía de capa fina
Ts	=	<i>p</i> -toluenosulfonil

Reivindicaciones

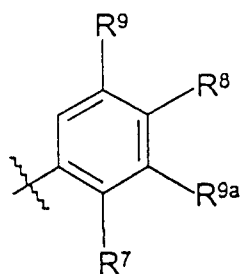
1. Un compuesto de fórmula I,



en donde

n representa 1, 2 ó 3;

Ar¹ representa un fragmento estructural de la fórmula



ó representa 1- ó 2-naftil, grupo éste último que va opcionalmente sustituido con uno ó más sustituyentes seleccionados entre OH, halo y alcoxi C₁₋₇;

R⁷ representa H ó OH;

R⁸ representa H, halo, alquil C₁₋₇, -(CH₂)_mOR¹⁶, -(CH₂)_mN(R¹⁶)R¹⁷,
 -(CH₂)_pC(O)N(R¹⁶)R¹⁷, -(CH₂)_pC(O)N(R¹⁷)CH₂C(O)OR¹⁶,
 -(CH₂)_pN(R¹⁸)C(O)N(R¹⁶)R¹⁷, -(CH₂)_pN(R¹⁷)C(O)N(R¹⁸)CH₂C(O)OR¹⁶,

$-(CH_2)_pN(R^{17})C(O)OR^{16a}$, $-O(CH_2)_pC(O)OR^{16}$, $-N(R^{17})(CH_2)_pC(O)OR^{16}$,
ó, junto con ya sea R^9 ó R^{9a} , forma un grupo metilendioxi;

R^9 y R^{9a} independientemente representan H, halo, OH, alquil C_{1-7} ó alcoxi C_{1-7} , y/o uno entre R^9 y R^{9a} puede, junto con R^8 , formar un grupo metilendioxi;

R^{16} representa H, alquil C_{1-7} ó $-(CH_2)_q$ -fenil;

R^{16a} representa alquil C_{1-7} ó $-(CH_2)_q$ -fenil;

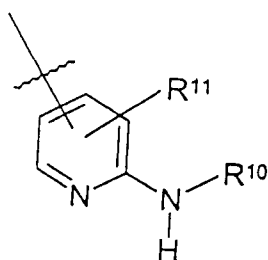
m representa 0, 1, 2, ó 3;

p representa 1, 2, 3 ó 4;

q representa 0 ó 1;

R^1 representa H, $C(O)NH_2$ ó alquil C_{1-4} (opcionalmente sustituido y/o terminado con uno ó más sustituyentes seleccionados entre hidroxí y amino);

R^4 representa un fragmento estructural de fórmula II,



II

R^{10} y R^{11} independientemente representan H ó alquil C_{1-4} ;

R^5 y R^6 independientemente representan uno ó más sustituyentes

opcionales seleccionados entre OH, alquil C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halo, N(R¹²)R¹³, -N(R¹⁷)CH₂C(O)OR¹⁴ y OCH₂C(O)OR¹⁵;

R², R³, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁷ y R¹⁸ independientemente representan, en cada ocurrencia, H ó alquil C₁₋₇;

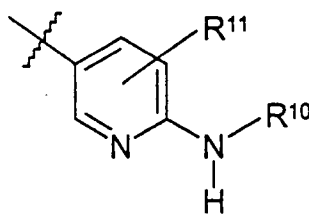
ó un derivado farmacéuticamente aceptable de éste.

2. Un compuesto acorde con la Reivindicación 1, en donde R¹ representa H ó metil.

3. Un compuesto acorde con la Reivindicación 1 ó con la Reivindicación 2, en donde R² representa H.

4. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde R³ representa H ó metil.

5. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde R⁴ representa un fragmento estructural de fórmula



6. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde R⁵ ya sea está ausente ó representa un solo sustituyente seleccionado entre OH, halo, metil y metoxi.

7. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde R⁶ ya sea está ausente ó representa un solo sustituyente seleccionado entre OH, halo, metil y metoxi.

8. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde R⁷ representa H.

9. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde R^8 representa OCH_3 , halo, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2N(H)C(O)N(R^{16})(R^{17})$, NH_2 ó OH .

10. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde R^9 representa H.

11. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde R^{9a} representa H.

12. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde R^{10} representa H.

13. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde R^{11} representa H.

14. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde n representa 1.

15. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde R^{16} representa H, alquil C_{1-7} , fenil ó bencil.

16. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde R^{17} representa H ó metil.

17. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16, ó un derivado farmacéuticamente aceptable de éste, en comezcla con un auxiliar de formulación, diluyente ó vehículo portador farmacéuticamente aceptables.

18. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16, ó un derivado farmacéuticamente aceptable de éste, útil como producto farmacéutico.

19. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16, ó un derivado farmacéuticamente aceptable de éste, útil en el tratamiento de un desorden que sea mediado por el neuropéptido Y.

20. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16, ó un derivado farmacéuticamente aceptable de éste, útil en el tratamiento de una enfermedad cardiovascular.

21. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16, ó un derivado farmacéuticamente aceptable de éste, útil en el tratamiento de la obesidad.

22. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16, ó un derivado farmacéuticamente aceptable de éste, de uso en la manufactura de un medicamento útil en el tratamiento de un desorden que sea mediado por el neuropéptido Y.

23. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16, ó un derivado farmacéuticamente aceptable de éste, de uso en la manufactura de un medicamento útil en el tratamiento de una enfermedad cardiovascular.

24. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16, ó un derivado farmacéuticamente aceptable de éste, de uso en la manufactura de un medicamento útil en el tratamiento de la obesidad.

25. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16, ó un derivado farmacéuticamente aceptable de éste, de uso en el tratamiento de un desorden que sea mediado por el sub-receptor Y₁ del neuropéptido Y.

26. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a

16, ó un derivado farmacéuticamente aceptable de éste, útil en el tratamiento de la vasoconstricción.

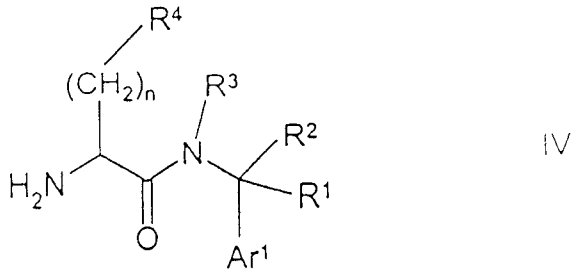
27. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16, ó un derivado farmacéuticamente aceptable de éste, de uso en la manufactura de un medicamento útil en el tratamiento de un desorden que sea mediado por el receptor Y_1 del neuropéptido Y.

28. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16, ó un derivado farmacéuticamente aceptable de éste, ó la manufactura de un medicamento útil en el tratamiento de la vasoconstricción.

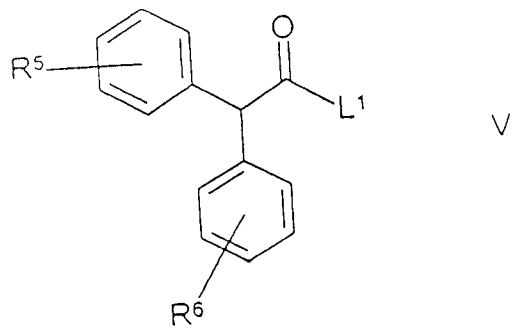
Prod.
Proced.

29. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I, acorde con la Reivindicación 1, proceso que comprende:

(a) reacción de un compuesto de fórmula IV,



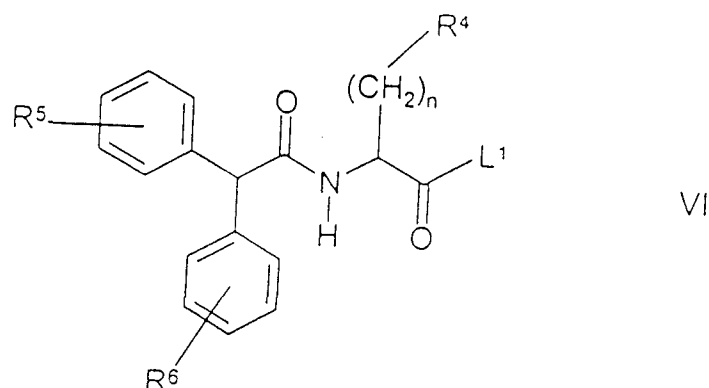
en donde Ar^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y n corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1, con un compuesto de fórmula V,



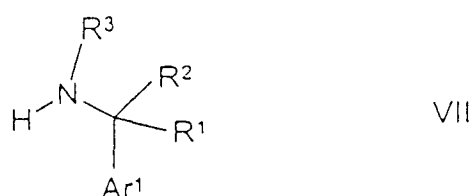
en donde L^1 representa un grupo desprendible y R^5 y R^6 corresponden a lo

previamente definido en la Reivindicación 1;

(b) reacción de un compuesto de fórmula VI,



en donde L^1 corresponde a lo previamente definido y R^4 , R^5 , R^6 y n corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1, con un compuesto de fórmula VII,



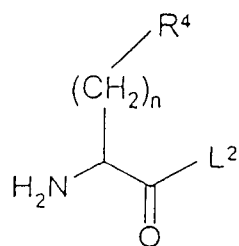
en donde Ar^1 , R^1 , R^2 y R^3 corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1;

- (c) conversión de uno, ó de ambos, sustituyentes R^5 , R^6 , en otro ó en otros sustituyentes;
- (d) conversión de un sustituyente en Ar^1 en otro; ó
- (e) desprotección de un derivado protegido de un compuesto de fórmula I previamente ya definida en la Reivindicación 1.

30. Un proceso acorde con la Reivindicación 29, en donde, en el compuesto de fórmula I, R^8 representa $-CH_2N(H)C(O)N(H)R^{16}$, en donde R^{16} corresponde a lo previamente definido en la Reivindicación 1, proceso que comprende la reacción de un correspondiente compuesto de fórmula I en el cual R^8 representa $-CH_2NH_2$ con un compuesto de fórmula $R^{16}NCO$, en donde R^{16} corresponde a lo previamente definido en la Reivindicación 1.

31. Un proceso acorde con la Reivindicación 29, en donde, en el compuesto de fórmula I, R^8 representa $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16a}$, en donde R^{16a} corresponde a lo previamente definido en la Reivindicación 1, proceso que comprende la reacción de un correspondiente compuesto de fórmula I en el cual R^8 representa $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, con un compuesto de fórmula $R^{16a}\text{OC}(\text{O})\text{Hal}$, en donde R^{16a} corresponde a lo previamente definido en la Reivindicación 1 y Hal representa Cl, Br ó I.

32. Un compuesto de fórmula VIII,



VIII

ó un derivado protegido de éste, en donde L^2 representa un grupo desprendible y R^4 y n corresponden a lo previamente definido en la Reivindicación 1.

(21) No. SOLICITUD:

(51) INT. CL.:

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: 04-07-00

(71) SOLICITANTE: **ASTRA ZENECA AB,**

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD: 9902596-7

(72) INVENTOR/ES: Nils-Ake Bergman, Marcel Linschoten,
 Christer Westerlund y Thomas Antonsson.

(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 06-07-99

(33) PAÍS: SE

(74) APODERADO: **JOSE ANTONIO LLOREDA**

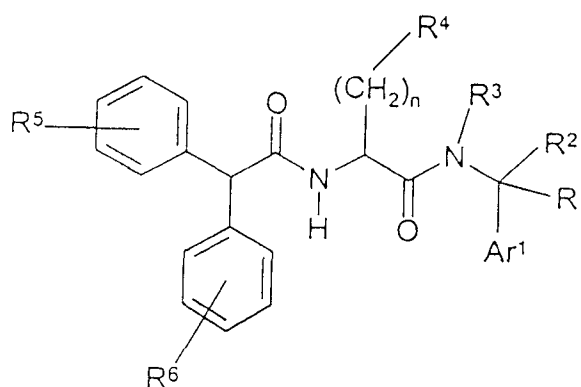
(54) TÍTULO:

" NUEVOS ANTAGONISTAS NPY. "

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

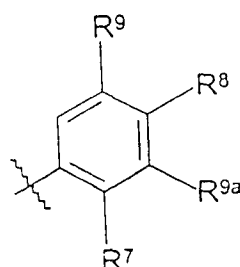
Un compuesto de fórmula I,



en donde

n representa 1, 2 ó 3;

Ar¹ representa un fragmento estructural de la fórmula



ó representa 1- ó 2-naftil, grupo éste último que va opcionalmente sustituido con uno ó

más sustituyentes seleccionados entre OH, halo y alcoxi C₁₋₇;

R⁷ representa H ó OH;

R⁸ representa H, halo, alquil C₁₋₇, -(CH₂)_mOR¹⁶, -(CH₂)_mN(R¹⁶)R¹⁷,

(CH₂)_pC(O)N(R¹⁶)R¹⁷, -(CH₂)_pC(O)N(R¹⁷)CH₂C(O)OR¹⁶,

-(CH₂)_pN(R¹⁸)C(O)N(R¹⁶)R¹⁷, -(CH₂)_pN(R¹⁷)C(O)N(R¹⁸)CH₂C(O)OR¹⁶,

-(CH₂)_pN(R¹⁷)C(O)OR^{16a}, -O(CH₂)_pC(O)OR¹⁶, -N(R¹⁷)(CH₂)_pC(O)OR¹⁶,

ó, junto con ya sea R⁹ ó R^{9a}, forma un grupo metilendioxi;

R⁹ y R^{9a} independientemente representan H, halo, OH, alquil C₁₋₇ ó alcoxi C₁₋₇, y/o uno

entre R⁹ y R^{9a} puede, junto con R⁸, formar un grupo metilendioxi;

R¹⁶ representa H, alquil C₁₋₇ ó -(CH₂)_q-fenil;

R^{16a} representa alquil C₁₋₇ ó -(CH₂)_q-fenil;

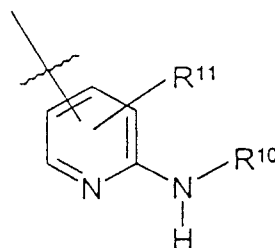
m representa 0, 1, 2, ó 3;

p representa 1, 2, 3 ó 4;

q representa 0 ó 1;

R¹ representa H, C(O)NH₂ ó alquil C₁₋₄ (opcionalmente sustituido y/o terminado con uno ó más sustituyentes seleccionados entre hidroxí y amino);

R⁴ representa un fragmento estructural de fórmula II,



II

R¹⁰ y R¹¹ independientemente representan H ó alquil C₁₋₄;

R⁵ y R⁶ independientemente representan uno ó más sustituyentes opcionales seleccionados entre OH, alquil C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halo, N(R¹²)R¹³, -N(R¹⁷)CH₂C(O)OR¹⁴ y OCH₂C(O)OR¹⁵;

R², R³, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁷ y R¹⁸ independientemente representan, en cada ocurrencia, H ó alquil C₁₋₇;

ó un derivado farmacéuticamente aceptable de éste.

92
90



SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 20349694 202000000
Folios: 91 **ercio**
Fecha (RMD): 2020-07-04 15:45:16
Tramite : 032 PATENTES D 1 REGISTRAD/ 411 PRESENTAC **N C I A**
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [✓]

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante (1) []
- Nombre e identificación del Inventor (1) []
- Título o nombre de la Invención (1) []
- Descripción (5) []
- Reivindicaciones (80) []
- Resumen (4) []
- Comprobante de Pago (2) []

COMPLETA [✓]

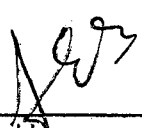
INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

430
2000-07-05

EXPEDIENTE 00-49694

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)

SI ☒ NO ☐ EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de Paris; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐ NO ☒ Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 5 de Julio del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.

202022

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

430
2000-08-10CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC1288
00 049.694
A 61K 31/165 II 31/44

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI ☐ NO ☒ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOSOBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,

EXAMINADOR TECNICO

Agosto 10 del 2000

202007

Folio 95

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

372
2000-08-10

CONCEPTO TECNICO 1288
EXPEDIENTE 00 049.694
IPC A 61 K 31/165 // 31/44

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones:

1. El título debe mencionar el tipo químico que caracteriza a los nuevos antagonistas del NPY inventados. Hacer la aclaración necesaria.
2. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D.C. Agosto 10 del 2000
--	------------------------------------	--

94
26

430
2000-08-17

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-49694

AUTO 2310

DISPONE

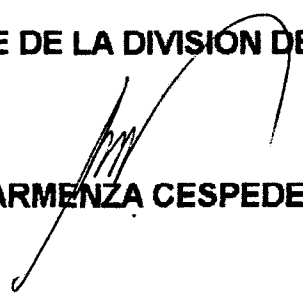
ARTICULO PRIMERO: Conforme lo establece el articulo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérsele al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 15 AGO. 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 17 AGO 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO 

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI ☐ NO ☐

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

202022